



УКРАЇНА

(19) UA (11) 83202 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61P 3/00

C07D 211/22 (2006.01)

C07D 211/26 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

C07D 417/06 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФЕНІЛЗАМІЩЕНІ ПІПЕРИДИНИ ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ ЯК АКТИВАТОРІВ РАПП

1

(21) a200505008

(22) 14.11.2003

(86) PCT/IB2003/005235, 14.11.2003

(31) 60/429,506

(32) 26.11.2002

(33) US

(46) 25.06.2008, Бюл.№ 12, 2008 р.

(72) БЕГЛІ СКОТТ УІЛЬЯМ, БРАНДТ ТОМАС ЕН-  
ДРЮ, ДАГТЕР РОБЕРТ ВЕЙН, ХАДА УІЛЬЯМ ЕН-  
ДРЮ, ХЕЙВОРД ШЕРІЛ МАЄРС, ЛІУ ЖЕНГІУ

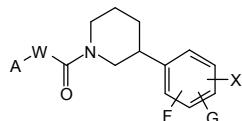
(73) ПФАЙЗЕР ПРОДАКТС ІНК.

(56) WO 93/12086

EP 0 607 536 A1

KOMOTO, TERUO ET AL: "New strong fibrates with  
piperidine moiety" CHEMICAL & PHARMACEUTICAL  
BULLETIN, 48 (12), 1978-1985 CODEN: CPBTAL;  
ISSN: 0009-2363, 2000, XP0008027838

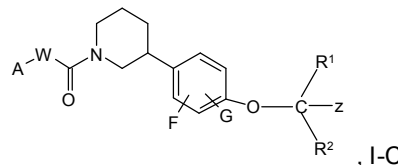
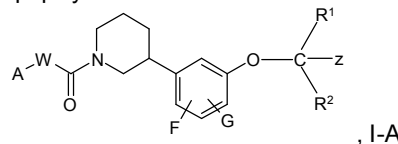
(57) 1. Сполука формули I

або фармацевтично прийнятна сіль згаданої спо-  
луки;де F і G кожен є, незалежно, а) водень, б) галоген,  
с) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл або d) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси;X є а) -Z або б) -O-C(R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>)-Z;Z є а) -C(O)OH, б) -C(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, с) -C(O)-  
NH<sub>2</sub> або d) тетразоліл;R<sup>1</sup> є а) H або б) метил;R<sup>2</sup> є а) H, б) метил або с) -O-CH<sub>2</sub>-феніл;W є а) зв'язок, б) окси, с) -N(H)-, d) -NH(C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>)алкіл-, е) -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, f) -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл-O-;або g) CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, де R<sup>7</sup> і R<sup>8</sup> є зв'язаними разом з утво-  
ренням тричленного повністю насиченого карбо-  
циклічного кільця;A є а) феніл, необов'язково, незалежно заміщений  
одним або двома 1) -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, 2) CF<sub>3</sub>, 3) -OCF<sub>3</sub>,

2

4) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, 5) (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкіл, 6) гало або  
7) гідрокси; або б) тіазоліл, необов'язково, неза-лежно заміщений 1) одним або двома метилами  
або 2) фенілом, необов'язково, незалежно замі-  
щений одним або двома а) -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, б) CF<sub>3</sub>, с)  
-OCF<sub>3</sub>, d) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, е) (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл, f)  
гало, g) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілтіо або h) гідрокси;

за умови, що, коли

W є зв'язок, X є O-C(R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>)-Z, де R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> кожен є  
водень, і Z є -C(O)OH або -C(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, тоді  
один з F або G повинен бути а) -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл або б)  
(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси.2. Сполука згідно з пунктом 1, де X є -O-C(R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>)-Z.3. Сполука згідно з пунктом 2 формули I-A або  
формули I-Cде R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> кожен є, незалежно, а) водень або б)  
метил;F і G кожен є, незалежно, а) водень або б) метил; і  
Z є -C(O)OH.

4. Сполука згідно з пунктом 3, де

W є а) окси, б) -N(H)-, с) -N(H)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл-, d) -(C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>)алкіл- або е) -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл-O-; і A є феніл, необ-  
ов'язково, заміщений а) -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, б) -CF<sub>3</sub>, с) -  
OCF<sub>3</sub> d) -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, е) циклопропіл, f) галоген  
або g) гідрокси; абоW є зв'язок; і A є тіазоліл, необов'язково, заміще-  
ний а) один або два рази метилом, або б) фені-  
лом, необов'язково, заміщеним 1) -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом,

(13) C2

(11) 83202

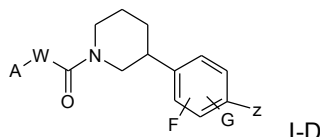
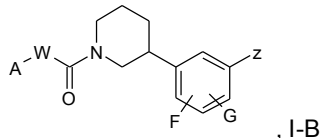
(19) UA

2)  $-\text{CF}_3$ , 3)  $-\text{OCF}_3$ , 4)  $-(\text{C}_1\text{--C}_4)\text{алкокси}$ , 5) циклопропілом, 6) галогеном або 7)  $-(\text{C}_1\text{--C}_4)\text{алкілтіо}$ .

5. Сполука згідно з пунктом 1, де

$\text{X} \in -\text{Z}$ .

6. Сполука згідно з пунктом 5 формули I-B або формули I-D



де F і G є кожен а) водень, б) метил, с) фтор або d) метокси; і

Z є а)  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ , б)  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1\text{--C}_4)\text{алкіл}$  або с)  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ .

7. Сполука згідно з пунктом 6, де

W є а)  $-(\text{C}_1\text{--C}_4)\text{алкіл}-$  або б)  $-(\text{C}_1\text{--C}_4)\text{алкіл}-\text{O}-$ ; і

A є феніл, необов'язково, заміщений а)  $-(\text{C}_1\text{--C}_4)\text{алкіл}$ , б)  $-\text{CF}_3$ , с)  $-\text{OCF}_3$ , d)  $-(\text{C}_1\text{--C}_4)\text{алкокси}$ , е) циклопропіл, f) галоген або g) гідрокси; або

W є зв'язок; і A є а) тiazоліл, необов'язково, заміщений 1) один або два рази метилом або 2) фенілом, необов'язково, заміщеним і)  $-(\text{C}_1\text{--C}_4)\text{алкілом}$ , ii)  $-\text{CF}_3$ , iii)  $-\text{OCF}_3$ , iv)  $-(\text{C}_1\text{--C}_4)\text{алкокси}$ , v) циклопропілом або vi) галогеном; або б) феніл, необов'язково, заміщений 1)  $-(\text{C}_1\text{--C}_4)\text{алкілом}$ , 2)  $-\text{CF}_3$ , 3)  $-\text{OCF}_3$ , 4)  $-(\text{C}_1\text{--C}_4)\text{алкокси}$ , 5) циклопропілом, 6) галогеном або 7)  $-(\text{C}_1\text{--C}_4)\text{алкілтіо}$ .

8. Сполука згідно з пунктом 4, яку вибирають з наступного переліку:

2-(3-{1-[(4-ізопропілфенілкарбамоїл)піперидин-3-іл]фенокси}-2-метилпропіонова кислота;

(S)-2-(3-{1-[(4-ізопропілфенілкарбамоїл)піперидин-3-іл]фенокси}-2-метилпропіонова кислота;

(R)-2-(3-{1-[(4-ізопропілфенілкарбамоїл)піперидин-3-іл]фенокси}-2-метилпропіонова кислота;

2-метил-2-(3-{1-[(4-трифторметилфеніл)ацетил]піперидин-3-іл]фенокси)пропіонова кислота;

(S)-2-метил-2-(3-{1-[(4-трифторметилфеніл)ацетил]піперидин-3-іл]фенокси)пропіонова кислота;

(R)-2-метил-2-(3-{1-[(4-трифторметилфеніл)ацетил]піперидин-3-іл]фенокси)пропіонова кислота;

2-(3-{1-[(4-ізопропілфеніл)ацетил]піперидин-3-іл]фенокси)-2-метилпропіонова кислота;

(S)-2-(3-{1-[(4-ізопропілфеніл)ацетил]піперидин-3-іл]фенокси)-2-метилпропіонова кислота;

(R)-2-(3-{1-[(4-ізопропілфеніл)ацетил]піперидин-3-іл]фенокси)-2-метилпропіонова кислота;

2-(3-{1-[(3-4-ізопропілфеніл)пропіоніл]піперидин-3-іл]фенокси)-2-метилпропіонова кислота;

(S)-2-(3-{1-[(3-4-ізопропілфеніл)пропіоніл]піперидин-3-іл]фенокси)-2-метилпропіонова кислота;

(R)-2-(3-{1-[(3-4-ізопропілфеніл)пропіоніл]піперидин-3-іл]фенокси)-2-метилпропіонова кислота;

2-(3-{1-[(4-ізопропілфенокси)ацетил]піперидин-3-іл]фенокси)-2-метилпропіонова кислота;

(S)-2-(3-{1-[(4-ізопропілфенокси)ацетил]піперидин-3-іл]фенокси)-2-метилпропіонова кислота;

(R)-2-(3-{1-[(4-ізопропілфенокси)ацетил]піперидин-3-іл]фенокси)-2-метилпропіонова кислота;

2-(3-{1-[(2-(4-ізопропілфенокси)-2-метилпропіоніл]піперидин-3-іл]фенокси)-2-метилпропіонова кислота;

(S)-2-(3-{1-[(2-(4-ізопропілфенокси)-2-метилпропіоніл]піперидин-3-іл]фенокси)-2-метилпропіонова кислота;

(R)-2-(3-{1-[(2-(4-ізопропілфенокси)-2-метилпропіоніл]піперидин-3-іл]фенокси)-2-метилпропіонова кислота;

2-метил-2-(3-{1-[(3-4-трифторметилфеніл)пропіоніл]піперидин-3-іл]фенокси)пропіонова кислота;

(S)-2-метил-2-(3-{1-[(3-4-трифторметилфеніл)пропіоніл]піперидин-3-іл]фенокси)пропіонова кислота;

(R)-2-метил-2-(3-{1-[(3-4-трифторметилфеніл)пропіоніл]піперидин-3-іл]фенокси)пропіонова кислота;

2-метил-2-(3-{1-[(4-трифторметоксифенокси)ацетил]піперидин-3-іл]фенокси)пропіонова кислота;

(S)-2-метил-2-(3-{1-[(4-трифторметоксифенокси)ацетил]піперидин-3-іл]фенокси)пропіонова кислота;

(R)-2-метил-2-(3-{1-[(4-трифторметоксифенокси)ацетил]піперидин-3-іл]фенокси)пропіонова кислота;

(3-{1-[(4-ізопропілфеніл)ацетил]піперидин-3-іл]фенокси)оцтова кислота;

(S)-3-{1-[(4-ізопропілфеніл)ацетил]піперидин-3-іл]фенокси)оцтова кислота;

(R)-3-{1-[(4-ізопропілфеніл)ацетил]піперидин-3-іл]фенокси)оцтова кислота;

3-[3-(1-карбокси-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти 4-ізопропілфеніловий естер;

(S)-3-[3-(1-карбокси-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти 4-ізопропілфеніловий естер;

(R)-3-[3-(1-карбокси-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти 4-ізопропілфеніловий естер;

(S)-2-(3-{1-[(4-трет-бутилфеніл)ацетил]піперидин-3-іл]фенокси)-2-метилпропіонова кислота;

(R)-2-(3-{1-[(4-трет-бутилфеніл)ацетил]піперидин-3-іл]фенокси)-2-метилпропіонова кислота;

2-(3-{1-[(4-трет-бутилфеніл)ацетил]піперидин-3-іл]фенокси)-2-метилпропіонова кислота;

(S)-2-метил-2-(3-{1-[(4-трифторметоксифеніл)ацетил]піперидин-3-іл]фенокси)пропіонова кислота;

(R)-2-метил-2-(3-{1-[(4-трифторметоксифеніл)ацетил]піперидин-3-іл]фенокси)пропіонова кислота;

2-метил-2-(3-{1-[(4-трифторметоксифеніл)ацетил]піперидин-3-іл]фенокси)пропіонова кислота;

(S)-2-(3-{1-[(3-4-ізопропілфеніл)пропіоніл]піперидин-3-іл]фенокси)-2-метилпропіонова кислота;

(R)-2-(3-{1-[(3-4-ізопропілфеніл)пропіоніл]піперидин-3-іл]фенокси)-2-метилпропіонова кислота;

(S)-3-[3-(1-карбокси-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти 4-ізопропілбензиловий естер;

(S)-2-метил-2-(3-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}фенокси)пропіонова кислота;  
(R)-2-метил-2-(3-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}фенокси)пропіонова кислота;  
2-метил-2-(3-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}фенокси)пропіонова кислота;  
(S)-(2-метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}фенокси)оцтова кислота;  
(R)-(2-метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}фенокси)оцтова кислота;  
(2-метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}фенокси)оцтова кислота;  
(S)-2-метил-2-(2-метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}фенокси)пропіонова кислота;  
(R)-2-метил-2-(2-метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}фенокси)пропіонова кислота;  
2-метил-2-(2-метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}фенокси)пропіонова кислота;  
(R)-3-[3-(1-карбокси-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти 3-трифторметилбензиловий естер;  
(S)-3-[3-(1-карбокси-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти 3-трифторметилбензиловий естер;  
3-[3-(1-карбокси-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти 3-трифторметилбензиловий естер;  
(S)-3-[3-(1-карбокси-1-метилетокси)-4-метилфеніл]піперидин-1-карбонової кислоти 2-(4-трифторметилфеніл)етилловий естер;  
(R)-3-[3-(1-карбокси-1-метилетокси)-4-метилфеніл]піперидин-1-карбонової кислоти 2-(4-трифторметилфеніл)етилловий естер і  
3-[3-(1-карбокси-1-метилетокси)-4-метилфеніл]піперидин-1-карбонової кислоти 2-(4-трифторметилфеніл)етилловий естер.  
9. Сполука згідно з пунктом 7, яку вибирають з наступного переліку:  
2-метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}бензойна кислота;  
(S)-2-метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}бензойна кислота;  
(R)-2-метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}бензойна кислота;  
3-(3-карбокси-4-метилфеніл)піперидин-1-карбонової кислоти 4-трифторметилбензиловий естер;  
(S)-3-(3-карбокси-4-метилфеніл)піперидин-1-карбонової кислоти 4-трифторметилбензиловий естер;  
(R)-3-(3-карбокси-4-метилфеніл)піперидин-1-карбонової кислоти 4-трифторметилбензиловий естер;

(R)-2-метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}бензойна кислота;  
 (S)-2-метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}бензойна кислота;  
 2-метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}бензойна кислота;  
 (S)-2-метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}бензойна кислота;  
 (R)-2-метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}бензойна кислота;  
 2-метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}бензойна кислота;  
 (R)-3-(3-карбокси-4-метилфеніл)піперидин-1-карбоної кислоти 4-трифторметилбензиловий естер;  
 (S)-3-(3-карбокси-4-метилфеніл)піперидин-1-карбоної кислоти 4-трифторметилбензиловий естер;  
 3-(3-карбокси-4-метилфеніл)піперидин-1-карбоної кислоти 4-трифторметилбензиловий естер;  
 2-метокси-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}бензойна кислота;  
 (S)-2-метокси-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}бензойна кислота;  
 (R)-2-метокси-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}бензойна кислота;  
 2-фтор-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}бензойна кислота;  
 (S)-2-фтор-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}бензойна кислота;

(R)-2-фтор-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}бензойна кислота;  
 2-метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}бензамід;  
 (S)-2-метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}бензамід;  
 (R)-2-метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}бензамід;  
 (R)-3-(3-карбокси-4-метилфеніл)піперидин-1-карбоної кислоти 2-(4-трифторметилфеніл)етилловий естер;  
 (S)-3-(3-карбокси-4-метилфеніл)піперидин-1-карбоної кислоти 2-(4-трифторметилфеніл)етилловий естер і  
 3-(3-карбокси-4-метилфеніл)піперидин-1-карбоної кислоти 2-(4-трифторметилфеніл)етилловий естер.  
 10. Спосіб лікування ожиріння, надмірної ваги, гіпертригліцеридемії, гіперліпідемії, гіпоальфаліпопротеїнемії, цукрового діабету (Тип I і/або Тип II), гіперінсулінемії, атеросклерозу або гіперхолестеролемії у ссавця, при якому вводять ссавцю, який потребує такого лікування, терапевтично ефективну кількість сполуки, вказаної в пункті 1, або фармацевтично прийнятної солі згаданої сполуки.  
 11. Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки, вказаної в пункті 1, або фармацевтично прийнятної солі згаданої сполуки і фармацевтично прийнятний носій, розчинник або розріджувач.  
 12. Набір, що містить:  
 сполуку, вказану в пункті 1, або фармацевтично прийнятну сіль згаданої сполуки і фармацевтично прийнятний носій, розчинник або розріджувач у вигляді одиначної дозованої форми.

Представлений винахід стосується агоніста рецептора активуемого проліфератором пероксисоми (РАПП), зокрема, агоністів РАППα, фармацевтичних композицій, що містять такі агоністи і застосування таких агоністів при лікуванні атеросклерозу, гіперхолестеролемії, гіпертригліцеридемії, діабету, ожиріння, остеопорозу і синдрому X (також відомого як метаболічний синдром) у ссавців, включаючи людей.

Атеросклероз, захворювання артерій, що як відомо є причиною смертності в Сполучених Штатах і Західній Європі. Добре відома патологічна послідовність, що призводить до атеросклерозу і оклюзійного захворювання серця. Ранішньою стадією цієї послідовності є утворення "жирових смужок" в сонній артерії, коронарних і церебральних артеріях і в аорті. Ці пошкодження мають жовтий колір завдяки присутності жирових відкладень, що знаходяться в клітинах гладких м'язів і в макрофагах інтимального шару артерій і аорти. Крім того,

встановлено, що найбільше холестеролу знаходиться в жирових смужках, що в свою чергу, призводить до збільшення розвитку "фіброзних бляшок", які складаються з акумульованих інтимальних клітин гладких м'язів наповнених ліпідами і оточених зовнішньоклітинними ліпідами, колагеном, еластином і протеогліканами. Ці клітини пліус матрикс утворюють фіброзним ковпак, що покриває глибоко розміщені клітинні уламки і більш зовнішньоклітинні ліпіди. Ліпідами є первинно вільний і естерифікований холестерол. Фіброзні бляшки утворюються повільно і ймовірно з часом кальцифікуються і відмирають, приводячи до "ускладненого ураження," яке пояснює артеріальну оклюзію і тенденцію до розвитку тромбозу стінок і спазмів артеріальних м'язів, що характеризують розвиток атеросклерозу.

Епідеміологічною ознакою, що спричиняє кардіоваскулярне захворювання (КВЗ) внаслідок атеросклерозу, є стійка гіперліпідемія, як первинний

фактор ризику. В останні роки, медичні фахівці акцентують свою увагу на зниженні рівнів холестеролу в плазмі і, зокрема, холестеролу ліпопротеїну низької густини, як первинний крок у попередженні KB3. Відомі верхні межі "нормальної" концентрації зараз значно нижчі, ніж приймалися раніше. Як результат, велика частина населення Заходу зараз належать до групи ризику. Додатковими незалежними факторами ризику є інтолерантність до глюкози, гіпертрофія лівого шлуночка, гіпертензії і особи чоловічої статі. Кардіоваскулярне захворювання є особливо превалюючим серед хворих на діабет, принаймні, у частини, оскільки, у них наявно багато незалежних факторів ризику. Успішне лікування гіперліпідемії в основної популяції, і у діабетиків, зокрема, є винятково важливим з медичної точки зору.

Не дивлячись на відкриття інсуліну і його подальше поширення для лікування діабету, і нещодавне відкриття можливості використання сульфонілсечовин, бігуанідів і тiazолідендіонів, таких як троглітазон, розиглітазон або піоглітазон, як пероральних гіпоглікемічних агентів, лікування діабету може бути покращене. Використання інсуліну зазвичай потребує багаторазового його введення. Визначення необхідної дози інсуліну потребує частих аналізів вмісту цукру в сечі або крові. Введення надлишкової дози інсуліну приводить до гіпоклікемії, з наслідками від помірної анормальності рівнів глюкози в крові до коми, або навіть смерті. Лікування не-інсулін залежного цукрового діабету (діабет Типу II, NIDDM) зазвичай полягає у комбінуванні дієти, вправ, пероральних гіпоглікемічних агентів, наприклад, тiazолідендіонів і в більш складних випадках, інсуліну. Однак, клінічно доступні гіпоклікемічні агенти можуть мати побічні ефекти, що обмежують їх використання. У випадку інсулінозалежного цукрового діабету (Тип I), інсулін, зазвичай, є первинним агентом лікування.

[Патент US 5,658,944, WO92/10468, WO97/36579, WO98/05331 і WO00/23407] описують агенти для лікування атеросклерозу, ожиріння і діабету.

[Т. Komoto et al., Chem. Pharm. Bull., 48 (12) 1978-1985 (2000) і JP14173426A описують деякі фібрати, що містять піперидинові замісники. Міжнародна публікація № WO 93/12086] описує похідні ариламідів корисні для лікування і попередження різних тромбозів, емболій, артеріосклерозу, гіпертензії і т.і.. [Міжнародна публікація WO 02/30896] описує похідні 2,2-дифенілбутанамідів корисні як периферично діючі анальгетики і контролери нейрогенного болю. [Патент US 5,411,972] описує похідні ариламідів для лікування гіперліпідемії. [Патент US 6,362,203] описує похідні 4-гідрокси-4-фенілпіперидину, що мають периферичну анальгетичну дію. Патент US 5,994,356 описує похідні карбонової кислоти, що інгібують агрегацію.

[Міжнародні публікації WO 02/064549 і 02/064139] описують деякі сполуки, які є активаторами РАППа.

[Патент US 3,801,581] описує деякі заміщені азициклоалкільними залишками  $\alpha$ -фенілжирні кислоти і їх похідні, які є корисними як протизапальні агенти і протизапальні агенти. [Міжнародна публі-

кація WO 01/81310] описує деякі 1-ароїлпіперидинілбензамідини, які інгібують Фактор Ха або триптазу.

[Міжнародна публікація WO 01/90101] описує похідні арилметиламіну для використання як інгібіторів триптази. [Міжнародна публікація WO 01/85716] описує нітро-заміщені 2-піперидони для лікування раку. [Міжнародна публікація WO 00/14066] описує похідні 4,4-біарилпіперидини з активністю по відношенню до опіоїдних рецепторів. [Патент US 6,153,755] описує спосіб одержання піперидинів і їх проміжних сполук.

[Міжнародна публікація WO 96/02250A1] описує галоперидольні аналоги і їх використання. [Міжнародна публікація WO 02/28834] описує спосіб одержання арилпіперидинкарбінолів і їх проміжних сполук.

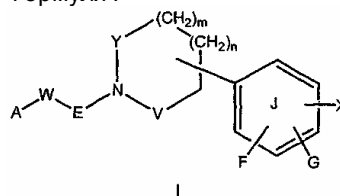
[Патент US 6,376,494] описує циклоалкілзаміщені арилпіперазини, піперидини і тетрагідропіридини як серотонінергічні агенти, які можуть бути корисні для лікування тривоги, депресії, когнітивних дефіцитів і раку простати. [Патент US 6,303,637] описує гетероциклічні інгібітори калієвих каналів для лікування аутоімунних розладів, серцевих аритмій і їм подібних. [Патент US 6,323,229] описує N-ацил і N-ароїларалкіламіди корисні при лікуванні або попередженні мігрені, депресії і інших розладів для яких призначають агоністи або антагоністи 5-HT<sub>1</sub>. [Патент US 6,153,758] описує гетероарил-арил дифосфіни як хіральні каталізатори для стереоконтрольованих реакцій.

[Опублікована заявка на європейський патент 0 548 798] описує різні гетероциклопмісні противірусні агенти.

[Міжнародна публікація WO 93/07141] описує гетероциклічні 3-фенілпіролідін-2-они корисні для інгібування продукування фактору некрозу пухлини. [Міжнародна публікація WO 92/19594] описує похідні піролідинону, які інгібують фосфодіестеразу IV і фактор некрозу пухлини (ФНП). [Патент US 5,420,154] стосується похідних 4-(заміщений феніл)-2-піролідинону, які інгібують продукування фактору некрозу пухлини (ФНП). [Патент US 4,476,311] забезпечує 4-карбокси-піролідін-2-они як анальгетичні і протизапальні агенти.

Таким чином, хоча існує різноманіття протиатеросклеротичних і діабетичних терапій, все ще існує потреба і продовжуються дослідження в цій галузі техніки альтернативних методик лікування.

Представлений винахід забезпечує сполуки Формули I



їх ізомери, проліки згаданих сполук або ізомерів, або фармацевтично прийнятні солі згаданих сполук, ізомерів або проліків;

де m і n кожен є, незалежно, один або два;

V і Y кожен є, незалежно, а) метилен або b) карбоніл;

F і G кожен є, незалежно, а) водень, b) галоген, c) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, необов'язково, заміщений від одного до дев'яти разів атомами фтору, d) (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкіл, e) гідрокси, f) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси або d) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілтіо;

X є a)-Z або b)-B-C(R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>)-Z;

V є a) окси, b) тіо, c) сульфініл, d) сульфоніл, e) метилен або f) -N(H)-;

Z є a) -C(O)OH, b) -C(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, c) -C(O)O-(C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл-арил, d) -C(O)-NH<sub>2</sub>, e) гідроксиамінокарбоніл, f) тетразоліл, d) тетразоліламінокарбоніл, h) 4,5-дигідро-5-оксо-1,2,4-оксадіазол-3-іл, i) 3-оксоізоксазолідин-4-іламінокарбоніл, j) -C(O)N(H)SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> або k) -NHSO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>; де R<sup>4</sup> є a) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, b) аміно або c) моно-N- або ди-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно, де (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл замісники в R<sup>4</sup> є, необов'язково, незалежно, заміщеними від одного до дев'яти разів атомами фтору;

R<sup>1</sup> є a) H, b) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл або c) (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкіл;

R<sup>2</sup> є a) H, b) (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкіл або c) повністю або частково насичений або повністю ненасичений одно-чотири членний нерозгалужений або розгалужений вуглецевий ланцюг; де вуглець(i) у вуглецевому ланцюзі можуть, необов'язково, бути замінені одним або двома гетероатомами, що незалежно вибирають з кисню і сірки; і де сірка є, необов'язково, моно- або ди-заміщеною оксо;

де вуглець(i) у вуглецевому ланцюзі в R<sup>2</sup> є, необов'язково, незалежно, заміщеним наступним чином: a) вуглець(i) є, необов'язково, моно-, ди- або три-заміщеним, незалежно, галогеном, b) вуглець(i) є, необов'язково, моно-заміщеним гідрокси або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, і c) вуглець(i) є, необов'язково, моно-заміщеним оксо; і

де вуглець(i) у вуглецевому ланцюзі в R<sup>2</sup> є, необов'язково, моно-заміщеним Q;

де Q є частково або повністю насиченим або повністю ненасиченим три-восьми членним кільцем, що необов'язково має від одного до чотирьох гетероатомів, які незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту, або є біциклічним кільцем, що містить два конденсовані частково або повністю насичені або повністю ненасичені три - шести членні кільця, узяті незалежно; де біциклічне кільце, необов'язково, має від одного до чотирьох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

де Q кільце є, необов'язково, моно-, ди- або три-заміщеним, незалежно, a) галоген, b) (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл, c) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) алкіл, d) гідрокси, e) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, f) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілтіо, g) аміно, h) нітро, i) ціано, j) оксо, k) карбокси, l) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілоксикарбоніл або t) моно-N- або ди-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно; де (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкільний і (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси замісники на Q кільці є, необов'язково, моно-, ди- або три-заміщеними, незалежно, a) галоген, b) гідрокси, c) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, d) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілтіо, e) аміно, f) нітро, g) ціано, h) оксо, i) карбокси, j) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілоксикарбоніл або k) моно-N- або ди-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно; де C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкільний замісник на Q кільці також є, необов'язково, заміщеним від одного до дев'яти разів атомами фтору;

або де R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> є зв'язаними разом з утворенням три-шести членного насиченого карбоциклічного

кільця, що необов'язково має один гетероатом, який вибирають з кисню, сірки і азоту з утворенням гетероциклічного кільця;

E є a) карбоніл, b) сульфоніл або c) метилен;

W є a) зв'язок, b) карбоніл, c) -N(H)-, d) -N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл)-, e) (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкеніл, f) окси, g) -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл-О-, h) -NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл- або i) -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-; де (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкільні і (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)алкенільні групи в W можуть, необов'язково, бути моно- або ди-заміщеними, незалежно, a) оксо, b) галоген, c) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксикарбоніл, d) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, e) (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл, f) (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл, g) гідрокси, h) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, i) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілтіо, j) аміно, k) ціано, l) нітро, m) моно-N- або ди-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно або n) -NH-(C<sub>1</sub>-C)алкіламіно;

або де W є CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, де R<sup>7</sup> і R<sup>8</sup> є зв'язаними разом з утворенням три - шести членного насиченого карбоциклічного кільця;

A є a) моно-N- або ди-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно, b) (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алканоїламіно, c) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, d) частково або повністю насичене або повністю ненасичене три-восьми членне кільце, що необов'язково має від одного до чотирьох гетероатомів, які незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту або e) біциклічне кільце, що містить два конденсовані частково або повністю насичені або повністю ненасичені три - шести членні кільця, узяті незалежно; де біциклічне кільце, необов'язково, має від одного до чотирьох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту; і

де A кільце є, необов'язково, моно-, ди- або три-заміщеними, незалежно, a) оксо, b) карбокси, c) галоген, d) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксикарбоніл, e) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, f) (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл, g) (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл, h) (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, i) гідрокси, j) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, k) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілтіо, l) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілсульфоніл, m) аміно, n) ціано, o) нітро або p) моно-N- або ди-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно; де (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкільні і (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси замісники на A кільці також є, необов'язково, моно-, ди- або три-заміщеними, незалежно, a) галоген, b) гідрокси, c) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, необов'язково, заміщений від одного до дев'яти разів атомами фтору, d) (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкіл, e) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, f) аміно або d) моно-N- або ди-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно;

або де A кільце є, необов'язково, моно-заміщеним частково або повністю насиченим або повністю ненасиченим три-восьми членним кільцем, що необов'язково має від одного до чотирьох гетероатомів, які незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту; де також це три-восьми членне кільце є, необов'язково, моно-, ди- або три-заміщеними, незалежно, a) галоген, b) гідрокси, c) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, необов'язково, заміщений від одного до дев'яти разів атомами фтору, d) (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкіл, e) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, f) аміно, g) моно-N- або ди-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно або h) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілтіо;

за умови що:

1) коли V і Y кожен є метилен і кожен з m і n утворює шести-членне піперидинільне кільце, це кільце є заміщеним фенільним кільцем (позначеним як J) в іншому ніж 4-положення;

2) коли E є карбонілом, W є зв'язком і X є -B-C(R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>)-Z, де R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> кожен є водень, B є -O- або -

N(H)-, і Z є -C(O)OH або -C(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, тоді один з F або G повинен бути а) -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, б) (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкіл, с) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси або d) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілтіо.

Більш особливо, представлений винахід забезпечує сполуки з наступною умовою:

3) коли E є карбоніл, W є зв'язок, X є -Z, і Z є -C(O)OH, -C(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, -C(O)NH<sub>2</sub>, тоді один з F або G повинен бути а) -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, б) (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкіл, с) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси або d) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілтіо.

Більш особливо, представлений винахід забезпечує сполуки де V і Y кожен є метилен; або де один з V і Y є карбоніл і інший є метилен.

Більш особливо, представлений винахід забезпечує сполуки де

E є карбоніл;

W є а) зв'язок, б) окси, с) -N(H)-, d) -N(H)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл-, е) -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл-, f) -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл-O- або g) -CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>-, де R<sup>7</sup> і R<sup>8</sup> є зв'язаними разом утворюючи три-членне повністю насичене карбоциклічне кільце; і

A є частково або повністю насиченим або повністю ненасиченим три - восьми членним кільцем, що необов'язково має від одного до чотирьох гетероатомів, які незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

де A кільце є, необов'язково, моно-, ди- або три-заміщеними, незалежно, а) оксо, б) карбокси, с) галоген, d) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксикарбоніл, е) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, f) (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)алкеніл, g) (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл, h) (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, i) гідрокси, j) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, k) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілтіо, l) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілсульфоніл, m) аміно, n) ціано, o) нітро або р) моно-N- або ди-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно; де (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкільні і (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси замісники на A кільці також є необов'язково моно-, ди- або три-заміщеними, незалежно, а) галоген, б) гідрокси, с) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, необов'язково, заміщений від одного до дев'яти разів атомами фтору, d) (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкіл, е) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, f) аміно, або g) моно-N- або ди-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно;

або де A кільце є, необов'язково, моно-заміщеним частково або повністю насиченим або повністю ненасиченим три-восьми членним кільцем, що необов'язково має від одного до чотирьох гетероатомів, які незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту; також де це три - восьми членне кільце є, необов'язково, моно-, ди- або три-заміщеним, незалежно, а) галоген, б) гідрокси, с) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, необов'язково, заміщений від одного до дев'яти разів атомами фтору, d) (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл, е) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, необов'язково, заміщений від одного до дев'яти разів атомами фтору, f) аміно, g) моно-N- або ди-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно або n) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілтіо;

Більш особливо, представлений винахід забезпечує сполуки де

A є а) феніл, необов'язково, незалежно, заміщений один або два рази 1) -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, 2) -CF<sub>3</sub>, 3) -OCF<sub>3</sub> 4) -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, 5) (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл, 6) галоген або 7) гідрокси; або б) тiazоліл, необов'язково, незалежно, заміщений 1) один або двічі метилом або 2) фенілом, необов'язково, незалежно, заміщеним один або два рази а) -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл,

б) -CF<sub>3</sub>, с) -OCF<sub>3</sub>, d) -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, е) (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл, f) галоген, g) -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілтіо або h) гідрокси.

Більш особливо, представлений винахід забезпечує сполуки де

F і G кожен є, незалежно, а) водень, б) галоген, с) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл або d) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси;

X є а) -Z або б) -B-C(R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>)-Z;

V є а) окси, б) тіо або с) -N(H)-;

Z є а) -C(O)OH, б) -C(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, с) -C(O)NH<sub>2</sub> або d) тетразоліл;

R<sup>1</sup> є а) водень або б) метил; і

R<sup>2</sup> є а) водень або б) повністю або частково насичений або повністю ненасичений одно-чотири членний нерозгалужений або розгалужений вуглецевий ланцюг; де вуглець(i) у вуглецевому ланцюзі можуть, необов'язково, бути замінені одним або двома гетероатомами, що незалежно вибирають з кисню і сірки;

де вуглець(i) у вуглецевому ланцюзі в R<sup>2</sup> є, необов'язково, моно-заміщеним Q;

де Q є частково або повністю насиченим або повністю ненасиченим три-восьми членним кільцем, що необов'язково має від одного до чотирьох гетероатомів, які незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту.

Більш особливо, представлений винахід забезпечує сполуки де

R<sup>1</sup> є а) водень або б) метил; і

R<sup>2</sup> є а) водень, б) метил або с) -O-CH<sub>2</sub>-феніл.

Більш особливо, представлений винахід забезпечує сполуки де

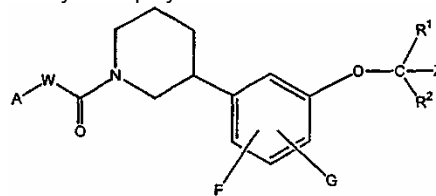
m є одиницею, n є одиницею і V і Y кожен є метилом утворюючи піперидинільну групу;

X є -B-C(R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>)-Z;

V є окси; і

фенільне кільце (позначене як J) є приєднаним в 3-положенні піперидинільного кільця.

Зокрема, представлений винахід забезпечує сполуки Формули 1-A



де R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> кожен є, незалежно, а) водень або б) метил;

F і G кожен є, незалежно, а) водень або б) метил; і

Z є -C(O)OH.

Зокрема, представлений винахід такі сполуки Формули 1-A, де

W є а) окси, б) -N(H)-, с) -M(H)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл-, d) -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл- або е) -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл-O; і

A є феніл, необов'язково, заміщений а) -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл-, б) -CF<sub>3</sub>, с) -OCF<sub>3</sub> d) -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, е) циклопропіл, f) галоген, g) -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілтіо або h) гідрокси.

Зокрема, представлений винахід також забезпечує такі сполуки Формули 1-A, де

W є зв'язок; і

А є тiazоліл, необов'язково, заміщений а) один або двічі метилом, або б) фенілом, необов'язково, заміщеним 1)  $-(C_1-C_6)$ алкіл, 2)  $-CF_3$ , 3)  $-OCF_3$  4)  $-(C_1-C_4)$ алкокси, 5) циклопропіл, 6) галоген або 7)  $-(C_1-C_4)$ алкілтіо.

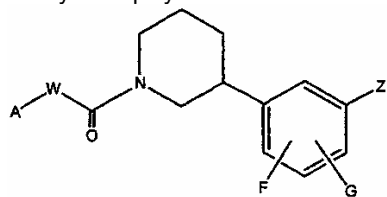
Більш особливо, представлений винахід забезпечує сполуки, де

т є одиницею, п є одиницею і V і Y кожен є метиленом утворюючи піперидинільне кільце;

X є -Z; і

Фенільне кільце (позначене як J) є приєднаним в 3-положенні піперидинільного кільця.

Зокрема, представлений винахід забезпечує сполуки Формули I-B



I-B

де F і G є кожен а) водень, б) метил, с) фтор або d) метокси; і

Z є а)  $-C(O)OH$ , б)  $-C(O)O-(C_1-C_4)$ алкіл або с)  $-C(O)NH_2$ .

Більш особливо, представлений винахід забезпечує сполуки Формули I-B, де

W є а)  $-(C_1-C_4)$ алкіл- або б)  $-(C_1-C_4)$ алкіл-O-; і

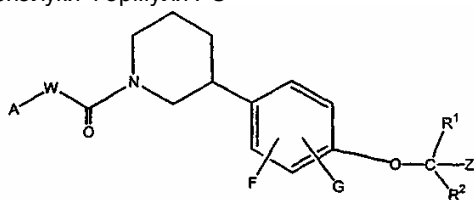
А є феніл, необов'язково, заміщений а)  $-(C_1-C_4)$ алкіл-, б)  $-CF_3$ , с)  $-OCF_3$ , d)  $-(C_1-C_6)$ алкокси, е) циклопропіл, f) галоген або g) гідрокси.

Більш особливо, представлений винахід забезпечує сполуки Формули I-B, де

W є зв'язок; і

А є тiazоліл, необов'язково, заміщений а) один або двічі метилом або б) фенілом, необов'язково, заміщеним 1)  $-(C_1-C_4)$ алкіл, 2)  $-CF_3$ , 3)  $-OCF_3$  4)  $-(C_1-C_4)$ алкокси, 5) циклопропіл або 6) галоген.

Зокрема, представлений винахід забезпечує сполуки Формули I-C



I-C

де  $R^1$  і  $R^2$  кожен є, незалежно, а) водень або б) метил;

F і G кожен є, незалежно, а) водень або б) метил; і

Z є  $-C(O)OH$ .

Більш особливо, представлений винахід забезпечує сполуки Формули I-C, де

W є а) окси, б)  $-N(H)-$ , с)  $-N(H)-(C_1-C_4)$ алкіл, d)  $-(C_1-C_4)$ алкіл- або е)  $-(C_1-C_4)$ алкіл-O-; і

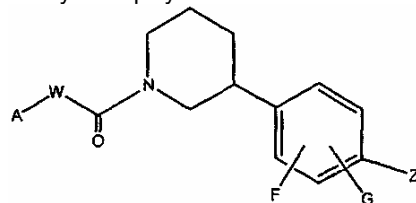
А є феніл, необов'язково, заміщений а)  $-(C_1-C_4)$ алкіл-, б)  $-CF_3$ , с)  $-OCF_3$  d)  $-(C_1-C_4)$ алкокси, е) циклопропіл, f) галоген, g)  $-(C_1-C_4)$ алкілтіо або h) гідрокси.

Більш особливо, представлений винахід також забезпечує сполуки Формули I-C, де

W є зв'язок; і

А є тiazоліл, необов'язково, заміщений а) один або двічі метилом або б) фенілом, необов'язково, заміщеним 1)  $-(C_1-C_4)$ алкіл, 2)  $-CF_3$ , 3)  $-OCF_3$  4)  $-(C_1-C_4)$ алкокси, 5) циклопропіл, 6) галоген або 7)  $-(C_1-C_4)$ алкілтіо.

Зокрема, представлений винахід забезпечує сполуки Формули I-D



I-D

де F і G кожен є, незалежно, а) водень, б) метил, с) фтор або d) метокси; і

Z є а)  $-C(O)OH$ , б)  $-C(O)O-(C_1-C_4)$ алкіл або с)  $-C(O)NH_2$ .

Більш особливо, представлений винахід також забезпечує сполуки Формули I-D, де

W є а)  $-(C_1-C_4)$ алкіл- або б)  $-(C_1-C_4)$ алкіл-O-; і

А є феніл, необов'язково, заміщений а)  $-(C_1-C_4)$ алкіл-, б)  $-CF_3$ , с)  $-OCF_3$ , d)  $-(C_1-C_4)$ алкокси, е) циклопропіл, f) галоген, д)  $-(C_1-C_4)$ алкілтіо або н) гідрокси.

Більш особливо, представлений винахід також забезпечує такі сполуки Формули I-D, де

W є зв'язок; і

А є а) тiazоліл, необов'язково, заміщений 1) один або двічі метилом або 2) фенілом, необов'язково, заміщеним i)  $-(C_1-C_4)$ алкіл, ii)  $-CF_3$ , iii)  $-OCF_3$  iv)  $-(C_1-C_4)$ алкокси, v) циклопропіл або vi) галоген; або б) феніл, необов'язково, заміщений 1)  $-(C_1-C_4)$ алкіл, 2)  $-CF_3$ , 3)  $-OCF_3$ , 4)  $-(C_1-C_4)$ алкокси, 5) циклопропіл, 6) галоген або 7)  $-(C_1-C_4)$ алкілтіо.

Більш особливо, представлений винахід забезпечує сполуки, такі як:

2-{3-[1-(4-Ізопропілфенілкарбамоїл)піперидин-3-іл]фенокси}-2-метилпропіонова кислота;

(S)-2-{3-[1-(4-

Ізопропілфенілкарбамоїл)піперидин-3-іл]фенокси}-2-метилпропіонова кислота;

(R)-2-{3-[1-(4-

Ізопропілфенілкарбамоїл)піперидин-3-іл]фенокси}-2-метилпропіонова кислота;

2-Метил-2-(3-{1-[4-

трифторметилфеніл)ацетил]піперидин-3-іл]фенокси)пропіонова кислота;

(S)-2-Метил-2-(3-{1-[4-

трифторметилфеніл)ацетил]піперидин-3-іл]фенокси)пропіонова кислота;

(R)-2-Метил-2-(3-{1-[4-

трифторметилфеніл)ацетил]піперидин-3-іл]фенокси)пропіонова кислота;

2-(3-{1-[4-Ізопропілфеніл)ацетил]піперидин-3-іл]фенокси)-2-метилпропіонова кислота;

(S)-2-(3-{1-[4-

Ізопропілфеніл)ацетил]піперидин-3-іл]фенокси)-2-метилпропіонова кислота;

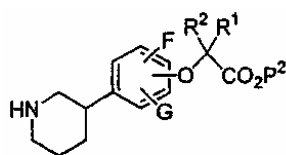
(R)-2-(3-{1-[4-

Ізопропілфеніл)ацетил]піперидин-3-іл]фенокси)-2-метилпропіонова кислота;



2-3-{1-[(4-трет-Бутилфеніл)ацетил]піперидин-3-іл}фенокси)-2-метилпропіонова кислота;  
(S)-2-Метил-2-(3-{1-[(4-трифторметоксибензилкарбамоїл)піперидин-3-іл]фенокси)пропіонова кислота;  
(R)-2-Метил-2-(3-{1-[(4-трифторметоксибензилкарбамоїл)піперидин-3-іл]фенокси)пропіонова кислота;  
2-Метил-2-(3-{1-[(4-трифторметоксибензилкарбамоїл)піперидин-3-іл]фенокси)пропіонова кислота;  
(S)-3-[3-(1-Карбокси-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти 4-ізопропілбензиловий естер;  
(R)-3-[3-(1-Карбокси-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти 4-ізопропілбензиловий естер;  
3-[3-(1-Карбокси-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти 4-ізопропілбензиловий естер;  
(S)-3-[3-(1-Карбокси-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти 4-ізопропілфеніловий естер;  
(R)-3-[3-(1-Карбокси-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти 4-ізопропілфеніловий естер;  
3-[3-(1-Карбокси-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти 4-ізопропілфеніловий естер;  
2-3-[1-(4-Ізопропілбензилкарбамоїл)піперидин-3-іл]фенокси)-2-метилпропіонова кислота;  
(S)-2-3-[1-(4-Ізопропілбензилкарбамоїл)піперидин-3-іл]фенокси)-2-метилпропіонова кислота;  
(R)-2-3-[1-(4-Ізопропілбензилкарбамоїл)піперидин-3-іл]фенокси)-2-метилпропіонова кислота;  
3-[3-(1-Карбокси-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти 4-трифторметилбензиловий естер;  
(S)-3-[3-(1-Карбокси-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти 4-трифторметилбензиловий естер;  
(R)-3-[3-(1-Карбокси-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти 4-трифторметилбензиловий естер;  
(S)-2-Метил-2-(3-[1-(4-трифторметоксибензилкарбамоїл)піперидин-3-іл]фенокси)пропіонова кислота;  
(R)-2-Метил-2-(3-[1-(4-трифторметоксибензилкарбамоїл)піперидин-3-іл]фенокси)пропіонова кислота;  
2-Метил-2-(3-[1-(4-трифторметоксибензилкарбамоїл)піперидин-3-іл]фенокси)пропіонова кислота;  
(S)-2-Метил-2-(3-[1-(4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл]фенокси)пропіонова кислота;  
(R)-2-Метил-2-(3-[1-(4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл]фенокси)пропіонова кислота;  
2-Метил-2-(3-[1-(4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл]фенокси)пропіонова кислота;

(R)-2-метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}бензойна кислота;  
(S)-2-метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}бензойна кислота;  
2-метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}бензойна кислота;  
(S)-2-метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}бензойна кислота;  
(R)-2-метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}бензойна кислота;  
2-метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}бензойна кислота;  
(R)-3-(3-карбокси-4-метилфеніл)піперидин-1-карбонової кислоти 4-трифторметилбензиловий естер;  
(S)-3-(3-карбокси-4-метилфеніл)піперидин-1-карбонової кислоти 4-трифторметилбензиловий естер;  
3-(3-карбокси-4-метилфеніл)піперидин-1-карбонової кислоти 4-трифторметилбензиловий естер;  
2-Метокси-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}бензойна кислота;  
(S)-2-Метокси-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}бензойна кислота;  
(R)-2-Метокси-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}бензойна кислота;  
2-Фтор-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}бензойна кислота;  
(S)-2-Фтор-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}бензойна кислота;  
(R)-2-Фтор-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}бензойна кислота;  
2-Метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}бензамід;  
(S)-2-Метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}бензамід;  
(R)-2-Метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}бензамід;  
(R)-3-(3-Карбокси-4-метилфеніл)піперидин-1-карбонової кислоти 2-(4-трифторметилфеніл)етилловий естер;  
(S)-3-(3-Карбокси-4-метилфеніл)піперидин-1-карбонової кислоти 2-(4-трифторметилфеніл)етилловий естер;  
3-(3-Карбокси-4-метилфеніл)піперидин-1-карбонової кислоти 2-(4-трифторметилфеніл)етилловий естер.  
Представлений винахід також забезпечує сполуки Формули III



III

яка є рацемічною або яка є енантіомером, або фармацевтично прийнятну сіль згаданої сполуки,

де  $P^2$  є метил, етил або бензил;

F і G кожен є, незалежно, а) водень, б) галоген, с)  $(C_1-C_4)$  алкіл, необов'язково, заміщений від одного до дев'яти разів атомами фтору, d)  $(C_3-C_6)$  циклоалкіл, е) гідрокси, f)  $(C_1-C_4)$  алкокси або d)  $(C_1-C_4)$  алкілтіо;

$R^1$  є а) H, б)  $(C_1-C_4)$  алкіл, або с)  $(C_3-C_6)$  циклоалкіл;

$R^2$  є а) H, б)  $(C_3-C_6)$  циклоалкіл або с) повністю або частково насичений або повністю ненасичений одно-чотири членний нерозгалужений або розгалужений вуглецевий ланцюг; де вуглець(i) у вуглецевому ланцюзі можуть, необов'язково, бути замінені одним або двома гетероатомами, що незалежно вибирають з кисню і сірки; і де сірка є, необов'язково, моно- або ди-заміщеною оксо;

де вуглець(i) у вуглецевому ланцюзі в  $R^2$  є, необов'язково, заміщеним як показано далі: а) вуглець(i) є, необов'язково, моно-, ди- або три-заміщеним, незалежно, галогеном, б) вуглець(i) є, необов'язково, моно-заміщеним гідрокси або  $(C_1-C_4)$  алкокси, і с) вуглець(i) є, необов'язково, моно-заміщеним оксо; і

де вуглець(i) у вуглецевому ланцюзі в  $R^2$  є, необов'язково, моно-заміщеним Q;

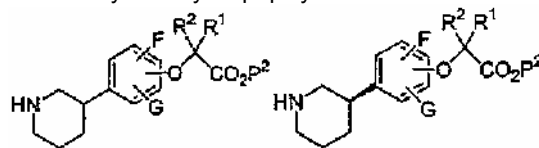
де Q є частково або повністю насиченим або повністю ненасиченим три - восьми членним кільцем, що необов'язково має від одного до чотирьох гетероатомів, які незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту, або є біциклічним кільцем, що містить два конденсовані частково або повністю насичені або повністю ненасичені три-шести членні кільця, узяті незалежно; де біциклічне кільце, необов'язково, має від одного до чотирьох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту;

де Q кільце є, необов'язково, моно-, ди- або три-заміщеним, незалежно, а) галоген, б)  $(C_2-C_6)$  алкеніл, с)  $(C_1-C_6)$  алкіл, d) гідрокси, е)  $(C_1-C_6)$  алкокси, f)  $(C_1-C_6)$  алкілтіо, g) аміно, h) нітро, i) ціано, j) оксо, k) карбокси, l)  $(C_1-C_6)$  алкілоксикарбоніл або m) моно-N- або ди-N,N- $(C_1-C_6)$  алкіламіно; де  $(C_1-C_6)$  алкільні і  $(C_1-C_6)$  алкокси замісники на Q кільці є, необов'язково, моно-, ди- або три-заміщеними, незалежно, а) галоген, б) гідрокси, с)  $(C_1-C_6)$  алкокси, d)  $(C_1-C_4)$  алкілтіо, е) аміно, f) нітро, g) ціано, h) оксо, i) карбокси, j)  $(C_1-C_6)$  алкілоксикарбоніл або k) моно-N- або ди-N,N- $(C_1-C_6)$  алкіламіно; де  $(C_1-C_6)$  алкільний замісник на Q кільці є також, необов'язково, заміщеним від одного до дев'яти разів атомами фтору;

або де  $R^1$  і  $R^2$  є зв'язаними разом з утворенням три - шести членного насиченого карбоциклічного кільця, що необов'язково має один гетеро-

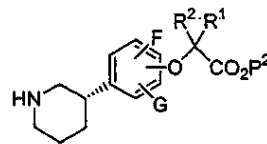
атом, який вибирають з кисню, сірки і азоту з утворенням гетероциклічного кільця.

Більш особливо, представлений винахід також забезпечує сполуки формули



III

III (R)



III (S)

де  $R^1$  і  $R^2$  є кожен а) водень або б) метил;

F і G є кожен а) водень, б) метил або с) гало-

ген;

$P^2$  є метил, етил або бензил;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

Навіть більш особливо, представлений винахід забезпечує сполуки, такі як:

2-метил-2-(3-піперидин-3-ілфенокси)пропіонової кислоти метиловий естер;

(3S)-2-метил-2-(3-піперидин-3-ілфенокси)пропіонової кислоти метиловий естер;

(3R)-2-метил-2-(3-піперидин-3-ілфенокси)пропіонової кислоти метиловий естер;

2-метил-2-(3-піперидин-3-ілфенокси)пропіонової кислоти етиловий естер;

(3S)-2-метил-2-(3-піперидин-3-ілфенокси)пропіонової кислоти етиловий естер;

(3R)-2-метил-2-(3-піперидин-3-ілфенокси)пропіонової кислоти етиловий естер;

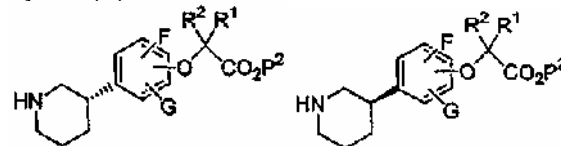
2-метил-2-(3-піперидин-3-ілфенокси)пропіонової кислоти бензиловий естер;

(3S)-2-метил-2-(3-піперидин-3-ілфенокси)пропіонової кислоти бензиловий естер;

(3R)-2-метил-2-(3-піперидин-3-ілфенокси)пропіонової кислоти бензиловий естер;

або її D- або L-тартратну сіль.

Представлений винахід також забезпечує способи одержання сполуки Формули III (S) або формули III (R)



III (S)

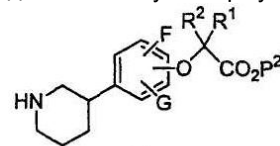
III (R)

де  $R^1$  і  $R^2$  є кожен а) водень або б) метил;

F і G є кожен а) водень, б) метил або с) галоген;

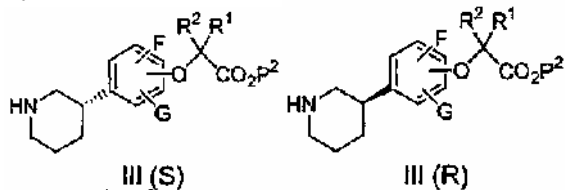
$P^2$  є метил, етил або бензил;

який включає хіральне хроматографічне розділення сполуки Формули III



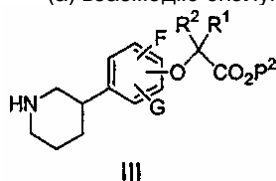
III

з одержанням сполук формули III (S) і III (R).  
Представлений винахід також забезпечує способи одержання сполуки Формули III (S) або Формули III (R)



де  $R^1$  і  $R^2$  є кожен а) водень або б) метил;  
F і G є кожен а) водень, б) метил або с) галоген;

$P^2$  є метил, етил або бензил;  
який включає:  
(а) взаємодію сполуки Формули III



з L-(+)-винною кислотою або D-(-)-винною кислотою в присутності розчинника;

(б) розділення одержаних сполук за допомогою фракційної кристалізації; і

(в) обробку розділених сполук основою з одержанням сполуки Формули III (S) і III (R);

Більш особливо, представлений винахід забезпечує такі способи, де розчинником на стадії (а) є етанол або тетрагідрофуран.

Більш особливо, представлений винахід забезпечує такі способи, де основою на стадії (в) є карбонат натрію, карбонат калію, гідроксид натрію або гідроксид калію.

Більш особливо, представлений винахід забезпечує такі способи, який також включає:

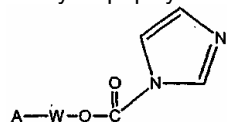
(г) взаємодію спирту формули A-W-OH

де W є а)  $-(C_1-C_4)\text{алкіл}-$  або б)  $-(C_1-C_4)\text{алкіл}-O-$ , за умови що перший атом в W, який є приєднаним до гідроксигрупи, є атомом вуглецю; і A є феніл, необов'язково, заміщений

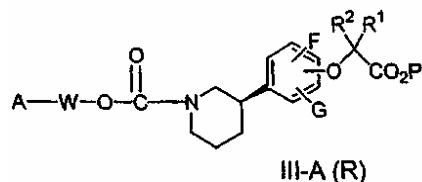
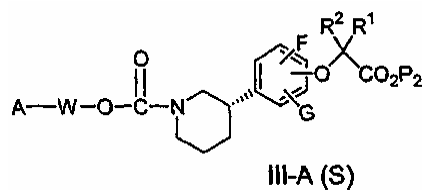
а)  $-(C_1-C_4)\text{алкіл}$ , б)  $-CF_3$ , с)  $-OCF_3$  d)  $-(C_1-C_4)\text{алкокси}$ , е) циклопропіл, ф) галоген, г)  $-(C_1-C_4)\text{алкілтіо}$  або гідрокси; або

де W є зв'язок; і A є тіазоліл, необов'язково, заміщений а) один або двічі метилом або б) фенілом, необов'язково, заміщеним 1)  $-(C_1-C_4)\text{алкіл}$ , 2)  $-CF_3$ , 3)  $-OCF_3$  4)  $-(C_1-C_4)\text{алкокси}$ , 0,5) циклопропіл, 6) галоген, 7)  $-(C_1-C_4)\text{алкілтіо}$  або 8) гідрокси;

з карбонілдіімідазолом (CDI) з утворенням сполуки формули



(д) взаємодію одержаної на стадії (г) сполуки з сполукою формули III (S) або формули III (R) з стадії (в) в реакційно інертному розчиннику при температурі від приблизно кімнатної до приблизно  $100^\circ\text{C}$  з утворенням сполуки формули



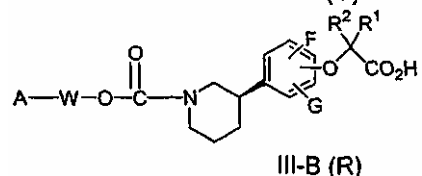
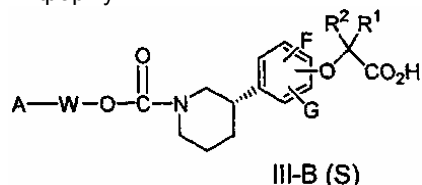
де  $R^1$  і  $R^2$  є кожен а) водень або б) метил;  
F і G є кожен а) водень, б) метил або с) галоген;

$P^2$  є метил, етил або бензил; і інші перемінні є такими як визначено вище.

Більш особливо, представлений винахід забезпечує такі способи, де реакційно інертним розчинником є тетрагідрофуран, етилацетат, толуол або метиленхлорид.

Більш особливо, представлений винахід забезпечує такі способи, який також включає:

(е) гідроліз одержаної на стадії (д) сполуки основою у водному розчиннику з утворенням сполуки формули



де перемінні є такими як визначено вище.

Більш особливо, представлений винахід забезпечує такі способи, де основою на стадії (е) є карбонат натрію, карбонат калію, гідроксид натрію або гідроксид калію; і розчинником є метанол, етанол або тетрагідрофуран.

Інший аспект представленого винаходу забезпечує способи лікування ожиріння, надмірної ваги, гіпертригліцеридемії, гіперліпідемії, гіпоальфаліпопротеїнемії, метаболічного синдрому, цукрового діабету (особливо Типу II), гіперінсулінемії, погіршення толерантності до глюкози, резистентності до інсуліну, діабетичних ускладнень, атеросклерозу, гіпертензії, коронарної хвороби серця, гіперхолестеролемії, запалення, остеопорозу, тромбозу або застійної серцевої недостатності у свавця (включаючи людину) які включають введення згаданому свавцю терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I, пролікарської форми згаданої сполуки або фармацевтично прийнятної солі згаданої сполуки або пролікарської форми.

Ще один інший аспект представленого винаходу забезпечує способи лікування ожиріння у свавця (включаючи людину), що включають вве-



лікування, необхідної для лікування гіперхолестеролемії кількості сполуки Формули 1, її пролікарської форми або фармацевтично прийнятної солі згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми.

Ще один інший аспект представленого винаходу забезпечує способи лікування запалення у ссавця (включаючи людину), що включають введення ссавцю, який потребує такого лікування, необхідної для лікування запалення кількості сполуки Формули I, її пролікарської форми або фармацевтично прийнятної солі згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми.

Ще один інший аспект представленого винаходу забезпечує способи лікування остеопорозу у ссавця (включаючи людину), щр включають введення ссавцю, який потребує такого лікування, необхідної для лікування остеопорозу кількості сполуки Формули I, її пролікарської форми або фармацевтично прийнятної солі згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми.

Ще один інший аспект представленого винаходу забезпечує способи лікування застійної серцевої недостатності у ссавця (включаючи людину), що включають введення ссавцю, який потребує такого лікування, необхідної для лікування застійної серцевої недостатності кількості сполуки Формули I, її пролікарської форми або фармацевтично прийнятної солі згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми.

Інтервал дозування сполук представленого винаходу становить від приблизно 0,001 до приблизно 100мг/кг/день сполуки Формули I, її пролікарської форми або фармацевтично прийнятної солі згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми. Більш особливо, інтервал дозування сполук представленого винаходу становить від приблизно 0,005 до приблизно 5мг/кг/день сполуки Формули I, її пролікарської форми або фармацевтично прийнятної солі згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми.

Представлений винахід також забезпечує фармацевтичні композиції, які містять сполуку формули I, її пролікарську форму або фармацевтично прийнятну сіль згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми і фармацевтично прийнятний розчинник, носій або розріджувач. Переважно композиції містять терапевтично ефективну кількість сполуки Формули I.

Представлений винахід також забезпечує фармацевтичні композиції для лікування ожиріння, надмірної ваги, гіпертригліцеридемії, гіперліпідемії, гіпоальбальбопропротеїнемії, метаболічного синдрому, цукрового діабету (особливо Типу II), гіперінсулінемії, погіршення толерантності до глюкози, резистентності до інсуліну, діабетичних ускладнень, атеросклерозу, гіпертензії, коронарної хвороби серця, гіперхолестеролемії, запалення, остеопорозу або застійної серцевої недостатності у ссавця (включаючи людину), які містять терапевтично ефективну кількість сполуки Формули I, її пролікарську форму або фармацевтично прийнятну сіль згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми і фармацевтично прийнятний розчинник, розріджувач або носій.

Представлений винахід також забезпечує фармацевтичні композиції для лікування ожиріння у ссавця (включаючи людину), які містять необхідні для лікування ожиріння кількості сполуки Формули I, її пролікارسької форми або фармацевтично прийнятної солі згаданої сполуки або згаданої пролікارسької форми і фармацевтично прийнятний розчинник, розріджувач або носій.

Ще один інший аспект представленого винаходу забезпечує фармацевтичні композиції для індукування втрати ваги у свавця (включаючи людину), які містять терапевтично ефективні кількості сполуки Формули I, її пролікарської форми або фармацевтично прийнятної солі згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми і фармацевтично прийнятний розчинник, розріджувач або носій.

Представлений винахід також забезпечує фармацевтичні композиції для лікування надмірної ваги у ссавця (включаючи людину), які містять необхідні для лікування надмірної ваги кількості сполуки Формули I, її пролікарської форми або фармацевтично прийнятної солі згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми і фармацевтично прийнятний розчинник, розріджувач або носій.

Представлений винахід також забезпечує фармацевтичні композиції для лікування гіпертригліцеридемії у ссавця (включаючи людину), які містять необхідні для лікування гіпертригліцеридемії кількості сполуки Формули I, її пролікарської форми або фармацевтично прийнятої солі згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми і фармацевтично прийнятний розчинник, розріджувач або носій.

Представлений винахід також забезпечує фармацевтичні композиції для лікування гіперліпідемії у ссавця (включаючи людину), які містять необхідні для лікування гіперліпідемії кількості сполуки Формули I, її пролікарської форми або фармацевтично прийнятної солі згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми і фармацевтично прийнятний розчинник, розріджувач або носій.

Представлений винахід також забезпечує фармацевтичні композиції для лікування гіпоальфаліпопротеїнемії у ссавця (включаючи людину), які містять необхідні для лікування гіпоальфаліпопротеїнемії кількості сполуки Формули I, її пролікарської форми або фармацевтично прийнятної солі згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми і фармацевтично прийнятний розчинник, розріджувач або носій.

Представлений винахід також забезпечує фармацевтичні композиції для лікування метаболічного синдрому у ссавця (включаючи людину), які містять необхідні для лікування метаболічного синдрому кількості сполуки Формули I, її пролікарської форми або фармацевтично прийнятної солі згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми і фармацевтично прийнятний розчинник, розріджувач або носій.

Представлений винахід також забезпечує фармацевтичні композиції для лікування цукрового діабету (особливо Типу II) у савця (включаючи людину), які містять необхідні для лікування цукрового діабету кількості сполуки Формули I, її пролікарської форми або фармацевтично прийнятної

солі згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми і фармацевтично прийнятний розчинник, розріджувач або носій.

Представлений винахід також забезпечує фармацевтичні композиції для лікування гіперінсулінемії у ссавця (включаючи людину), які містять необхідні для лікування гіперінсулінемії кількості сполуки Формули I, її пролікарської форми або фармацевтично прийнятної солі згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми і фармацевтично прийнятний розчинник, розріджувач або носій.

Представлений винахід також забезпечує фармацевтичні композиції для лікування погіршення толерантності до глюкози у ссавця (включаючи людину), які містять необхідні для лікування погіршення толерантності до глюкози кількості сполуки Формули I, її пролікарської форми або фармацевтично прийнятної солі згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми і фармацевтично прийнятний розчинник, розріджувач або носій.

Представлений винахід також забезпечує фармацевтичні композиції для лікування резистентності до інсуліну у ссавця (включаючи людину), які містять необхідні для лікування резистентності до інсуліну кількості сполуки Формули I, її пролікарської форми або фармацевтично прийнятної солі згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми і фармацевтично прийнятний розчинник, розріджувач або носій.

Представлений винахід також забезпечує фармацевтичні композиції для лікування діабетичного ускладнення (наприклад, нейропатії, нефропатії, ретинопатії або катаракти) у ссавця (включаючи людину), які містять необхідні для лікування діабетичного ускладнення кількості сполуки Формули I, її пролікарської форми або фармацевтично прийнятної солі згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми і фармацевтично прийнятний розчинник, розріджувач або носій.

Представлений винахід також забезпечує фармацевтичні композиції для лікування атеросклерозу у ссавця (включаючи людину), які містять необхідні для лікування атеросклерозу кількості сполуки Формули I, її пролікарської форми або фармацевтично прийнятної солі згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми і фармацевтично прийнятний розчинник, розріджувач або носій.

Представлений винахід також забезпечує фармацевтичні композиції для лікування гіпертензії у ссавця (включаючи людину), які містять необхідні для лікування гіпертензії кількості сполуки Формули I, її пролікарської форми або фармацевтично прийнятної солі згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми і фармацевтично прийнятний розчинник, розріджувач або носій.

Представлений винахід також забезпечує фармацевтичні композиції для лікування коронарної хвороби серця у ссавця (включаючи людину), які містять необхідні для лікування коронарної хвороби серця кількості сполуки Формули I, її пролікарської форми або фармацевтично прийнятної солі згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми і фармацевтично прийнятний розчинник, розріджувач або носій.

Представлений винахід також забезпечує фармацевтичні композиції для лікування гіперхолестеролемії у ссавця (включаючи людину), які містять необхідні для лікування гіперхолестеролемії кількості сполуки Формули I, її пролікарської форми або фармацевтично прийнятної солі згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми і фармацевтично прийнятний розчинник, розріджувач або носій.

Представлений винахід також забезпечує фармацевтичні композиції для лікування запалення у ссавця (включаючи людину), які містять необхідні для лікування запалення кількості сполуки Формули I, її пролікарської форми або фармацевтично прийнятної солі згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми і фармацевтично прийнятний розчинник, розріджувач або носій.

Представлений винахід також забезпечує фармацевтичні композиції для лікування остеопорозу у ссавця (включаючи людину), які містять необхідні для лікування остеопорозу кількості сполуки Формули I, її пролікарської форми або фармацевтично прийнятної солі згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми і фармацевтично прийнятний розчинник, розріджувач або носій.

Представлений винахід також забезпечує фармацевтичні композиції для лікування застійної серцевої недостатності у ссавця (включаючи людину), які містять необхідні для лікування застійної серцевої недостатності кількості сполуки Формули I, її пролікарської форми або фармацевтично прийнятної солі згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми і фармацевтично прийнятний розчинник, розріджувач або носій.

Представлений винахід також забезпечує фармацевтичні комбіновані композиції, що містять: терапевтично ефективну кількість композиції, що містить

першу сполуку, згадану першою сполукою є сполука Формули I, її пролікарська форма або фармацевтично прийнятна сіль згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми;

другу сполуку, згадану другою сполукою є інгібітор ліпази, інгібітор HMG-CoA редуктази, інгібітор HMG-CoA синтази, інгібітор експресії гену HMG-CoA редуктази, інгібітор експресії гену HMG-CoA синтази, інгібітор секретування протеїну, що переносить мікросомальний тригліцерид (MTP)/Аро В, інгібітор протеїну, що переносить холестероловий естер (CETP), інгібітор абсорбції жовчної кислоти, інгібітор абсорбції холестеролу, інгібітор синтезу холестеролу, інгібітор скваленсинтетаз, інгібітор скваленоксидази, інгібітор скваленциклази, спільний інгібітор скваленоксидази/скваленциклази, фібрят, ніацин, комбінація ніацину і ловастатину, іонообмінна смола, антиоксидант, інгібітор ацил-CoA:холестерооацилтрансферази (ACAT) або секвестрант жовчної кислоти; і/або необов'язково фармацевтично прийнятний розчинник, розріджувач або носій.

Специфічними втіленнями другої сполуки є інгібітор HMG-CoA редуктази і інгібітор CETP.

Специфічними втіленнями інгібіторів HMG-CoA редуктази є ловастатин, росувастатин, пітаваста-

тин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин і церивастатин або їх фармацевтично прийнятна сіль.

Специфічними втіленнями інгібітору CETP є, наприклад, [2R,4S]4-[(3,5-біс-трифторметилбензил)метоксикарбоніламіно]-2-етил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

В іншому аспекті, представлений винахід забезпечує способи лікування атеросклерозу у ссавця, що включають введення ссавцю, що страждає на атеросклероз:

першої сполуки, згаданою першою сполукою є сполука Формули I, її пролікарська форма або фармацевтично прийнятна сіль згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми; і

другої сполуки, згаданою другою сполукою є інгібітор ліпази, інгібітор HMG-CoA редуктази, інгібітор HMG-CoA синтази, інгібітор експресії гену HMG-CoA редуктази, інгібітор експресії гену HMG-CoA синтази, інгібітор секретування МТР/Аро В, інгібітор CETP, інгібітор абсорбції жовчної кислоти, інгібітор абсорбції холестеролу, інгібітор синтезу холестеролу, інгібітор скваленсинтетази, інгібітор скваленоксидази, інгібітор скваленциклази, спільний інгібітор скваленоксидази/скваленциклази, фібрат, ніацин, комбінація ніацину і ловастатину, іонообмінна смола, антиоксидант, інгібітор АСАТ або секвестрант жовчної кислоти, де кількості першої і другої сполук дають терапевтичний ефект.

В одному з втілень описаних вище способів другою сполукою є інгібітор HMG-CoA редуктази або інгібітор CETP.

В іншому втіленні описаних вище способів інгібітором HMG-CoA редуктази є ловастатин, росувастатин, пітавастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин або церивастатин або їх фармацевтично прийнятна сіль.

Специфічними втіленнями інгібітору CETP є, наприклад, [2R,4S]4-[(3,5-біс-трифторметилбензил)метоксикарбоніламіно]-2-етил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

В іншому аспекті, представлений винахід забезпечує набір, що містить:

а. першу сполуку, згаданою першою сполукою є сполука Формули I, її пролікарська форма або фармацевтично прийнятна сіль згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми і фармацевтично прийнятний носій, розчинник або розріджувач у вигляді першої одиничної дозованої форми;

б. другу сполуку, згаданою другою сполукою є інгібітор ліпази, інгібітор HMG-CoA редуктази, інгібітор HMG-CoA синтази, інгібітор експресії гену HMG-CoA редуктази, інгібітор експресії гену HMG-CoA синтази, інгібітор секретування МТР/Аро В, інгібітор CETP, інгібітор абсорбції жовчної кислоти, інгібітор абсорбції холестеролу, інгібітор синтезу холестеролу, інгібітор скваленсинтетази, інгібітор скваленоксидази, інгібітор скваленциклази, спільний інгібітор скваленоксидази/скваленциклази, фібрат, ніацин, комбінація ніацину і ловастатину, іонообмінна смола, антиоксидант, інгібітор АСАТ або секвестрант жо-

вчої кислоти і фармацевтично прийнятний носій, розчинник або розріджувач у вигляді другої одиничної дозованої форми;

в. засіб зберігання згаданої першої і другої дозованої форм, де кількості першої і другої сполук дають терапевтичний ефект.

Втіленням другої сполуки є інгібітор HMG-CoA редуктази або інгібітор CETP.

Втіленням інгібітору HMG-CoA редуктази є ловастатин, росувастатин, пітавастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин або церивастатин або їх фармацевтично прийнятна сіль.

Специфічними втіленнями інгібітору CETP є, наприклад, [2R,4S]4-[(3,5-біс-трифторметилбензил)метоксикарбоніламіно]-2-етил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер.

Представлений винахід також забезпечує фармацевтичні комбіновані композиції, що містять: терапевтично ефективну кількість композиції, яка містить

першу сполуку, згаданою першою сполукою є сполука Формули I, її пролікарська форма або фармацевтично прийнятна сіль згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми;

другу сполуку, згаданою другою сполукою є агент для лікування діабету, що вибирають з інгібіторів альдозоредуктази, антагоністів глюкокортикоїдного рецептора, інгібіторів глікогенлізу, інгібіторів глікогенфосфорилази, інгібіторів сорбітдегідрогенази, інсуліну, аналогів інсуліну, інсулінотропіну, сульфонілсечовин, аналогів сульфонілсечовин, бігуанідів, імідазолінів, стимуляторів секретування інсуліну, ліногліриду, глітазонів, не-глітозонових агоністів РАППу, агоністів РАППβ, інгібіторів глюкозидази, акарбози, міглітолу, емглітату, воглібози, каміглібози, β-агоністів, інгібіторів фосфодіестерази, ванадату, комплексів ванадію (наприклад Нагліван®), пероксокомплексів ванадію, антагоністів аміліну, антагоністів глюкагону, інгібіторів глюконеогенезу, аналогів соматостатиту, антиліполітичних агентів, ніотинової кислоти, аципімоксу, прамлінтиду (Симлін™) і натеглініду; і/або необов'язково

фармацевтичний розчинник, розріджувач або носій.

Особливими втіленнями серед других сполук є хлорпропамід, глібенкламід, толбутамід, толазамід, ацетогексамід, Гліпізид®, глімепірид, репаглінід, меглітинід, метформін, феноформін, буфомін, мідаглізол, ізаглідол, деріглідол, ідазоксан, ефароксан, флупароксан, циглітазон, піоглітазон, розиглітазон, енглітазон, дарглітазон, кломоксир і етомоксир.

Більш особливими втіленнями других сполук є глібенкламід, Гліпізид®, глімепірид, репаглінід, метформін і піоглітазон.

В іншому аспекті, представлений винахід забезпечує способи лікування діабету у ссавця, що включають введення ссавцю, що страждає на діабет

першої сполуки, згаданою першою сполукою є сполука Формули I, її пролікарської форми або



фармацевтично прийнятної солі згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми; і

другої сполуки, згаданою другою сполукою є агент для лікування діабету, що вибирають з інгібіторів альдозоредуктази, антагоністів глюкостероїдного рецептора, інгібіторів глікогенолізу, інгібіторів глікогенфосфорилази, інгібіторів сорбітдегідрогенази, інсуліну, аналогів інсуліну, інсулінотропіну, сульфонілсечовин, аналогів сульфонілсечовин, бігуанідів, імідазолінів, стимуляторів секретування інсуліну, ліногліриду, глітазонів, не-глітозонових агоністів РАППγ, агоністів РАППβ, інгібіторів глюкозидази, акарбози, міглітолу, емглітату, воглібози, каміглібози, β-агоністів, інгібіторів фосфодіестерази, ванадату, комплексів ванадію (наприклад Нагліван®), пероксокомплексів ванадію, антагоністів аміліну, антагоністів глюкагону, інгібіторів глюконеогенезу, аналогів соматостатиту, антиліполітичних агентів, нікотинової кислоти, аципімоксу, прамлінтиду (Симлін™) і натегліниду, де кількості першої і другої сполук дають терапевтичний ефект.

В особливому втіленні приведених вище способів другою сполукою є хлорпропамід, глібенкламід, толбутамід, толазамід, ацетогексамід, Гліпізид®, глімепірид, репаглінід, меглітинід, метформін, фенформін, буфомін, мідаглізол, ізаглідол, деріглідол, ідазоксан, ефароксан, флупароксан, циглітазон, піоглітазон, енглітазон, дарглітазон, кломоксир або етомоксир.

В особливому втіленні приведених вище способів другою сполукою є глібенкламід, Гліпізид®, глімепірид, репаглінід, метформін, піоглітазон або розиглітазон.

В іншому аспекті, представлений винахід забезпечує набори, що містять:

а. першу сполуку, згаданою першою сполукою є сполука Формули I, її пролікарська форма або фармацевтично прийнятна сіль згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми і фармацевтично прийнятний розчинник, розріджувач або носій у вигляді першої одиничної дозованої форми;

б. другу сполуку, згаданою другою сполукою є агент для лікування діабету, що вибирають з інгібіторів альдозоредуктази, антагоністів глюкостероїдного рецептора, інгібіторів глікогенолізу, інгібіторів глікогенфосфорилази, інгібіторів сорбітдегідрогенази, інсуліну, аналогів інсуліну, інсулінотропіну, сульфонілсечовин і аналогів, бігуанідів, імідазолінів, стимуляторів секретування інсуліну, ліногліриду, глітазонів, не-глітозонових агоністів РАППγ, агоністів РАППβ, інгібіторів глюкозидази, акарбози, міглітолу, емглітату, воглібози, каміглібози, β-агоністів, інгібіторів фосфодіестерази, ванадату, комплексів ванадію (наприклад Нагліван®), пероксокомплексів ванадію, антагоністів аміліну, антагоністів глюкагону, інгібіторів глюконеогенезу, аналогів соматостатиту, антиліполітичних агентів, нікотинової кислоти, аципімоксу, прамлінтиду (Симлін™), і натегліниду і фармацевтично прийнятний розчинник, розріджувач або носій у вигляді другої одиничної дозованої форми; і

в. засіб зберігання згаданої першої і другої дозованої форм, де кількості першої і другої сполук дають терапевтичний ефект.

Втіленням другої сполуки є хлорпропамід, глібенкламід, толбутамід, толазамід, ацетогексамід, Гліпізид®, глімепірид, репаглінід, меглітинід, метформін, фенформін, буфомін, мідаглізол, ізаглідол, деріглідол, ідазоксан, ефароксан, флупароксан, циглітазон, піоглітазон, розиглітазон, енглітазон, дарглітазон, кломоксир або етомоксир.

Особливим втіленням другої сполуки є глібенкламід, Гліпізид®, глімепірид, репаглінід, метформін, піоглітазон або розиглітазон.

Представлений винахід також забезпечує фармацевтичні комбіновані композиції, що містять: терапевтично ефективну кількість композиції, яка містить

першу сполуку, згаданою першою сполукою є сполука Формули I, її пролікарська форма або фармацевтично прийнятна сіль згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми;

другу сполуку, згаданою другою сполукою є фенілпропаноламін, ефедрин, псевдоефедрин, фентермін, антагоніст нейропептиду Y, агоніст β3-адренергічного рецептора, інгібітор секретування аполіпротеїну-B/протеїну, що переносить мікросомальний тригліцерид (апо-B/МТР), агоніст MCR-4, агоніст холецистокінін-A, інгібітор повторного захоплення моноаміну, симпатоміметичний агент, серотонінергічний агент, агоніст допаміну, агоніст рецептора меланокит-стимулюючого гормону або міметик, агоніст 5HT2c, аналог рецептора меланокит-стимулюючого гормону, антагоніст каннабіноїдного рецептора, антагоніст меланінконцентруючого гормону, лептин, ОВ протеїн, аналог лептину, агоніст рецептора лептину, антагоніст галаніну, інгібітор ліпази, аноректичний агент, агоніст бомбезину, антагоніст нейропептиду-Y, тіроксин, тіро-міметичний агент, дегідроепіандростерон або його аналог, модулятор глюкостероїдного рецептора, антагоніст рецептора орексину, антагоніст урокортинзв'язуючого протеїну, агоніст рецептора глюкагон-подібного пептиду-1, циліарний нейротрофічний фактор, агуті-залежний протеїн людини (AGRP), антагоніст рецептора греліну, антагоніст рецептора гістаміну 3 або інверсійний агоніст або агоніст рецептора нейромедіну U; і/або необов'язково

фармацевтичний розчинник, розріджувач або носій.

Специфічними втіленнями других сполук є орлістат, сібутрамін і бромкриптин.

В іншому аспекті, представлений винахід забезпечує способи лікування ожиріння у ссавця, що включають введення ссавцю, що страждає на ожиріння

першої сполуки, згаданою першою сполукою є сполука Формули I, її пролікарська форма або фармацевтично прийнятна сіль згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми; і

другої сполуки, згаданою другою сполукою є фенілпропаноламін, ефедрин, псевдоефедрин, фентермін, антагоніст нейропептиду Y, агоніст β3-адренергічного рецептора, інгібітор секретування аполіпротеїну-B/протеїну, що переносить мікросо-

мальний тригліцерид (апо-В/МТР), агоніст МСR-4, агоніст холецистокінін-А, інгібітор повторного захоплення моноаміну, симпатоміметичний агент, серотонінергічний агент, агоніст допаміну, агоніст рецептора меланоцит-стимулюючого гормону або міметик, агоніст 5HT<sub>2c</sub>, аналог рецептора меланоцит-стимулюючого гормону, антагоніст каннабіноїдного рецептора, антагоніст меланінконцентруючого гормону, лептин, ОВ протеїн, аналог лептину, агоніст рецептора лептину, антагоніст галаніну, інгібітор ліпази, аноректичний агент, агоніст бомбезину, антагоніст нейропептиду-У, тіроксин, тіроміметичний агент, дегідроепіандростерон або його аналог, модулятор глюкокортикоїдного рецептора, антагоніст рецептора орексину, антагоніст укоротинзв'язуючого протеїну, агоніст рецептора глюкагон-подібного пептиду-1, циліарний нейротрофічний фактор, агуті-залежний протеїн людини (AGRP), антагоніст рецептора гхреліну, антагоніст рецептора гістаміну 3 або інверсійний агоніст або агоніст рецептора нейромедину U; де кількості першої і другої сполук дають терапевтичний ефект.

У втіленні приведених вище способів другою сполукою є орлистат, сібутрамін або бромкриптин.

В іншому аспекті, представлений винахід забезпечує набори, що містять:

а. першу сполуку, згадану першою сполукою є сполука Формули I, її пролікарська форма або фармацевтично прийнятна сіль згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми і фармацевтично прийнятний носій, розчинник або розріджувач у вигляді першої одиначної дозованої форми;

б. другу сполуку, згадану другою сполукою є фенілпропаноламін, ефедрин, псевдоефедрин, фентермін, антагоніст нейропептиду У, агоніст β<sub>3</sub>-адренергічного рецептора, інгібітор секретування аполіпротеїн-В/протеїну, що переносить мікросомальний тригліцерид (апо-В/МТР), агоніст МСR-4, агоніст холецистокінін-А, інгібітор повторного захоплення моноаміну, симпатоміметичний агент, серотонінергічний агент, агоніст допаміну, агоніст рецептора меланоцит-стимулюючого гормону або міметик, агоніст 5HT<sub>2c</sub>, аналог рецептора меланоцит-стимулюючого гормону, антагоніст каннабіноїдного рецептора, антагоніст меланінконцентруючого гормону, лептин, ОВ протеїн, аналог лептину, агоніст рецептора лептину, антагоніст галаніну, інгібітор ліпази, аноректичний агент, агоніст бомбезину, антагоніст нейропептиду-У, тіроксин, тіроміметичний агент, дегідроепіандростерон або його аналог, модулятор глюкокортикоїдного рецептора, антагоніст рецептора орексину, антагоніст укоротинзв'язуючого протеїну, агоніст рецептора глюкагон-подібного пептиду-1, циліарний нейротрофічний фактор, агуті-залежний протеїн людини (AGRP), антагоніст рецептора гхреліну, антагоніст рецептора гістаміну 3 або інверсійний агоніст або агоніст рецептора нейромедину U; або фармацевтично прийнятний розчинник, розріджувач або носій у вигляді другої одиначної дозованої форми; і

в. засіб зберігання згаданої першої і другої дозованої форм, де кількості першої і другої сполук дають терапевтичний ефект.

Втіленням другої сполуки є орлистат, сібутрамін або бромкриптин.

Представлений винахід також забезпечує фармацевтичні комбіновані композиції, що містять: терапевтично ефективну кількість композиції, як містить

першу сполуку, згадану першою сполукою є сполука Формули I, її пролікарська форма або фармацевтично прийнятна сіль згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми;

другу сполуку, згадану другою сполукою є антигіпертензивний агент; і/або необов'язково фармацевтичний розчинник, розріджувач або носій.

Специфічними втіленнями антигіпертензивних агентів є блокатор кальцієвих каналів, інгібітор ангіотензинконвертуючого ферменту (АСЕ) і діуретик.

В іншому аспекті, представлений винахід забезпечує способи лікування гіпертензії у ссавця, що включають введення ссавцю, що страждає на гіпертензію

першої сполуки, згадану першою сполукою є сполука Формули I, її пролікарська форма або фармацевтично прийнятна сіль згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми; і

другої сполуки, згадану другою сполукою є антигіпертензивний агент, де кількості першої і другої сполук дають терапевтичний ефект.

Втіленням антигіпертензивних агентів є блокатор кальцієвих каналів, інгібітор ангіотензинконвертуючого ферменту (АСЕ) і діуретик.

В іншому аспекті, представлений винахід забезпечує набори, що містять:

а. першу сполуку, згадану першою сполукою є сполука Формули I, її пролікарська форма або фармацевтично прийнятна сіль згаданої сполуки або згаданої пролікарської форми і фармацевтично прийнятний носій, розчинник або розріджувач у вигляді першої одиначної дозованої форми;

б. другу сполуку, згадану другою сполукою є антигіпертензивний агент і фармацевтично прийнятний розчинник, розріджувач або носій у вигляді другої одиначної дозованої форми; і

в. засіб зберігання згаданої першої і другої дозованої форм, де кількості першої і другої сполук дають терапевтичний ефект.

Втіленнями антигіпертензивних агентів є блокатор кальцієвих каналів, інгібітор ангіотензинконвертуючого ферменту (АСЕ) і діуретик.

Втіленнями антиостеопорозних агентів є селективні агоністи/антагоністи естрогену, такі як ласофоксифен, ралоксифен, ТSE-424 і аразоксифен і бісфосфонати, такі як алендронат і резиндронат.

Терміни "процес лікування", "лікувати" або "лікування" включають превентивне (наприклад, профілактичне) та паліативне лікування.

Фраза "фармацевтично прийнятний" означає, що носій, розріджувач, розчинник, екіпієнт і/або сіль повинні бути сумісними з іншими інгредієнтами рецептури і не бути шкідливими для пацієнта.

Як тут використовується, фраза "терапевтично ефективна кількість сполуки" означає кількість, що є ефективною для проявлення терапевтичної або біологічної активності в місці(ях) активності у ссав-

ця, без надмірних побічних проявлень (таких як надмірна токсичність, подразнення або алергічна відповідь), співставимим з прийнятним співвідношенням користь/ризик, коли використовується в способі представленого винаходу.

Фраза "сполука(и) корисна в способах представленого винаходу", і їм подібні, весь час повинна розумітись як така, що включає всі активні форми таких сполук, включаючи, наприклад, їх вільну форму, наприклад, форму кислоти або основи, а також, всі пролікарські форми, поліморфи, гідрати, сольвати, таутомери, стереоізомери, наприклад, діастереомери і енантіомери, і їм подібні, і всі фармацевтично прийнятні солі як описується вище, якщо спеціально не вказано інше. Також слід розуміти, що сюди включаються придатні активні метаболіти таких сполук, в будь-якій придатній формі.

Метаболічний синдром, також відомий як синдром Х, стосується загального клінічного розладу, що визначається як присутність підвищених концентрацій інсуліну у поєднанні з іншими розладами, включаючи ожиріння, гіперліпідемію, дисліпідемію, гіперглікемію, гіпертензію і потенційно гіперурикемію і ренальну дисфункцію.

Термін "проліки" означає сполуки, що є попередниками лікарської речовини, які після введення вивільняють лікарську речовину *in vivo* внаслідок деяких хімічних або фізіологічних процесів (наприклад, проліки, доведені до фізіологічного рН або внаслідок дії ферментів перетворюються в необхідну лікарську форму). Наприклад, якщо сполука Формули I містить карбоксильну функціональну групу, проліки можуть містити естер, утворений заміщенням атому водню кислотної групи групою, такою як (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)алканойлоксиметил, 1-(алканойлокси)етил, що має від 4 до 9 атомів вуглецю, 1-метил-1-(алканойлокси)етил, що має від 5 до 10 атомів вуглецю, алкоксикарбонілоксиметил, який має від 3 до 6 атомів вуглецю, 1-(алкоксикарбонілокси)етил, який має від 4 до 7 атомів вуглецю, 1-метил-1-(алкоксикарбонілокси)етил, який має від 5 до 8 атомів вуглецю, N-(алкоксикарбоніл)амінометил, який має від 3 до 9 атомів вуглецю, 1-(N-(алкоксикарбоніл)аміно)етил, який має від 4 до 10 атомів вуглецю, 3-фталіділ, 4-кротонолактоніл, гамма-бутиролактон-4-іл, ді-N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкіламіно(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл (такий як 1,3-диметиламіноетил), карбамоїл(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкіл, N,N-ді(C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>)алкілкарбамоїл(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкіл та піперидино-, піролідино- або морфоліно(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл.

Наступні параграфи описують приклади циклу(ів) для генерування кільця описаного тут:

Термін гет стосується, необов'язково, заміщеного 5-, 6- або 7-членного насиченого, частково насиченого або ненасиченого гетероциклічного кільця, що містить від 1 до 3 гетероатомів, які вибирають з групи, що містить азот, кисень і сірку; і включає будь-які біциклічні групи, в яких будь-яке із згаданих вище гетероциклічних кільць є конденсатом з бензольним кільцем або іншим гетероциклічним кільцем; і атом азоту може бути окисленим даючи N-оксидну форму *form*; і заміщеним 0-3 незалежними замісниками.

Прикладами п'яти- та шестичленних ароматичних кільць, що необов'язково мають один або два гетероатоми, які незалежно вибирають з групи, що містить азот, кисень і сірку, є феніл, фурил, тієніл, піроліл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піразоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, піридиніл, піридазиніл, прімідиніл та піразиніл.

Прикладами частково насичених, повністю насичених або повністю ненасичених п'яти-, восьми-членних кільць, що необов'язково мають від одного до чотирьох гетероатомів, які незалежно вибирають з групи, що містить азот, кисень і сірку, є циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил та феніл. Іншими прикладами п'ятичленних кільць є 2H-піроліл, 3H-піроліл, 2-піролініл, 3-піролініл, піролідиніл, 1,3-діоксоланіл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, 2H-імідазоліл, 2-імідазолініл, імідазолідиніл, піразоліл, 2-піразолініл, піразолідиніл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, 1,2-дитіоліл, 1,3-дитіоліл, 3H-1,2-оксатіоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, 1,2,3-триазоліл, 1,2,4-триазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, 1,2,3,4-оксатриазоліл, 1,2,3,5-оксатриазоліл, 3H-1,2,3-діоксазоліл, 1,2,4-діоксазоліл, 1,3,2-діоксазоліл, 1,3,4-діоксазоліл, 5H-1,2,5-оксатіазоліл і 1,3-оксатіоліл.

Іншими прикладами шестичленних кільць є 2H-піраніл, 4H-піраніл, піридиніл, піперидиніл, 1,2-діоксиніл, 1,3-діоксиніл, 1,4-діоксаніл, морфолініл, 1,4-дитіаніл, тіоморфолініл, піридазиніл, прімідиніл, піразиніл, піперазиніл, 1,3,5-триазиніл, 1,2,4-триазиніл, 1,2,3-триазиніл, 1,3,5-трітіаніл, 4H-1,2-оксазиніл, 2H-1,3-оксазиніл, 6H-1,3-оксазиніл, 6H-1,2-оксазиніл, 1,4-оксазиніл, 2H-1,2-оксазиніл, 4H-1,4-оксазиніл, 1,2,5-оксатіазиніл, 1,4-оксазиніл, о-ізоксазиніл, п-ізоксазиніл, 1,2,5-оксатіазиніл, 1,2,6-оксатіазиніл, 1,4,2-оксадіазиніл і 1,3,5,2-оксадіазиніл.

Іншими прикладами семичленних кільць є азепініл, оксепініл та тієпініл.

Іншими прикладами восьмичленних кільць є циклооктил, циклооктеніл та циклооктадієніл.

Прикладами біциклічних кільцевих систем, що складаються з двох конденсованих, частково насичених, повністю насичених або повністю ненасичених п'яти- або шестичленних кільць, взятих незалежно, що необов'язково мають від одного до чотирьох гетероатомів, які незалежно вибирають з групи, що містить азот, кисень і сірку, є індолізиніл, індоліл, ізоіндоліл, індолініл, циклопента(b)піридиніл, пірано(3,4-b)піроліл, бензофурил, ізобензофурил, бензо(b)тієніл, бензо(c)тієніл, 1H-індазоліл, індоксазиніл, бензоксазоліл, антраніліл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, пуриніл, хінолініл, ізохінолініл, цинолініл, фталазиніл, хіназолініл, хіноксалініл, 1,8-нафтиридиніл, птеридиніл, 7-біцикло[4.2.0]окта-1,3,5-трієніл, інделіл, ізоінделіл, нафтил, тетралініл, декалініл, 2H-1-бензопіраніл, піридо(3,4-b)-піридиніл, піридо(3,2-b)-піридиніл, піридо(4,3-b)піридиніл, 2H-1,3-бензоксазиніл, 2H-1,4-бензоксазиніл, 1H-2,3-бензоксазиніл, 4H-3,1-бензоксазиніл, 2H-1,2-бензоксазиніл та 4H-1,4-бензоксазиніл.

Алкеніл означає нерозгалужений ненасичений вуглеводневий ланцюг або розгалужений ненаси-

чений вуглеводневий ланцюг. Прикладами таких груп (як дозволяє вказана довжина, що охоплюється окремим прикладом) є етиніл, пропініл, бутиніл, пентиніл і всі ізомерні форми і їх розгалужені і нерозгалужені форми.

Галоген означає фтор, хлор, бром або йод.

Алкіл означає нерозгалужений насичений вуглеводневий ланцюг або розгалужений насичений вуглеводневий ланцюг. Прикладами таких алкільних груп (як дозволяє вказана довжина, що охоплюється окремим прикладом) є метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, ізопентил, неопентил, трет-пентил, 1-метилбутіл, 2-метилбутіл, 3-метилбутіл, гексил, ізогексил, гептил і октил. Цей термін також включає насичений вуглеводень (нерозгалужений або розгалужений), де атом водню є видаленим з кожного з його кінців.

Алкокси означає нерозгалужений насичений алкіл або розгалужений насичений алкіл приєднаний через окси. Прикладами таких алкоксигруп (як дозволяє вказана довжина, що охоплюється окремим прикладом) є метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, трет-бутокси, пентокси, ізопентокси, неопентокси, трет-пентокси, гексокси, ізогексокси, гептокси і октокси.

Вміст атомів вуглецю в різних вуглець-містких залишках вказується приставкою, що визначає мінімальну та максимальну кількість атомів вуглецю в залишку, тобто, приставка  $C_1-C_i$  вказує, що залишок містить атоми вуглецю у кількості від цілого числа "i" до цілого числа "j". Таким чином, наприклад,  $C_1-C_3$ алкіл відноситься до алкілу, що має від одного до трьох атомів вуглецю включно, або метил, етил, пропіл та ізопропіл, та усі інші їх ізомерні форми та форми з лінійним або розгалуженим ланцюгом.

Арил означає, необов'язково, заміщене шестичленне ароматичне кільце, включаючи поліароматичні кільця. Прикладами арилу є феніл, нафтил і біфеніл.

Як тут використовується, термін моно-N- або ди-N,N-( $C_1-C_x$ )алкіл стосується the ( $C_1-C_x$ )алкільного замісника узятого незалежно, коли він є ди-N,N-( $C_1-C_x$ )алкіл (x стосується цілих чисел).

Повинно бути зрозуміло, що якщо карбоциклічний або гетероциклічний замісник може бути зв'язаний або приєднаний до бажаного субстрату через різні атоми кільця без вказання конкретної точки приєднання, коли всі можливі точки є можливими, через атом вуглецю або, наприклад, тривалентний атом азоту. Наприклад, термін "піридил" включає 2-, 3- або 4-піридил, а термін "тієніл" включає 2- або 3-тієніл.

Посилання (наприклад, пункт 1) на "згаданий вуглець" у фразі "згаданий атом вуглецю є, необов'язково, моно-, ди- або три-заміщеним, незалежно, галогеном, згаданий атом вуглецю є, необов'язково, моно-заміщеним гідрокси, згаданий атом вуглецю є, необов'язково, моно-заміщеним оксо" стосується кожного з атомів вуглецю у вуглецево-му ланцюзі включаючи зв'язуючий атом вуглецю.

Деякі перемінні у формулах, що тут використовуються, можуть зустрічатись між іншими пере-

мінними і таким чином зв'язують одну перемінну з іншою, таким чином перемінна "W" зустрічається між і таким чином зв'язує перемінні "E" і "A" у формулі I. Такі перемінні подібні "W" визначаються за допомогою деяких замісників, які мають зв'язок з кожного кінця замісника. Зрозуміло, що ці замісники можуть бути прочитані і таким чином у формулу в прийнятному місці, ідучи з ліва на право або з права на ліво. Таким чином, обидві орієнтації цих замісників включаються в рамки представленого винаходу.

Вираз "фармацевтично прийнятна сіль" стосується нетоксичних аніонних солей, що містять аніони, такі як (але не обмежується) хлорид, бромід, йодид, сульфат, бісульфат, фосфат, ацетат, малеат, фумарат, оксалат, лактат, тартрат, цитрат, глюконат, метансульфонат і 4-толуолсульфонат. Вираз також стосується нетоксичних катіонних солей, таких як (але не обмежується) натрію, калію, кальцію, магнію, амонію або протонованого бензатину (N,N'-дибензилетилендіамін), холіну, етаноламіну, діетаноламіну, етилендіаміну, мегламіну (N-метилглюкамін), бенетаміну (N-бензилфенетиламін), піперазину або трометаміну (2-аміно-2-гідроксиметил-1,3-пропандіол).

Як тут використовується, вирази "реакційно-інертний розчинник" і "інертний розчинник" стосується розчинника або суміші розчинників, що не взаємодіють з вихідними матеріалами, реагентами, проміжними сполуками або продуктами до деякої міри, що несприятливо впливає на цільовий продукт.

Середньому спеціалісту в цій галузі повинно бути зрозуміло, що деякі сполуки представленого винаходу будуть містити один або більшу кількість атомів, які можуть бути в певній стереохімічній або геометричній конфігурації, даючи різноманіття стереоізомерів і конфігураційних ізомерів. Всі такі ізомери і їх суміші включаються в представлений винахід. Також включаються гідрати і сольвати сполук представленого винаходу.

Даний винахід також включає мічені ізотопами сполуки, які є структурно ідентичними сполукам, описаним тут, але лише з тією різницею, що один або декілька атомів замінені атомом, який має атомну масу або масовий номер, що відрізняється від атомної маси або масового номера, які зазвичай зустрічаються у природі. Прикладами ізоотопів, що можуть бути включені в сполуки винаходу, є ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, сірки, фосфору, фтору та хлору, такі як  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  та  $^{35}\text{Cl}$ , відповідно. Сполуки даного винаходу, їх проліки та фармацевтично прийнятні солі згаданих сполук або згаданих проліків, які містять вищезгадані ізотопи і/або інші ізотопи інших атомів, входять в межі даного винаходу. Певні мічені ізотопами сполуки даного винаходу, наприклад, сполуки, в які включені радіоактивні ізотопи, такі як,  $^3\text{H}$  та  $^{14}\text{C}$ , є корисними в дослідженні розподілення сполуки і/або субстрату в тканинах. Особлива перевага надається ізотопам тритію, тобто  $^3\text{H}$ , та вуглецю-14, тобто  $^{14}\text{C}$ , в зв'язку з легкістю їх одержання та визначення. Крім того, заміщення більш важкими ізотопами, такими як дейтерій, тобто  $^3\text{H}$ , може надавати певні

терапевтичні переваги, які є наслідком більшої метаболічної стабільності, наприклад, збільшення *in vivo* напівжиття або зменшення необхідної дози і, таким чином, може бути переважним в деяких випадках. Мічені ізотопами сполуки даного винаходу та їх проліки загалом можуть бути отримані з використанням відомих або розкритих методик, і шляхом заміни легко доступним міченим ізотопом реагентом не міченого ізотопом реагенту.

Всі патенти і заявки приведені тут включені як посилання.

ДТТ означає дітіотреїтол. ДМСО означає диметилсульфоксид. ЕДТА означає етилендіамінтетраоцтову кислоту.

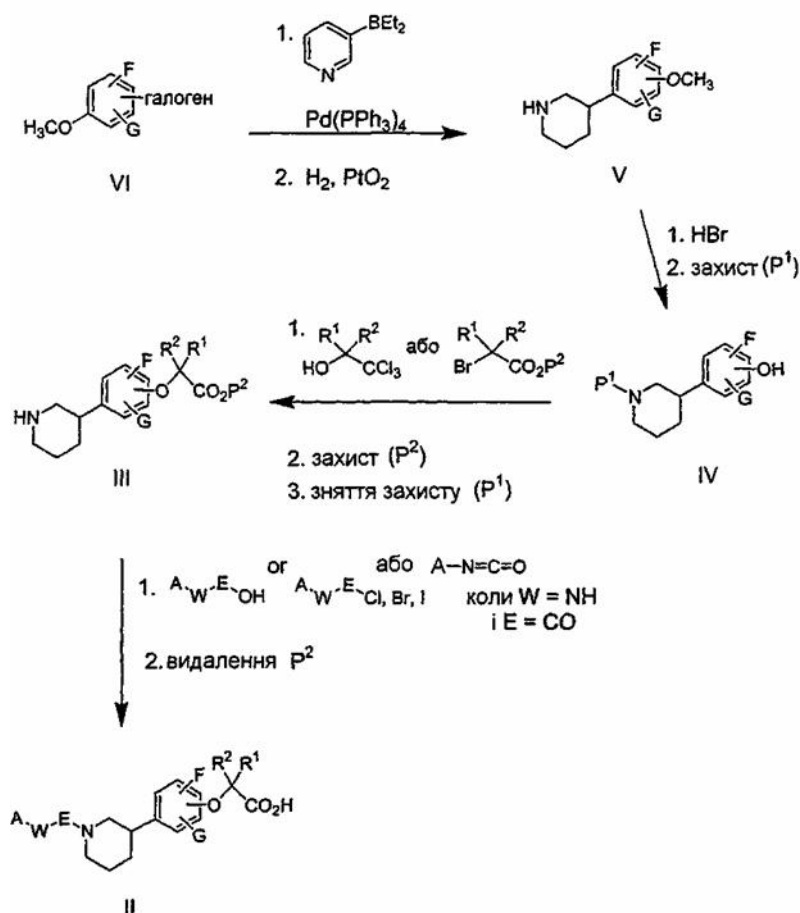
Загалом сполуки представлений винахід можна одержати за допомогою методик, які включають методики аналогічні відомим в хімічній галузі, особливо в світлі опису приведенного тут. Деякі методики одержання сполук представленого винаходу забезпечуються наступними деталями цього винаходу і ілюструються за допомогою наступних реакційних схем. Інші методи описуються в експериментальному розділі.

Як початкова замітка, при одержанні сполук формули I, слід відзначити, що деякі способи одержання корисні для одержання сполук описаних тут можуть потребувати захисту окремих груп (наприклад, первинного аміну, вторинного аміну, кар-

боксилу в попередниках сполук Формули I). Необхідність такого захисту буде сильно залежати від природи окремої групи і умов способів одержання і може бути легко визначена середнім спеціалістом в цій галузі. Використання таких методів захисту/зняття захисту також знаходиться в межах знань середнього спеціаліста в цій галузі. Загальний опис захисних груп і їх використання, [описується Т. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991].

Наприклад, в схемах реакцій приведених нижче, деякі сполуки формули I містять первинні аміногрупи або карбоксильні групи, які можуть бути перешкодою реакціям в інших місцях молекули, якщо останні не захистити. Відповідно, такі групи можна захистити за допомогою прийнятних захисних груп, які можуть бути видалені на наступній стадії. Придатними захисними групами для захисту аміногрупи і карбоксильної групи є захисні групи, що зазвичай використовуються в пептидному синтезі (такі як N-т-бутоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл і 9-флуоренілметиленоксикарбоніл для амінів і нижчий алкіловий або бензиловий естери для карбоксильних груп), які зазвичай не є хімічно реактивними за описаних умов реакції і можуть типово видалятись без хімічної зміни інших груп у сполуці Формули I.

Схема I



Згідно з реакційною Схемою I, бажані сполуки Формули I, де  $X \in -B-C(R^1R^2)-Z$ ,  $m=n=1$ ,  $V \in$  метилен,  $Y \in$  метилен,  $F, G, R^1, R^2, A, W \in E$  є такими як описано вище,  $B \in O$ ,  $Z \in$  карбоксил і піперидинільне кільце є заміщеним в 3-положенні фенільним кільцем (зображені як сполуки Формули II), одержують за допомогою ацилювання відповідних сполук Формули III ацилхлоридом, сульфонілхлоридом, ізоціанатом або карбоною кислотою; або шляхом обробки відповідних сполук Формули III спиртом і карбонілдіімідазолом; або шляхом алкілювання відповідних сполук Формули III алкілгалогенідом; після чого гідролізують одержану сполуку Формули II, де  $Z \in CO_2P^2$  і  $P^2 \in$  відомою карбоксилзахисною групою (дивіться Грін як приведено вище), з одержанням відповідної карбонової кислоти. Альтернативно, гідроліз можна не проводити, коли естер є придатною пролікарською формою карбонової кислоти.

Зазвичай, бажані сполуки Формули III ацилюють прийнятним ацилхлоридом або прийнятним сульфонілхлоридом в реакційно-інертному розчиннику, такому як метиленхлорид в присутності амінооснови, такої як триетиламін при температурі від приблизно  $10^\circ C$  до приблизно  $50^\circ C$ , типово при кімнатній протягом від приблизно 6 до приблизно 18 годин; прийнятним ізоціанатом в реакційно-інертному розчиннику, такому як толуол в присутності третинного аміну як основи, такої як основа Хюніга при температурі від приблизно  $10^\circ C$  до приблизно  $150^\circ C$ , типово при кімнатній протягом від приблизно 6 до приблизно 18 годин; або прийнятною карбоною кислотою в реакційно-інертному розчиннику, такому як метиленхлорид в присутності карбодііміду (наприклад, гідрохлорид і-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід) при температурі від приблизно  $10^\circ C$  до приблизно  $50^\circ C$ , типово при кімнатній протягом від приблизно 6 до приблизно 24 годин. Альтернативно, бажані сполуки Формули III ацилюють активованим комплексом одержаним внаслідок реакції прийнятного спирту з карбонілдіімідазолом (одержаним в реакційно-інертному розчиннику, такому як толуол при температурі від приблизно  $10^\circ C$  до приблизно  $130^\circ C$ , типово при кімнатній, протягом від приблизно 12 до приблизно 24 годин) в реакційно-інертному розчиннику, такому як толуол в присутності каталізатору, такого як 4-диметиламінопіридин при температурі від приблизно  $10^\circ C$  до приблизно  $130^\circ C$ , типово при кімнатній, протягом від приблизно 12 до приблизно 24 годин. Бажані сполуки Формули III алкілюють прийнятним алкілгалогенідом в полярному розчиннику, такому як диметилформамід в присутності основи, такої як діізопропіламін літію при температурі від приблизно  $-80^\circ C$  до  $50^\circ C$  протягом від приблизно 6 до приблизно 18 годин. Естерний замісник можна потім гідролізувати у водному спиртовому розчиннику, такому як метанол/вода з основою, такою як карбонат калію при температурі від приблизно  $40^\circ C$  до приблизно  $80^\circ C$ , переважно при температурі кипіння, протягом від приблизно 2 годин до приблизно 18 годин з одержанням сполук Формули II. Альтернативно, захисну групу  $P$  в деяких випад-

ках можна видалити гідруванням (або гідруванням з переносом) переважно при атмосферному тиску над каталізатором, таким як 10% паладій на вугіллі в полярному розчиннику, такому як метанол при кімнатній температурі протягом часу від 1 години до 24 годин.

Бажані сполуки Формули III, де  $F, G, R^1$  і  $R^2 \in$  такими як описано вище і  $P^2 \in$  відомою карбоксилзахисною групою, одержують за допомогою алкілюванням відповідних сполук Формули IV, після чого знімають захист з одержаної карбоксильної групи, якщо необхідно, і потім видаляють амінізахисну групу  $P^1$ . Зазвичай, сполуку Формули IV об'єднують з прийнятним алкілгалогенідом в присутності основи, такої як карбонат цезію в полярному розчиннику, такому як диметилформамід при температурі від приблизно  $10^\circ C$  до приблизно  $100^\circ C$ , типово при кімнатній, протягом від приблизно 2 до приблизно 18 годин. Альтернативно, сполуку Формули IV можна об'єднати з прийнятним трихлоралкілкарбінолом (наприклад, хлоретон) у відповідному кето-розчиннику (наприклад, ацетон) в присутності сильної основи, такої як гідроксид натрію при температурі від приблизно  $-20^\circ C$  до приблизно  $60^\circ C$ , типово при кімнатній, протягом від приблизно 6 до приблизно 24 годин. Одержані сполуки, що мають карбоксильну групу можуть бути захищені (наприклад,  $P^2$  захисною групою) шляхом змішування з прийнятним алкілгалогенідом в присутності основи, такої як карбонат калію в інертному розчиннику, такому як диметилформамід при температурі від приблизно  $15^\circ C$  до приблизно  $100^\circ C$ , протягом від приблизно 1 години до приблизно 24 годин, або шляхом змішування з прийнятним спиртом, як розчинником, в присутності каталітичної кількості кислоти, такої як концентрована сірчана кислота при температурі від приблизно  $20^\circ C$  до приблизно  $120^\circ C$ , переважно при температурі кипіння, протягом від приблизно 1 години до приблизно 24 годин. Амінізахисна група ( $P^1$ ) може потім бути видалена шляхом обробки кислотою, такою як трифтороцтова кислота, в реакційно-інертному розчиннику, такому як метиленхлорид при температурі від приблизно  $0^\circ C$  до приблизно  $50^\circ C$ , переважно при кімнатній, протягом менше ніж 1 година, переважно 30 хвилин, коли захисною групою  $P^1 \in$  трет-бутилкарбонат, наприклад.

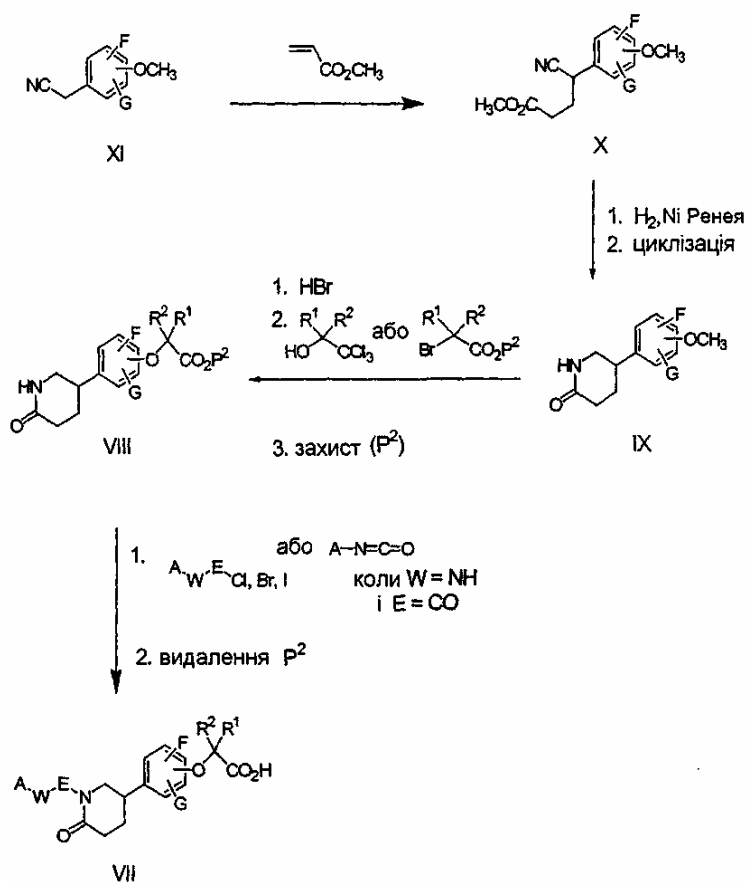
Бажані сполуки Формули IV, де  $F$  і  $G \in$  такими як описано вище і  $P^1 \in$  відомою амінозахисною групою, одержують за допомогою деметилювання, після чого захищають одержаний амін, якщо необхідно, відповідних сполук Формули V. Зазвичай, сполуку Формули V об'єднують з сильною протонною кислотою, такою як 48% бромводнева кислота при температурі від приблизно  $20^\circ C$  до приблизно  $150^\circ C$ , переважно при температурі кипіння, протягом від приблизно 1 години до приблизно 6 годин, переважно 3. Одержані сполуки, що мають аміногрупу, можна захистити шляхом змішування з трет-бутилкарбонатом в присутності основи, такої як бікарбонат натрію в полярному розчиннику, такому як тетрагідрофуран/вода при температурі від приблизно  $15^\circ C$  до приблизно  $100^\circ C$ , переважно

при кип'ятінні, протягом від приблизно 30 хвилин до приблизно 6 годин.

Бажані сполуки Формули V, де F і G є такими як описано вище, одержують за допомогою конденсації Сузукі відповідних сполук Формули VI, після чого відновлюють. Зазвичай, сполуку Формули VI об'єднують з прийнятним діетилпіридилбораном в реакційно-інертному розчиннику, такому як толуол в присутності водної основи, такої як карбонат натрію і каталізатор, такий як тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) в етанолі при температурі від приблизно 10°C до приблизно 120°C,

типово при температурі кипіння протягом від приблизно 3 до приблизно 18 годин. Одержаний метокси-заміщений-3-феніл-піридин потім відновлюють гідруванням, переважно при тиску 55 псі, над каталізатором, таким як оксид платини (IV) в полярному протонному розчиннику, такому як оцтова кислота при кімнатній температурі протягом часу від 1 години до 18 годин, переважно 6 годин. Сполуки Формули VI є комерційно доступними і/або можна одержати за літературними методиками, які є відомими і доступними для середнього спеціаліста в органічному синтезі.

Схема II



Згідно з реакційною Схемою II, бажані сполуки Формули I, де X є -B-C(R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>)-Z, m=n=1, один з V і Y є метилен і інший є карбоніл, F, G, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, A, W і E є такими як описано вище, B є O, Z є карбоксилем і піперидинільне кільце є заміщеним в 3-положенні фенільним кільцем (зображаються як сполуки Формули VII), одержують за допомогою ацилювання відповідних сполук Формули VIII ацилхлоридом, сульфонілхлоридом або ізоціанатом; або шляхом обробки відповідних сполук Формули VIII спиртом і карбонілдімідазолом; або шляхом алкілювання відповідних сполук Формули VIII алкілгалогідом; після чого, необов'язково, гідролізують одержану сполуку з видаленням карбоксизахисної групи P<sup>2</sup> (дивіться Грін як приведено вище) з одержанням відповідної карбонової кислоти. Альтернативно, гідроліз можна не проводити, коли естер є придатною пролікарською формою карбонової кислоти.

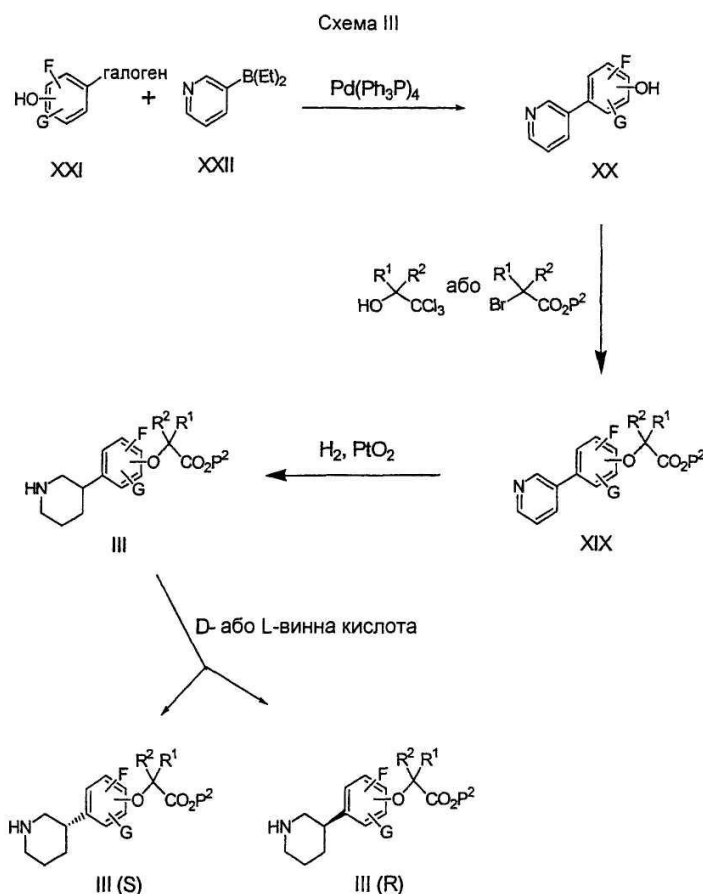
Зазвичай, цю реакцію можна проводити як описується вище на Схемі I для одержання сполук Формули II, хоча сильна основа (наприклад, діізопропіламін літію) може бути необхідний в реакціях ацилювання.

Бажані сполуки Формули VIII, де F, G, R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> є такими як описано вище і P<sup>2</sup> є відомою карбоксизахисною групою, можна одержати шляхом деметилування відповідних сполук Формул IX після чого алкілюють одержаний фенол і захищають карбоксильну групу, якщо необхідно. Зазвичай, цю реакцію проводять як описується вище на Схемі I для одержання сполук формули IV і III, хоча необхідна не захищена амідна група.

Бажані сполуки Формули IX, де F і G є такими як описано вище, що мають 5-феніл-2-піперидинове ядро, можна одержати шляхом відновлення відповідних сполук Формули X, з супро-

відною внутрішньомолекулярною циклізацією одержаного амінокарбоксилатного замісника. Зазвичай, сполуку Формули X об'єднують з відновлюючим агентом, таким як водень і каталізатор, такий як нікель Ренея переважно при тиску 55 псі в полярному розчиннику, такому як метанол/аміак при температурі від приблизно 10°C до приблизно 150°C, типово при кімнатній температурі, протягом часу від приблизно 6 годин до приблизно 18 годин. Сполуки аналогічні сполукам Формули IX, але які мають 3-феніл-2-піперидинове ядро, можна одержати як описується вище, за умови, що нітрильний і естерний замісник в сполуці формули X перетворюються за методами відомим середньому спеціалісту в галузі органічного синтезу.

Бажані сполуки Формули X, де F і G є такими як описано вище, одержують за допомогою реакції Міхаеля відповідного метоксибензилнітрилу (зображеного як сполуки Формули XI, де F і G є такими як описано вище) з похідним акрилату. Зазвичай, сполуку Формули XI об'єднують з метилакрилатом і обробляють основним каталітичним розчином, таким як метоксид натрію, при температурі від приблизно -10°C до приблизно 50°C, що підтримується за допомогою зовнішнього охолодження. Сполуки Формули VI є комерційно доступними і/або можна одержати за літературними методиками, які будуть добре відомими і доступними середньому спеціалісту в галузі органічного синтезу.



Бажані сполуки Формули I, де X є -B-C(R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>)-Z, m=n=1, V є метилен, Y є метилен, F, G, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, A, W і E є такими як описано вище, B є O, Z є карбоксилатом і піперидинільне кільце є заміщеним в 3-положенні фенільним кільцем (зображені як сполуки Формули II на Схемі I), можна одержати коротшим шляхом, ніж показано на Схемі I і в оптично чистій формі, як описується на Схемі III.

При бажанні, на Схемі III, сполуки Формули III, де F, G, R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> є такими як описано вище і P<sup>2</sup> є відомою карбоксизахисною групою, можна одержати в оптично чистій формі шляхом кристалізації через утворення солі з оптично чистою кислотою. Зазвичай, сполуку Формули III об'єднують з L-винною кислотою в присутності розчинника, такого як етанол або тетрагідрофуран/вода, розділяють

діастереомери за допомогою фракційної кристалізації, після чого нейтралізують випавшу сіль, одержуючи один з відповідних чистих енантіомерів сполуки формули III на Схемі III. Альтернативно, ізомер D-винної кислоти може бути використаний для одержання іншого енантіомеру сполуки формули III на Схемі III. Переважною P<sup>2</sup> групою є метил. Альтернативно, сполуки Формули III (S) і III (R) можна одержати з сполук Формули III шляхом розділення використовуючи методи хіральної хроматографії відомі в цій галузі. Наприклад, сполуки Формули III (S) і III (R) можна одержати з сполук Формули III шляхом розділення використовуючи модульовану хроматографію з рухомих шаром.

Бажані сполуки Формули III, де F, G, R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> є такими як описано вище і P<sup>2</sup> є відомою карбокси-



захисною групою, можна одержати шляхом відновлення відповідних сполук Формули XIX. Зазвичай, сполуку Формули XIX відновлюють гідруванням переважно при тиску 55 псі над каталізатором, таким як оксид платини (IV) або Pt/C в кислому середовищі, такому як оцтова кислота або кислота (така як HCl або H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) в спиртовому розчиннику при температурах від приблизно 20°C до приблизно 60°C протягом часу від приблизно 1 години до приблизно 18 годин; переважно, це відновлення проводять використовуючи Pt/C у вод. HCl в метанолі при 50°C протягом двох годин.

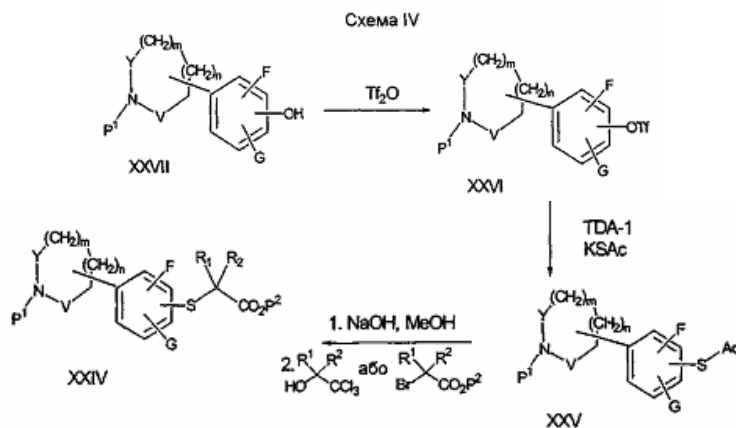
Бажані сполуки Формули XIX, де F, G, R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> є такими як описано вище і R<sup>2</sup> є відомою карбоксизахисною групою, можна одержати шляхом алкілювання відповідних сполук Формули XX, після чого знімають захист з одержаної карбоксильної групи, якщо необхідно. Зазвичай, сполуку Формули XX об'єднують з прийнятним алкілгалоалкілкарбоксилатом в присутності основи, такої як карбонат калію в полярному розчиннику, такому як диметилформамід при температурі від приблизно 10°C до приблизно 120°C, типово 95°C, протягом від приблизно 2 до приблизно 18 годин. Переважно R<sup>2</sup> захисною групою є метил. Альтернативно, сполуку Формули XX можна об'єднати з прийнятним трихлоралкілкарбонілом (наприклад, хлоретон) у відповідному кеторозчиннику (наприклад, ацетон) в присутності сильної основи, такої як гідроксид натрію при температурі від приблизно -20°C до приблизно 60°C, типово при кімнатній, протягом від приблизно 6 до приблизно 24 годин. Одержані сполуки, що мають карбоксильну групу можна захистити шляхом змішування з прийнятним алкілгалоїдом в присутності основи, такої як карбонат калію в інертному розчиннику, такому як диметилформамід при температурі від приблизно 15°C до приблизно 100°C протягом від приблизно 1 години до приблизно 24 годин, або шляхом змішування з прийнятним спиртом як розчинником в присутності каталітичної кількості кислоти, такої як концентрована сірчана кислота при температурі від приблизно 20°C до приблизно 120°C, переважно при температурі кипіння, протягом від приблизно 1 години до приблизно 24 годин.

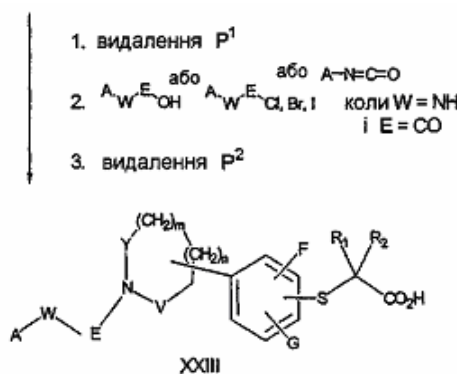
Бажані сполуки Формули XX, де F і G є такими як описано вище, можна одержати шляхом конденсації Сузуки відповідних сполук Формули XXI і Формули XXII, які є комерційно доступними

або які можна одержати за літературними методиками. Зазвичай, сполуку Формули XXI об'єднують з прийнятним діетилпіридилбораном (зображенням як Формула XXII) в реакційно-інертному розчиннику, такому як толуол в присутності водної основи, такої як карбонат натрію і каталізатор, такий як тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) в етанолі при температурі від приблизно 10°C до приблизно 120°C, типово при температурі кипіння протягом від приблизно 3 до приблизно 18 годин.

Слід відзначити, що оптично чисті сполуки Формули I можна одержати за допомогою альтернативних методів інших ніж ті, що описані вище і відомі спеціалісту в цій галузі. Деякі сполуки Формули I цього винаходу або проміжні сполуки для їх синтезу мають асиметричні атоми вуглецю і тому є енантіомерами або діастереомерами. Діастереомерні суміші можуть бути розділені на їх індивідуальні діастереомери на основі їх фізико-хімічних відмінностей методами, добре відомими фахівцю в даній галузі, такими як хроматографія і/або фракційна кристалізація. Енантіомери можуть бути розділені з використанням методів хіральної ВЕРХ або перетворюючи енантіомерну суміш в суміш діастереомерів шляхом реакції з відповідною оптично активною сполукою (наприклад, спиртом), наступного розділення діастереомерів та перетворення (наприклад, гідролізом) індивідуальних діастереомерів у відповідні чисті енантіомери. Також, енантіомерна суміш сполук Формули I або проміжної сполуки для їх синтезу, яка містить кислотні і основні замісники, може бути розділена на їх відповідні чисті енантіомери через утворення діастереомерної солі з оптично чистою хіральною основою або кислотою (наприклад 1-фенілетиламін або винна кислота) і розділення діастереомерів за допомогою фракційної кристалізації з наступною нейтралізацією випавшої солі, з одержанням відповідних чистих енантіомерів. Всі такі ізомери, включаючи діастереомери, енантіомери і їх суміші розглядаються як частина цього винаходу. Також, деякі сполуки цього винаходу є атропізомерами (наприклад заміщені біарили) і розглядаються як частина цього винаходу.

Одержання сполук Формули I, де X є -B-C(R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>)-Z, F, G, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, A, W і E є такими як описано вище, B є O і Z є карбоксилатом, з іншими змінами т, п, V і Y, можна провести використовуючи методи подібні тим, що описуються на схемах вище.





Згідно з реакційною Схемою IV, бажані сполуки Формули I, де  $X \in -B-C(R^1R^2)-Z$ ,  $m, n, V, Y, F, G, R^1, R^2, A, W$  і  $E$  є такими як описано вище,  $B \in S$ , і  $Z \in$  карбоксил (зображені як сполуки Формули XXIII), можна одержати з відповідних сполук Формули XXIV шляхом видалення амінзахисної групи  $P^1$  з наступним ацилюванням ацилхлоридом, сульфонілхлоридом або ізоціанатом; або шляхом обробки спиртом і карбонілдіімідазолом; або шляхом алкілювання алкілгалогідом; після чого, необов'язково, гідролізують одержану сполуку з видаленням карбоксизахисної групи  $P^2$  (дивіться Грін як приведено вище) з одержанням відповідної карбонової кислоти. Альтернативно, гідроліз можна не проводити, якщо естер є придатною пролікарською формою карбонової кислоти. Зазвичай, ці реакції можна проводити як описується вище для одержання сполук Формули II на Схемі I.

Бажані сполуки Формули XXIV, де  $m, n, Y, V, F, G, R^1$  і  $R^2$  є такими як описано вище і  $P^1$  і  $P^2$  є відомими захисними групами, можна одержати з відповідних сполук Формули XXV шляхом зняття захисту з тіофенолу, з наступним алкілюванням. Зазвичай, сполуку Формули XXV об'єднують з основою, такою як гідроксид натрію в полярному протонному розчиннику, такому як метанол при температурі від приблизно  $20^\circ\text{C}$  до приблизно  $150^\circ\text{C}$ , переважно при температурі кипіння, типово протягом часу від приблизно 12 годин до приблизно 24 годин. Одержаний тіофенол потім алкілюють як описується вище на Схемі I з одержанням сполуки Формули III.

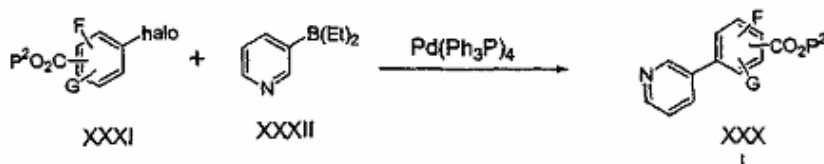
Бажані сполуки Формули XXV, де  $m, n, Y, V, F$  і  $G$  є такими як описано вище,  $P^1$  є відомою амінозахисною групою і  $Ac$  є ацетилем, можна одержати з відповідної сполуки Формули XXVI за допомогою

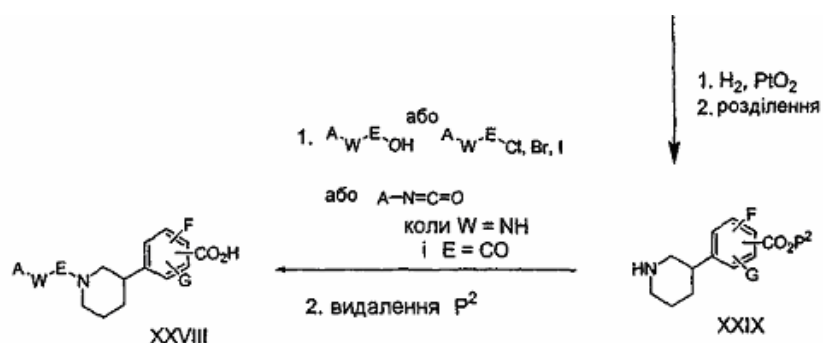
реакції ароматичного нуклеофільного заміщення в присутності каталізатору фазового переносу. Зазвичай, сполуку Формули XXVI об'єднують з каталізатором фазового переносу, таким як трис[2-(2-метоксиетокси)етил]амін (TDA-1) і нуклеофілом, таким як тіоацетат калію в неполярному розчиннику, такому як толуол при температурі від приблизно  $20^\circ\text{C}$  до приблизно  $150^\circ\text{C}$ , переважно при температурі кипіння, зазвичай протягом часу від приблизно 12 годин до приблизно 24 годин.

Бажані сполуки Формули XXVI, де  $m, n, Y, V, F$  і  $G$  є такими як описано вище,  $P^1$  є відомою амінозахисною групою і  $TfO$  є трифлатом, можна одержати з відповідних сполук Формули XXVII шляхом обробки трифторметансульфоновою кислотою. Зазвичай, сполуку Формули XXVII (яку одержують, наприклад, як сполуку Формули IV на Схемі I) об'єднують з ангідридом трифторметансульфонової кислоти і основою, такою як піридин в неполярному розчиннику, такому як метиленхлорид при температурі від приблизно  $-80^\circ\text{C}$  до приблизно кімнатної температури, переважно  $0^\circ\text{C}$ , типово протягом часу від приблизно 1 годин до приблизно 5 годин.

При бажанні, фенілсульфанілсполуки формули XIII можна окислити до відповідних фенілсульфінільних або фенілсульфонільних сполук Формули XI шляхом обробки окислюючим агентом, таким як мета-хлорпероксибензойна кислота в реакційно-інертному розчиннику, такому як дихлорметан при температурі від приблизно  $-78^\circ\text{C}$  з одержанням сульфоксиду і при температурі від приблизно  $0^\circ\text{C}$  до приблизно  $25^\circ\text{C}$  з одержанням сульфону, протягом часу від приблизно 1 до приблизно 6 годин.

Схема V



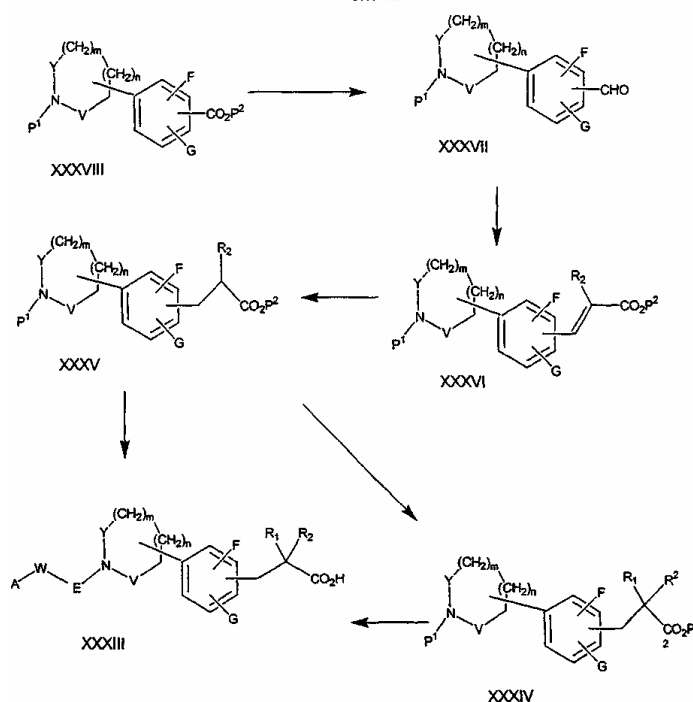


Згідно з реакційною Схемою V, бажані сполуки Формули I, де  $X \in Z$ ,  $m=n=1$ ,  $V$  є метилен,  $Y$  є метилен,  $F, G, A, W$  і  $E$  є такими як описано вище,  $Z$  є карбоксилем і піперидинільне кільце є заміщеним в 3-положенні фенільним кільцем (зображеним як сполуки Формули XXVIII), можна одержати шляхом ацилювання відповідних сполук Формули XXIX ацилхлоридом, сульфонілхлоридом, ізоціанатом або карбоною кислотою; або шляхом обробки відповідних сполук Формули XXIX спиртом і карбонілдіімідазолом; або шляхом алкілювання відповідних сполук Формули XXIX алкілгалогідом; з наступним гідролізом одержаної сполуки Формули XXVIII, де карбоксильна група є захищеною відомою карбоксизахисною групою (дивіться Грін як приведено вище) з одержанням відповідної карбонової кислоти. Альтернативно, гідроліз можна не проводити, коли естер є придатною пролікаською формою карбонової кислоти. Зазвичай, ці реакції можна проводити як описується вище для одержання сполук Формули II на Схемі I.

Бажані сполуки Формули XXIX, де  $F$  і  $G$  є такими як описано вище і  $P^2$  є відомою карбоксизахисною групою, можна одержати шляхом відновлення відповідних сполук Формули XXX, з наступним розділенням одержаного енантімерно чистого матеріалу. Зазвичай, відновлення і розділення проводять як описується вище для одержання сполук Формули III, як описується на Схемі III.

Бажані сполуки Формули XXX, де  $F$  і  $G$  є такими як описано вище і  $P^2$  є відомою карбоксизахисною групою, можна одержати шляхом конденсації Сузукі відповідної сполуки Формули XXXI, де  $F$  і  $G$  є такими як описано вище і  $P^2$  є відомою карбоксизахисною групою, і сполук Формули XXXII, які є комерційно доступними або які можна одержати за допомогою літературних методів. Зазвичай, цю реакцію проводять як описується вище для одержання сполук Формули XX на Схемі III.

Схема VI



Згідно з реакційною Схемою VI, бажані сполуки Формули I, де  $X \in -B-C(R^1R^2)-Z$ ,  $m, n, V, Y, F, G$ ,

$R^1, R^2, A, W$  і  $E$  є такими як описано вище,  $V$  є метилен, і  $Z$  є карбоксилем (зображені як сполуки

Формули XXXIII), можна одержати з відповідних сполук Формули XXXIV шляхом видалення амінозахисної групи  $P^1$ , з наступним ацилюванням ацилхлоридом, сульфонілхлоридом або ізоціанатом; або шляхом обробки спиртом і карбонілдіімідазолом; або шляхом алкілювання алкілгалоїдом; після чого, необов'язково, гідролізують одержану сполуку з видаленням карбоксизахисної групи  $P^2$  (дивіться Грін як приведено вище) з одержанням відповідної карбонової кислоти. Альтернативно, гідроліз можна не проводити, коли естер є придатною пролікарською формою карбонової кислоти. Зазвичай, ці реакції можна проводити як описується вище для одержання сполук Формули II на Схемі I.

Бажані сполуки Формули XXXIV, де  $m$ ,  $n$ ,  $Y$ ,  $V$ ,  $F$ ,  $G$  і  $R^2$  є такими як описано вище,  $R^1$  є  $-(C_1-C_4)$ алкіл або  $(C_3-C_6)$ циклоалкіл, і  $P^1$  і  $P^2$  є відомими захисними групами, можна одержати з відповідних сполук Формули XXXV шляхом алкілювання. Зазвичай, сполуку Формули XXXV обробляють сильною основою, такою як гексаметилдисилазид літію в інертному розчиннику, такому як тетрагідрофуран переважно приблизно при  $-78^\circ\text{C}$  протягом часу від приблизно 30 хвилин до приблизно 3 годин. Потім додають прийнятний алкілюючий агент, такий як алкіл або циклоалкіл бромід або йодид і реакцію залишають на від приблизно 1 до 24 годин при температурі від приблизно  $-78^\circ\text{C}$  до приблизно  $25^\circ\text{C}$ .

Альтернативно, бажані сполуки Формули I, де  $X$  є  $-B-C(R^1R^2)Z$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $V$ ,  $Y$ ,  $F$ ,  $G$ ,  $R^2$ ,  $A$ ,  $W$  і  $E$  є такими як описано вище,  $R^1$  є водень,  $B$  є метилен, і  $Z$  є карбоксилем (зображені як сполуки Формули XXXIII), можна одержати з відповідних сполук Формули XXXV видаленням амінозахисної групи  $P^1$ , після чого ацилюють ацилхлоридом, сульфонілхлоридом або ізоціанатом; або шляхом обробки спиртом і карбонілдіімідазолом; або шляхом алкілювання алкілгалоїдом; після чого, необов'язково, гідролізують одержану сполуку для видалення карбоксизахисної групи  $P^2$  (дивіться Грін як приведено вище) з одержанням відповідної карбонової кислоти. Альтернативно, гідроліз можна не проводити, коли естер є придатною пролікарською формою карбонової кислоти. Зазвичай, ці реакції можна проводити як описується вище для одержання сполук Формули II на Схемі I.

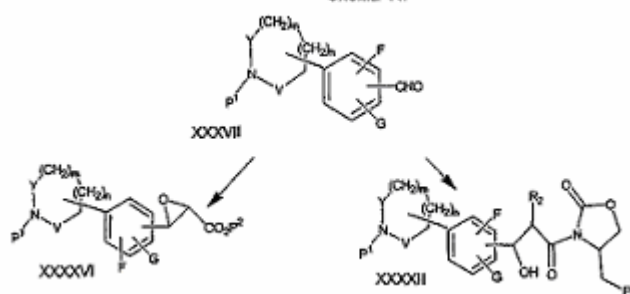
Бажані сполуки Формули XXXV, де  $m$ ,  $n$ ,  $Y$ ,  $V$ ,  $F$ ,  $G$  і  $R^2$  є такими як описано вище,  $P^1$  є відомою амінозахисною групою і  $P^2$  є відомою карбоксиза-

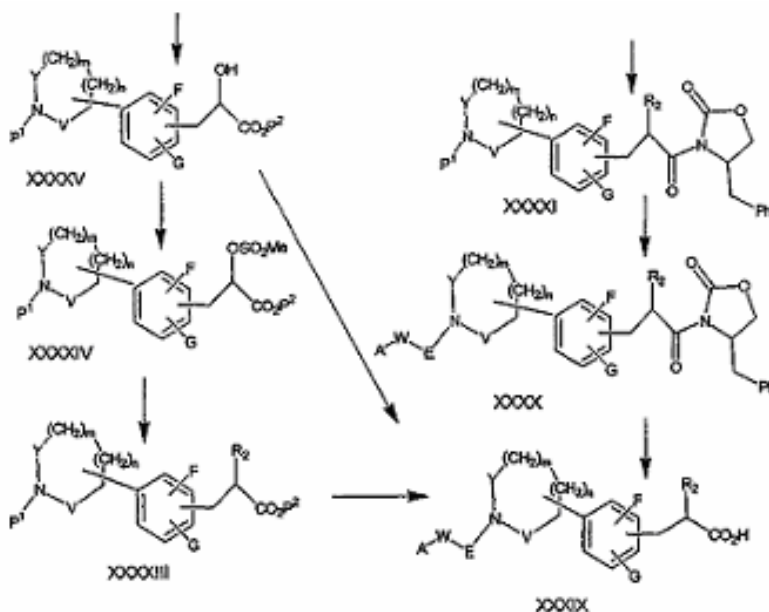
хисною групою, можна одержати з відповідних сполук Формули XXXVI шляхом відновлення. Зазвичай, сполуку Формули XXXVI гідрують в присутності придатного каталізатору, такого як паладій на вугіллі 5-10% в/в при тиску водню 15-55 псі, переважно 55, протягом часу від приблизно 2 до приблизно 24 годин. Альтернативно, відновлення можна проводити в придатному спиртовому розчиннику, переважно метанол в присутності магнію, який розчиняється в ході реакції. За цих умов, відновлення може супроводжуватись трансестерифікацією спиртовим розчинником. Результат наступної реакції типово є зазначає зміни при цій заміні.

Бажані сполуки Формули XXXVI, де  $m$ ,  $n$ ,  $Y$ ,  $V$ ,  $F$ ,  $G$  і  $R^2$  є такими як описується вище,  $P^1$  є відомою амінозахисною групою і  $P^2$  є відомою карбоксизахисною групою, можна одержати з відповідних сполук Формули XXXVII використовуючи реакцію Хорнера-Віттіга. Зазвичай, сполуку Формули XXXVII додають до реагенту Хорнера-Віттіга, який одержують нагріванням естеру 2-дифенілфосфіноїл-2-алкоксиоцтової кислоти і хлордифенілфосфіну в реакційноінертному розчиннику, такому як тетрагідрофуран з основою, такою як гідрид натрію при температурі від приблизно  $-78^\circ\text{C}$  до кімнатної температури, і одержану суміш кип'ятять, якщо необхідно, протягом часу приблизно 10-60 хвилин.

Бажані сполуки Формули XXXVII, де  $m$ ,  $n$ ,  $Y$ ,  $V$ ,  $F$  і  $G$  є такими як описано вище і  $P^1$  є відомою амінозахисною групою, можна одержати з відповідних сполук Формули XXXVIII (одержання якої описується в попередніх схемах, дивіться, наприклад, Схему V, де одержують сполуку формули XXIX і яка може бути захищена за допомогою методів, що тут описуються) відновленням. Зазвичай, сполука Формули XXXVIII реагує з відновлюючим агентом, таким як гідрид діізобутилалюмінію, в непро- тонному розчиннику, такому як толуол при температурі від  $-78^\circ\text{C}$  до кімнатної температури, переважно  $-78^\circ\text{C}$ . В деяких випадках, сполуки Формули XXXVIII можна відновити до відповідного спирту, який можна окислити до відповідних сполук Формули XXXVII шляхом обробки прийнятним окислюючим агентом, таким як діоксид магнію в придатному інертному розчиннику, такому як ефір протягом часу від приблизно 1 до приблизно 12 годин при кімнатній температурі або комбінацією оксалілхлориду і диметилсульфоксиду за типових умов окислення Сверна.

Схема VII





Реакційна Схема VII забезпечує альтернативний метод одержання бажаних сполук Формули I, де  $X \in -B-C(R^1R^2)-Z$ ,  $m, n, V, Y, F, G, A, W$  і  $E$  є такими як описано вище,  $R^1 \in H$ ,  $R^2$  є таким як описується вище, де перший атом вуглецю ланцюга є заміненим атомом кисню,  $B$  є метилен, і  $Z$  є карбоксилем (зображених як сполуки Формули XXXIX), з відповідних сполук Формули XXXX шляхом гідролізу аміду з одержанням карбонової кислоти. Необов'язково, гідроліз можна не проводити, коли амід є придатною пролікарською формою карбонової кислоти.

Бажані сполуки Формули XXXX, де  $m, n, V, Y, F, G, A, W$  і  $E$  є такими як описано вище,  $R^1 \in H$ ,  $R^2$  є таким як описується вище, де перший атом вуглецю ланцюга є заміненим атомом кисню, і  $Ph$  є фенілом, можна одержати з відповідних сполук Формули XXXXI шляхом видалення амінозахисної групи  $P^1$ , після чого ацилюють ацилхлоридом, сульфонілхлоридом або ізоціанатом; або шляхом обробки спиртом і карбонілдімідазолом; або алкілюють алкілгалогідом. Зазвичай, ці реакції можна проводити як описується вище для одержання сполук Формули II на Схемі I.

Бажані сполуки Формули XXXXI, де  $m, n, V, Y, F, G$  є такими як описано вище,  $R^1 \in H$ ,  $R^2$  є таким як описується вище, де перший атом вуглецю ланцюга є заміненим атомом кисню,  $P^1$  є амінозахисною групою, і  $Ph$  є фенілом, можна одержати з відповідної сполуки Формули XXXXII відновленням. Зазвичай, сполуку Формули XXXXII ацилюють, наприклад оцтовим ангідридом в присутності основи, такої як піридин, після чого гідрують в реакційно інертному розчиннику з каталізатором, таким як паладій на вугіллі, або за допомогою гідрування з переносом використовуючи форміат амонію в метанолі, що кипить, в присутності каталізатору, такого як паладій на вугіллі в реакційно інертному розчиннику, такому як метанол або етанол при температурі від приблизно  $0^\circ C$  до

приблизно  $80^\circ C$ , зазвичай від приблизно  $25^\circ C$  до приблизно  $50^\circ C$ .

Альтернативно, відповідний тіонокarbonат можна одержати використовуючи арилхлорітоноформіат в присутності основи, такої як піридин, після чого відновлюють гібридом три-н-бутилолова в реакційноінертному розчиннику, такому як толуол в присутності радикального ініціатора, такого як азобісізобутиронітрил при підвищеній температурі зазвичай від приблизно  $80^\circ C$  до приблизно  $110^\circ C$ .

Бажані сполуки Формули XXXXII, де  $m, n, V, Y, F$  і  $G$  є такими як описано вище,  $R^1 \in H$ ,  $R^2$  є таким як описується вище, де перший атом вуглецю ланцюга є заміненим атомом кисню,  $P^1$  є амінозахисною групою і  $Ph$  є фенілом, можна одержати з відповідних сполук Формули XXXVII (одержували як описується на Схемі VI) за допомогою альдольної конденсації. Зазвичай, сполуку Формули XXXVII обробляють бажаним 4-бензил-3-алкоксиацетилоксазолідин-2-оном в присутності трифлату ди-н-бутилбору за умов описаних Hulin et. al [J. Med. Chem., 1996, 39, 3897]. Шляхом прийнятного вибору енантімерно чистої хіральної допоміжної речовини, можна контролювати абсолютну конфігурацію двох нових хіральних центрів.

В іншому аспекті Схеми VII, бажані сполуки Формули I, де  $X \in -B-C(R^1R^2)-Z$ ,  $m, n, V, Y, F, G, A, W$  і  $E$  є такими як описано вище,  $R^1 \in H$ ,  $R^2$  є таким як описується вище, де перший атом вуглецю ланцюга є заміненим атомом сірки,  $B$  є метиленом і  $Z$  є карбоксилем (зображені як сполуки Формули XXXIX), можна одержати шляхом зняття захисту з сполук формули XXXXII I шляхом видалення амінозахисної групи  $P^1$ ; після чого ацилюють ацилхлоридом, сульфонілхлоридом або ізоціанатом; або шляхом обробки спиртом і карбонілдімідазолом; або алкілювання алкілгалогідом; після чого, необов'язково, гідролізують одержану сполуку видаляючи карбоксизахисну групу  $P^2$  (дивіться Грін як приведено вище) з одержанням відповідної карбонової кислоти. Альтернативно, гідроліз можна

не проводити, коли естер є придатною полікарською формою карбонової кислоти. Зазвичай, ці реакції можна проводити як описується вище для одержання сполук Формули II на Схемі I.

Бажані сполуки Формули XXXXIII, де  $m$ ,  $n$ ,  $V$ ,  $Y$ ,  $F$  і  $G$  є такими як описано вище,  $R^1$  є  $H$ ,  $R^2$  є таким як описано вище, де перший атом вуглецю ланцюга є заміненим атомом сірки,  $P^1$  є відомою амінозахисною групою і  $P^2$  є відомою карбоксизахисною групою, можна одержати з відповідних сполук Формули XXXXIV шляхом  $S_N2$  заміни на мезилоксигрупу тіолат аніону. Зазвичай, сполуку Формули XXXXIV обробляють алкіл або арилмеркаптаном в присутності придатної основи, такої як гідроксид або *t*-бутоксид калію в реакційноінертному розчиннику, такому як тетрагідрофуран або диметилформамід при температурі від приблизно  $0^\circ C$  до приблизно  $50^\circ C$ , типово приблизно при  $25^\circ C$ .

Бажані сполуки Формули XXXXIV, де  $m$ ,  $n$ ,  $V$ ,  $Y$ ,  $F$  і  $G$  є такими як описано вище,  $P^1$  є відомою амінозахисною групою і  $P^2$  є відомою карбоксизахисною групою, можна одержати з відповідної сполуки формули XXXXV шляхом мезилатації. Зазвичай, сполуку Формули XXXXV обробляють придатним мезилуючим агентом, таким як метансульфоновий ангідрид або метансульфонілхлорид в присутності придатної основи, такої як піридин в реакційноінертному розчиннику, такому як піридин, тетрагідрофуран або диметилформамід при температурі від приблизно  $0^\circ C$  до приблизно  $50^\circ C$ , типово приблизно при  $25^\circ C$ .

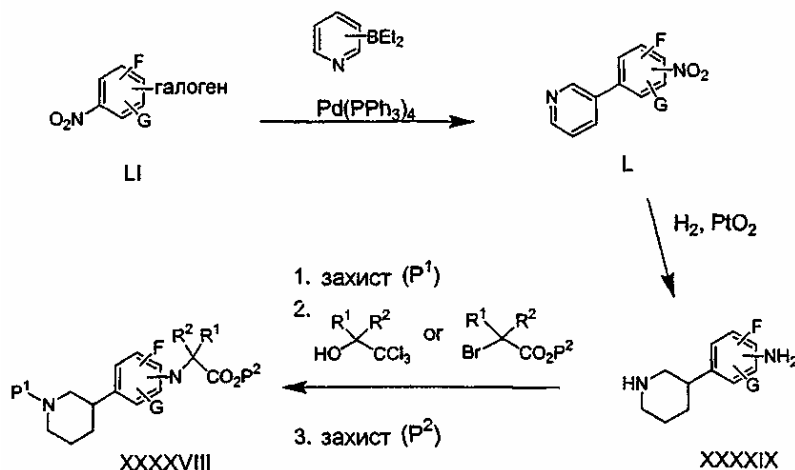
Бажані сполуки Формули XXXXV, де  $m$ ,  $n$ ,  $V$ ,  $Y$ ,  $F$  і  $G$  є такими як описано вище,  $P^1$  є відомою амінозахисною групою і  $P^2$  є відомою карбоксизахисною групою, можна одержати з відповідних сполук Формули XXXXVI шляхом відновлення. Зазвичай,

сполуку Формули XXXXVI гідрують в реакційноінертному розчиннику з каталізатором, таким як паладій на вугіллі, або шляхом гідрування з переносом використовуючи форміат амонію в киплячому метанолі в присутності каталізатору, такого як паладій на вугіллі в реакційноінертному розчиннику, такому як метанол або етанол при температурі від приблизно  $0^\circ C$  до приблизно  $80^\circ C$ , типово від приблизно  $25^\circ C$  до приблизно  $50^\circ C$ .

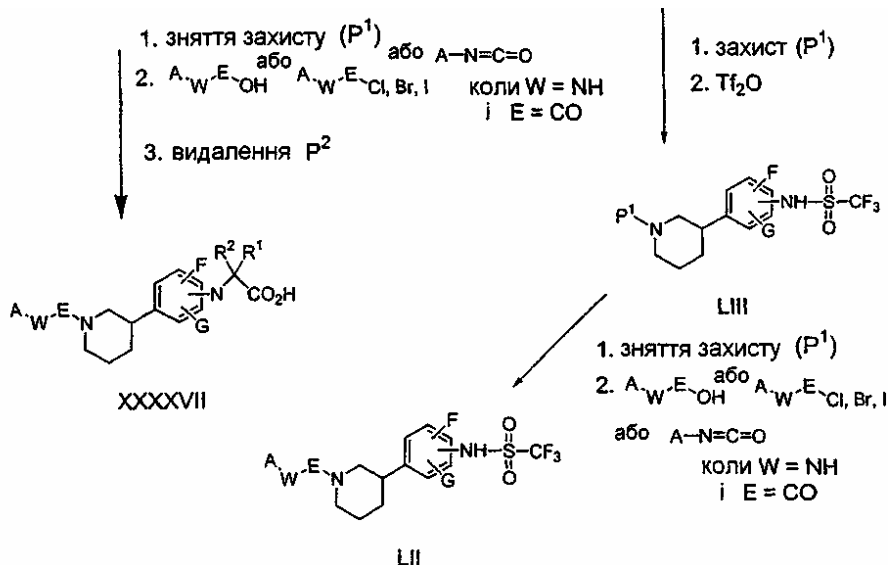
Бажані сполуки Формули XXXXVI, де  $m$ ,  $n$ ,  $V$ ,  $Y$ ,  $F$  і  $G$  є такими як описано вище,  $P^1$  є відомою амінозахисною групою і  $P^2$  є відомою карбоксизахисною групою, можна одержати з відповідних сполук Формули XXXVII (одержували як описується на Схемі VI) шляхом конденсації Дарзенса. Зазвичай, сполука Формули XXXVII реагує з придатним  $\alpha$ -галоестером, таким як етил-2-хлорацетат в присутності придатної основи, такої як гідрид натрію в реакційноінертному розчиннику, такому як тетрагідрофуран при температурі від приблизно  $25^\circ C$  до приблизно  $80^\circ C$ , типово при температурі кипіння.

В іншому аспекті Схеми VII, бажані сполуки Формули I, де  $X$  є  $-B-C(R^1R^2)-Z$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $V$ ,  $Y$ ,  $F$ ,  $g$ ,  $A$ ,  $W$  і  $E$  є такими як описано вище,  $R^1$  є  $H$ ,  $R^2$  є таким як описується вище, де перший атом вуглецю ланцюга є заміненим атомом кисню,  $B$  є метиленом і  $Z$  є карбоксилем (зображені як сполуки Формули XXXIX), можна одержати з відповідних сполук Формули XXXXV шляхом алкілювання. Зазвичай, сполуку Формули XXXXV обробляють алкіл, циклоалкіл або бензилбромідом або йодидом в присутності гідроксиду цезію або карбонату цезію, йодиду тетрабутиламонію і молекулярних сит як описується Dueno et. al [Tetrahedron Letters 1999, 40,1843].

Схема VIII







Згідно з реакційною Схемою VIII, бажані сполуки Формули I, де  $X \in -B-C(R^1R^2)-Z$ ,  $m=n=1$ ,  $V$  є метилен,  $Y$  є метилен,  $F, G, R^1, R^2, A, W$  і  $E$  є такими як описано вище,  $B \in NH$ ,  $Z$  є карбоксилоні піперидинільним кільцем заміщеним в 3-положенні фенільним кільцем (зображені як сполуки Формули XXXXVII), можна одержати з відповідних сполук Формули XXXXVIII шляхом видалення амінозахисної групи  $P^1$ ; після чого ацилюють ацилхлоридом, сульфонілом хлоридом або ізоціанатом; або шляхом обробки спиртом і карбонілдіімідазолом; або шляхом алкілювання алкілгалогідом; після чого необов'язково гідролізують одержану сполуку для видалення карбоксизахисної групи  $P^2$  (дивіться Грін як приведено вище) з утворенням відповідної карбонової кислоти. Альтернативно, гідроліз можна не проводити, коли естер є придатною пролікарською формою карбонової кислоти. Зазвичай, ці реакції можна проводити як описується вище для одержання сполук Формули II на Схемі I.

Бажані сполуки Формули XXXXVIII, де  $F, G, R^1$  і  $R^2$  є такими як описано вище,  $P^1$  є амінозахисною групою і  $P^2$  є відомою карбоксизахисною групою, можна одержати з відповідних сполук Формули XXXXIX шляхом селективного відновлення піперидинового азоту ( $P^1$ ), з наступним алкілюванням і захистом ( $P^2$ ) одержаної карбоксильної групи, якщо необхідно. Зазвичай, сполуку Формули XXXXIX об'єднують з придатним ангідридом, що дає захисну групу, в біфазній суміші водної основи, такої як водний гідроксид натрію і полярний розчинник, такий як тетрагідрофуран при температурі від приблизно  $0^\circ C$  до приблизно  $50^\circ C$ , переважно при кімнатній, протягом часу від 1 до 6 годин, переважно 2 години. Одержаний анілін потім алкілюють і надалі, необов'язково, захищають як описується вище для сполук Формули III на Схемі I.

Бажані сполуки Формули XXXXIX, де  $F$  і  $G$  є такими як описано вище, можна одержати з відповідних сполук Формули I шляхом одночасного відновлення нітрогрупи і придинового кільця. Зазвичай, це відновлення проводять як описується вище для одержання сполук Формули V на Схемі I.

Бажані сполуки Формули L, де  $F$  і  $G$  є такими як описано вище, можна одержати з відповідних сполук Формули LI шляхом конденсування Сузукі як описується вище для одержання сполук Формули V вище на Схемі I.

В іншому аспекті Схеми VIII, бажані сполуки Формули I, де  $X=Z=-NHSO_2R^4$ ,  $m=n=1$ ,  $V$  є метилен,  $Y$  є метилен,  $F, G, A, W$  і  $E$  є такими як описано вище, і піперидинільне кільце є заміщеним в 3-положенні фенільним кільцем (зображеним як сполуки Формули LII) можна одержати з відповідних сполук Формули LIII шляхом видалення амінозахисної групи  $P^1$ ; з наступним ацилюванням ацилхлоридом, сульфонілхлоридом або ізоціанатом; або шляхом обробки спиртом і карбонілдіімідазолом; або шляхом алкілювання алкілгалогідом. Зазвичай, ці реакції можна проводити як описується вище для одержання сполук Формули XXXXVII.

Бажані сполуки Формули LIII, де  $P^1$  є амінозахисною групою і  $F$  і  $G$ , є такими як описано вище, можна одержати з відповідних сполук Формули XXXXIX шляхом селективного захисту піперидинового азоту ( $P^1$ ), з наступним ацилюванням одержаної анілінової групи. Селективний захист сполуки формули XXXXIX проводять як описується вище для одержання сполук формули XXXXVIII. Одержаний анілін потім ацилюють трифторметансульфоновим ангідридом в реакційно-інертному розчиннику, такому як метиленхлорид в присутності амінооснови, такої як триетиламін при температурі від приблизно  $-20^\circ C$  до приблизно  $50^\circ C$ , типово  $0^\circ C$ , протягом часу від приблизно 0,5 до приблизно 2 годин.

Одержання сполук Формули I, де  $X \in -B-C(R^1R^2)-Z$ ,  $F, G, R^1, R^2, A, W$  і  $E$  є такими як описано вище,  $B \in NH$  і  $Z$  є карбоксилоні, з іншими змінними  $t, p, V$  і  $Y$ , можна одержати використовуючи методики подібні описаним на схемах вище. Одержання сполук Формули I, де  $X=Z=-NHSO_2R^4$ ,  $F, G, A, W$  і  $E$  є такими як описано вище, з іншими змінними  $t, p, V$  і  $Y$ , можна одержати використовуючи методики подібні описаним на схемах вище.

Вихідні матеріали і реагенти для описаних вище схем реакцій (наприклад, 3-броманізол, діетил-(3-піридил)боран, 3-бромпіридин, 3-метоксибензолборна кислота, 3-бромфенол, 5-хлор-2-метилбензойна кислота, 2-нітро-4-бромтолуол, пролікарські залишки, захищені форми і інше) легко доступні або можуть бути легко синтезовані спеціалістом в цій галузі використовуючи загальновідомі методи органічного синтезу. Деякі методи одержання описані тут будуть потребувати захисту окремих груп (тобто, карбоксилу). Необхідність в цих захисних групах буде сильно залежати від природи окремої групи і умов проведення реакцій і може бути легко визначена спеціалістом в цій галузі. Загальний опис захисних груп (наприклад, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксиметил, арилметил і три(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілсиліл) і їх використання, [дивіться Т. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991].

Додаткові методи одержання сполук Формули I відомі середньому спеціалісту в органічній хімії і приведені в літературі і в Рецептурах і Прикладах нижче.

Бажану сполуку Формули I, де Z є тетразол-5-іл можна одержати з відповідної сполуки Формули I, де Z є карбоксилем, шляхом перетворення карбоксильної групи у карбоксамідну групу (Z=CONH<sub>2</sub>), дегідратації карбоксаміду у нітрил (Z=CN) і відновлення нітрилу прийнятим азидом з утворенням тетразольної групи. Зазвичай, кислоту перетворюють імідазолід за допомогою реакції з карбонілдіімідазолом в апротонному розчиннику, такому як метиленхлорид при температурі від приблизно 15°C до приблизно 40°C, протягом часу від приблизно 30 хвилин до приблизно 4 годин, зазвичай при кімнатній температурі протягом 1 години. Одержаний імідазолід перетворюють у амід шляхом барботування аміаку крізь реакційну суміш при температурі від приблизно 10°C до приблизно 40°C, протягом від приблизно 3 хвилин до приблизно 30 хвилин, переважно при кімнатній температурі протягом приблизно 5 хвилин або до завершення реакції, що визначається ТШХ аналізом. Амід перетворюють у нітрил шляхом обробки трифтороцтовим ангідридом і триетиламіном в інертному розчиннику, такому як метиленхлорид приблизно при 0°C протягом від приблизно 25 хвилин до приблизно 2 годин, переважно 30 хвилин. Обробка нітрилу азидом натрію і хлоридом амонію в диметилформаміді при температурі від приблизно 90°C до приблизно 130°C, протягом від приблизно 7 годин до приблизно 60 годин, переважно при температурі 120°C протягом 24 годин, дає бажану тетразольну групу.

Бажану сполуку Формули I, де Z є 4,5-дигідро-5-оксо-1,2,4-оксадіазол-3-ілом можна одержати з відповідної сполуки Формули I, де Z є CN, шляхом перетворення нітрилу у амідоксим і реакції амідоксиму з карбонільючим агентом з утворенням відповідного похідного 4,5-дигідро-5-оксо-1,2,4-оксадіазолу. Зазвичай, нітрил перетворюють у амідоксим за допомогою реакції з гідрохлоридом гідроксиламіну в присутності основи, такої як карбонат калію в спиртовому розчиннику при темпе-

ратурі від приблизно 60°C до приблизно 110°C, протягом від приблизно 5 годин до приблизно 24 годин, переважно в етанолі, що кипить, протягом приблизно 18 годин. Амідоксим перетворюють у відповідне похідне 4,5-дигідро-5-оксо-1,2,4-оксадіазолу за допомогою реакції з карбонілдіімідазолом і триетиламіном в етилацетаті, що кипить, протягом приблизно 24 годин.

Проліки сполук Формули I можна одержати згідно з методами аналогічними тим, що відомі спеціалісту в цій галузі. Приклади процесів описуються нижче.

Проліки цього винаходу, де карбоксильна група в карбоновій кислоті формули I замінена естером можна одержати шляхом комбінування карбонової кислоти з прийнятим алкіл галогідом в присутності основи, такої як карбонат калію в інертному розчиннику, такому як диметилформамід при температурі від приблизно 0°C до приблизно 100°C, протягом від приблизно 1 до приблизно 24 годин. Альтернативно, кислоту об'єднують з прийнятим спиртом, як розчинником, в присутності каталітичної кількості кислоти, такої як концентрована сірчана кислота при температурі від приблизно 20°C до приблизно 100°C, переважно при температурі кипіння, протягом від приблизно 1 години до приблизно 24 годин. Іншим методом є реакція кислоти з стехіометричною кількістю спирту в присутності каталітичної кількості кислоти в інертному розчиннику, такому як толуол або тетрагідрофуран, з супровідним видаленням води за допомогою фізичних методів (наприклад, насадка Діна-Старка) або хімічних методів (наприклад, молекулярні сита).

Проліки цього винаходу, де спиртова група є модифікованою, як етер, можна одержати шляхом комбінування спирту з прийнятим алкілбромідом або йодидом в присутності основи, такої як карбонат калію в інертному розчиннику, такому як диметилформамід при температурі від приблизно 0°C до приблизно 100°C, протягом від приблизно 1 до приблизно 24 годин. Алканоламінометилкові етери можна одержати за допомогою реакції спирту з біс-(алканоламіно)метаном в присутності каталітичної кількості кислоти в інертному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, згідно з методом [описаним в патенті US 4,997,984]. Альтернативно, ці сполуки можна одержати за допомогою методів [описаних Hoffman et al. в J. Org. Chem. 1994, 59, 3530].

Глікозиди одержують за допомогою реакції спирту і карбогідрату в інертному розчиннику, такому як толуол в присутності кислоти. Зазвичай, воду, що утворюється в ході реакції видаляють, як описується вище. Альтернативною методикою є реакція спирту з придатно захищеним глікозилгалогідом в присутності основи з наступним зняттям захисту.

N-(1-гідроксиалкіл)аміди і N-(1-гідрокси-1-(алкоксикарбоніл)метил)аміди можна одержати за допомогою реакції основного амідру з прийнятим альдегідом за нейтральних або основних умов (наприклад, етоксид натрію в етанолі) при температурах від 25°C до 70°C. Похідні N-алкоксиметилу або N-1-(алкокси)алкілу можна



одержати за допомогою реакції N-незаміщеної сполуки з необхідним алкілгалоїдом в присутності основи в інертному розчиннику.

Сполуки представленого винаходу також можуть використані у поєднанні з іншими фармацевтичними агентами для лікування захворювань/станів як тут описано.

При комбінованому лікуванні, і сполуки представленого винаходу і інші лікарські засоби вводять ссавцям (наприклад, людям, жінкам або чоловікам) за допомогою загальновідомих методик. Сполуки представленого винаходу також можуть вводиться в комбінації з сполуками, що зустрічаються у природі, і дія яких полягає у зниженні рівнів холестерину в плазмі. Ці сполуки, що зустрічаються в природі, зазвичай називаються харчовими добавками і є, наприклад, екстракт часнику і ніацин. Доступною є повільновивільнювана форма ніацину і вона відома під назвою Ніаспан. Ніацин також може бути об'єднаний з іншими терапевтичними агентами, такими як ловастатин, який є інгібітором HMG-CoA редуктази і описується нижче. Ця комбінована терапія відома як ADVICOR™ (Kos Pharmaceuticals Inc.).

Як друга сполука в комбінованій терапії представленого винаходу може бути використаний будь-який інгібітор абсорбції холестерину. Термін інгібування абсорбції холестерину стосується здатності сполуки попереджати відкладення холестерину в інтестинальних клітинах просвіту кишечника і/або вихід з інтестинальних клітин в потік крові. Таке інгібування абсорбції холестерину швидко визначається спеціалістом в цій галузі згідно з стандартними дослідженнями [наприклад, J. Lipid Res. (1993) 34: 377-395]. Інгібітори абсорбції холестерину відомі спеціалісту в цій галузі і описуються, наприклад, в РСТ WO 94/00480. Прикладом нещодавно схваленого інгібітору абсорбції холестерину є ZETIA™ (езетіміб) (Merck/Schering-Plough).

Як друга сполука в комбінованій терапії представленого винаходу може бути використаний будь-який інгібітор HMG-CoA редуктази. Термін інгібітор HMG-CoA редуктази стосується сполук, які інгібують біоперетворення гідроксиметилглутарил-коферменту А у мевалонову кислоту, що каталізується ферментом HMG-CoA редуктазою. Таке інгібування легко визначить спеціаліст в цій галузі згідно з стандартними дослідженнями [наприклад, Meth. Enzymol. 1981; 71:455-509, і посилання приведені тут]. Різноманіття цих сполук описується і розкриваються нижче; однак, інші інгібітори HMG-CoA редуктази будуть відомі середньому спеціалісту в цій галузі. [Патент US 4,231,938] описує деякі сполуки виділені після культивування мікроорганізму, що належить до роду *Aspergillus*, таку як ловастатин. Також, [патент US 4,444,784] описує синтетичні похідні згаданих вище сполук, такі як симвастатин. Також, [патент US 4,739,073] описує деякі заміщені індоли, такі як флувастатин. Також, [патент US 4,346,227] описує похідні ML-236B, такі як правастатин. Також, [EP-491226A] описує деякі піридил-гідроксигептанові кислоти, такі як церивастатин. Крім того, [патент US 5,273,995] описує деякі 6-[2-

(заміщені-пірол-1-іл)алкіл]піран-2-они, такі як аторвастатин і його гемікальцієву сіль (Lipitor®). Додатковим інгібітором HMG-CoA редуктази є росувастатин і пітавостатин.

Як друга сполука в комбінованій терапії представленого винаходу може бути використаний будь-який інгібітор секретування МТР/Аро В (секретування протеїну, що переносить мікосомальний тригліцерид і/або секретування аполіпротеїну В). Термін інгібітор секретування МТР/Аро В стосується сполук, які інгібують секретування тригліцеридів, холестеринового естеру і фосфоліпідів. Таке інгібування легко визначить спеціаліст в цій галузі згідно з стандартними дослідженнями [наприклад, Wetterau, J. R. 1992; Science 258:999]. Різноманіття цих сполук відоме спеціалісту в цій галузі, включаючи імпутаприд (Bayer) і додаткові сполуки [описуються в WO 96/40640 і WO 98/23593].

Як друга сполука в комбінованій терапії представленого винаходу може бути використаний будь-який інгібітор HMG-CoA синтази. Термін інгібітор HMG-CoA синтази стосується сполук, які інгібують біосинтез гідроксиметилглутарил-коферменту А з ацетил-коферменту А і ацетоацетил-коферменту А, що каталізується ферментом HMG-CoA синтазою. Таке інгібування легко визначить спеціаліст в цій галузі згідно з стандартними дослідженнями [наприклад, Meth. Enzymol. 1975; 35:155-160; Meth. Enzymol. 1985; 110:19-26 і посилання приведені тут]. Різноманіття цих сполук описується і розкриваються нижче, однак інші інгібітори HMG-CoA синтази будуть добре відомі спеціалісту в цій галузі. [Патент US 5,120,729] описує деякі похідні бета-лактаму. [Патент US 5,064,856] описує деякі похідні спиро-лактону, що одержують шляхом культивування мікроорганізму (MF5253). [Патент US 4,847,271] описує деякі оксетани, такі як похідні 11-(3-гідроксиметил-4-оксо-2-оксетаіл)-3,5,7-триметил-2,4-ундекадієнної кислоти.

Як друга сполука в комбінованій терапії представленого винаходу може бути використана будь-яка сполука, що зменшує експресію гену HMG-CoA редуктази. Цими агентами можуть бути інгібітори транскрипції HMG-CoA редуктази, що блокують або зменшують транскрипцію ДНК або інгібітори трансляції, що попереджають або зменшують трансляцію мРНК, яка кодує HMG-CoA редуктазу, в протеїн. Такі сполуки можуть або впливати на транскрипцію або трансляцію безпосередньо, або можуть біотрансформуватись у сполуки, що мають згадану вище активність під дією одного або більшої кількості ферментів в каскаді біосинтезу холестерину, або можуть призводити до акумулювання ізопренового метаболіту, що має згадану вище активність. Таке регулювання легко визначить спеціаліст в цій галузі згідно з стандартними дослідженнями [наприклад, Meth. Enzymol. 1985;110:9-19]. Інгібітори експресії гену HMG-CoA редуктази будуть добре відомі спеціалісту в цій галузі, наприклад, патент US 5,041,432 описує деякі 15-заміщені похідні ланостеролу. Інші окислені стероли, що пригнічують синтез HMG-CoA

редуктази обговорюються Е. І. Mercer [Prog. Lip. Res. 1993;32:357-416].

Як друга сполука в комбінованій терапії представленого винаходу може бути використана будь-яка сполука, що має активність інгібітору CETP. Термін інгібітор CETP стосується сполук, що інгібують протеїн, що переносить холестериновий естер (CETP), що відповідає за транспорт різних холестеринових естерів і тригліцеридів ЛВГ у ЛНГ і ЛДНГ. Таку CETP інгібувальну активність легко визначити спеціаліст в цій галузі згідно з стандартними дослідженнями [наприклад, патент US 6,140,343]. Різноманітні інгібітори CETP будуть добре відомі спеціалісту в цій галузі, наприклад, ці, що описуються в [патентах US 6,140,343 і US 6,197,786], права на які передані звичайним чином. Інгібіторами CETP, що описані в цих патентах, є такі сполуки, як [2R,4S]-4-[(3,5-біс-трифторметилбензил)метоксикарбоніламіно]-2-етил-6-трифторметил-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти етиловий естер, який також відомий як торцетрапіб. [Патент US 5,512,548] описує деякі поліпептидні похідні, що мають активність інгібіторів CETP, в той же час деякі похідні розенонолактону і фосфатвімісні аналоги холестеринового естеру, що є інгібіторами CETP, [описуються в J. Antibiot., 49(8): 815-816 (1996) і Bioorg. Med. Chem. Lett.; 6:1951-1954 (1996)], відповідно.

Як друга сполука в комбінованій терапії представленого винаходу може бути використаний будь-який інгібітор скваленсинтетази. Термін інгібітор скваленсинтетази стосується сполук, які інгібують конденсацію 2 молекул фарнезилпірофосфату з утворенням сквалену, що каталізується скваленсинтетазою. Таке інгібування легко визначити спеціаліст в цій галузі згідно з стандартними дослідженнями [наприклад, Meth. Enzymol. 1969; 15: 393-454 і Meth. Enzymol. 1985; 110:359-373 і посилання, що тут приведені]. Різноманіття цих сполук відомі спеціалісту в цій галузі, наприклад, патент US 5,026,554 описує продукти ферментування мікроорганізму MF5465 (ATCC 74011), що включає заргазову кислоту. Огляд інших інгібіторів скваленсинтетази приведений в, [дивіться, наприклад, Surg. Op. Ther. Patents (1993) 861-4].

Як друга сполука в комбінованій терапії представленого винаходу може бути використаний будь-який інгібітор скваленопоксидази. Термін інгібітор скваленопоксидази стосується сполук, які інгібують біоперетворення сквалену і молекулярного кисню у сквален-2,3-епоксид, що каталізується скваленопоксидазою. Таке інгібування легко визначити спеціаліст в цій галузі згідно з стандартними дослідженнями [наприклад, Biochim. Biophys. Acta 1984; 794:466-471]. Різноманіття цих сполук відомі спеціалісту в цій галузі, [наприклад, патенти US 5,011,859 і 5,064,864] описують деякі фтораналоги сквалену. Публікація EP 395,768 A описує деякі заміщені похідні аліламіну. [Публікація PCT WO 9312069 A] описує деякі похідні аміноспирту. [Патент US 5,051,534] описує деякі похідні циклопропілокси-сквалену.

Як друга сполука в комбінованій терапії представленого винаходу може бути використаний будь-який інгібітор сквалениклази. Термін інгібі-

тор сквалениклази стосується сполук, які інгібують біоперетворення сквален-2,3-епоксиду у ланостерол, що каталізується сквалениклазою. Таке інгібування легко визначити спеціаліст в цій галузі згідно з стандартними дослідженнями [наприклад, FEBS Lett. 1989;244:347-350]. Інгібітори сквалениклази відомі спеціалісту в цій галузі. [Наприклад, публікація PCT WO9410150 і Французький патент 2697250] описують інгібітори сквалениклази.

Як друга сполука в комбінованій терапії представленого винаходу може бути використаний будь-який загальний інгібітор скваленопоксидаза/сквалениклаза. Термін загальний інгібітор скваленопоксидаза/сквалениклаза стосується сполук, що інгібують біоперетворення сквалену у ланостерол через сквален-2,3-епоксид. В деяких дослідженнях, не можливо розрізнити інгібітори скваленопоксидази і інгібітори сквалениклази. Однак, ці дослідження відомі середньому спеціалісту в цій галузі. Таким чином, інгібування загальними інгібіторами скваленопоксидаза/сквалениклаза легко визначити спеціаліст в цій галузі згідно з згаданими вище стандартними дослідженнями для інгібіторів сквалениклази або скваленопоксидази. Різноманіття інгібіторів скваленопоксидаза/сквалениклаза відоме спеціалісту в цій галузі. [Патенти US 5,084,461 і 5,278,171] описують деякі похідні азадекаліну. [Публікація EP 468,434] описує деякі похідні піперидилетеру і тіоетеру, такі як 2-(1-піперидил)пентилізопентилсульфоксид і 2-(1-піперидил)етилетилсульфід. [Публікація PCT WO 9401404] описує деякі ацил-піперидини, такі як 1-(1-оксопентил-5-фенілтіо)-4-(2-гідрокси-1-метил)етилпіперидин. [Патент US 5,102,915] описує деякі похідні циклопропілокси-сквалену.

Як друга сполука в комбінованій терапії представленого винаходу може бути використаний будь-який інгібітор ACAT. Термін інгібітор ACAT стосується сполук, що інгібують внутрішньоклітинну естерифікацію харчового холестерину ацил CoA: холестерин ацилтрансферазою. Таке інгібування може легко визначити спеціаліст в цій галузі згідно з стандартними дослідженнями, таким як спосіб Heider et al., що описується в Journal of Lipid Research., 24:1127 (1983). Різноманіття цих сполук відоме спеціалісту в цій галузі, наприклад, [патент US 5,510,379 описує деякі карбоксисульфонати, в той час як WO 96/26948 і WO 96/10559] описують похідні сечовини, що мають активність інгібіторів ACAT. Прикладами інгібіторів ACAT є сполуки, такі як Avasimibe (Pfizer), CS-505 (Sankyo) і Eflucimibe (Eli Lilly and Pierre Fabre).

Як друга сполука в комбінованій терапії представленого винаходу може бути використаний інгібітор ліпази. Інгібітором ліпази є сполука, що інгібує метаболічне розщеплення харчових тригліцеридів на жирні кислоти і моногліцериди. При нормальних фізіологічних станах, ліполіз відбувається в дві стадії, що включає ацилювання активованого серинового замісника ліпазою. Це призводить до одержання геміацетального проміжного комплексу жирна кислота-ліпаза, який потім розщеплюється вивільнюючи дигліцерид. Після

деацилювання, проміжний комплекс ліпаза-жирна кислота розщеплюється, що дає вільну ліпазу, моногліцерид і жирну кислоту. Одержані вільні жирні кислоти і моногліцериди включаються в жовчні кислото-фосфоліпідні міцели, які в подальшому абсорбуються до граничного рівня щітки тонкої кишки. Міцели в кінці кінців призводять до периферичного циркулювання хіломікронів. Таку активність інгібітору ліпази легко визначить спеціаліст в цій галузі згідно з стандартними дослідженнями [наприклад, *Methods Enzymol.* 286:190-231].

Панкреатична ліпаза опосередковує відщеплення жирних кислот від тригліцеридів по 1- і 3-вуглецях. Первинним місцем метаболізму спожитих жирів є дванадцятипала кишка і проксимальна тонка кишка за рахунок панкреатичної ліпази, яка зазвичай секретується з великим надлишком ніж необхідний для розщеплення жирів у верхній частині тонкої кишки. Оскільки панкреатична ліпаза є первинним ферментом необхідним для абсорбування харчових тригліцеридів, її інгібітори є корисними при лікуванні ожиріння і інших залежних станів. Таке інгібування панкреатичної ліпази легко визначить спеціаліст в цій галузі згідно з стандартними дослідженнями [наприклад, *Methods Enzymol.* 286: 190-231].

Шлункова ліпаза є імунологічно окремою ліпазою, що відповідає за приблизно 10-40% травлення харчових жирів. Шлункова ліпаза секретується у відповідь на механічне стимулювання, вживання їжі, присутність жирної їжі або симпатичні агенти. Шлунковий ліполіз харчових жирів є фізіологічно важливим для забезпечення жирними кислотами необхідними для ініціювання активності панкреатичної ліпази в кишечнику і є також важливим для абсорбції жиру при різних фізіологічних і патологічних станах пов'язаних з панкреатичною недостатністю. Дивіться, [наприклад, C.K.Abrams, et al., *Gastroenterology*, 92,125 (1987)]. Таке інгібування активності шлункової ліпази легко визначить спеціаліст в цій галузі згідно з стандартними дослідженнями [наприклад, *Methods Enzymol.* 286: 190-231].

Для спеціаліста в цій галузі відомі різні інгібітори шлункової і/або панкреатичної ліпази. Переважними інгібіторами ліпази є інгібітори, що вибирають з групи, яка містить ліпстатин, тетрагідроліпстатин (орлістат), валілактон, естерастин, ебелактон А і ебелактон В. Тетрагідроліпстатин є особливо переважним. Інгібітор ліпази, N-3-трифторметилфеніл-N'-3-хлор-4'-трифторметилфенілсечовина і її різні похідні описуються в [патенті US 4,405,644]. Інгібітор ліпази, естерацин, описується в [патентах US 4,189,438 і 4,242,453]. Інгібітор ліпази, цикло-О,О'-[(1,6-гександііл)-біс-(імінокарбоніл)]діоксид і різні подібні біс(імінокарбоніл)діоксиди можна одержати як [описується в Petersen et al., *Liebigs Annalen*, 562, 205-229 (1949)].

Різні інгібітори панкреатичної ліпази описуються тут нижче. Інгібітори панкреатичної ліпази - ліпстатин, (2S,3S,5S,7Z,10Z)-5-[(S)-2-формамідо-4-метилвалерилокси]-2-гексил-3-гідрокси-7,10-гексадеканової кислоти лактон, і тетрагідроліпста-

тин (орлістат), (2S,3S,5S)-5-[(S)-2-формамідо-4-метилвалерилокси]-2-гексил-3-гідроксигексадеканової-1,3-кислоти лактон, і різні заміщені похідні N-форміллейцину і стереоізомери, описуються в [патенті US 4,598,089]. Наприклад, тетрагідроліпстатин одержують як описується в, наприклад, [патентах US 5,274,143; 5,420,305; 5,540,917; і 5,643,874]. Інгібітор панкреатичної ліпази, FL-386, 1-[4-(2-метилпропіл)циклогексил]-2-[(фенілсульфоніл)окси]етанол і його різні похідні заміщеного сульфону описуються в [патенті US 4,452,813]. Інгібітор панкреатичної ліпази, WAY-121898, 4-феноксифеніл-4-метилпіперидин-1-ілкарбоксилат і різні карбаматні естери і їх фармацевтично прийнятні солі описуються в [патентах US 5,512,565; 5,391,571 і 5,602,151]. Інгібітор панкреатичної ліпази, валілактон і спосіб його одержання з використанням культивування *Actinomycetes* штаму MG147-CF2 описується [Kitahara, et al., *J. Antibiotics*, 40 (11), 1647-1650 (1987)]. Інгібітори панкреатичної ліпази, ебелактон А і ебелактон В і спосіб їх одержання з використанням культивування *Actinomycetes* штаму MG7-G1 [описується Umezawa, et al., *J. Antibiotics*, 33, 1594-1596 (1980)]. Використання ебелактонів А і В при пригніченні утворення моногліцериду описується в [японській заявці Kokaі 08-143457, що опублікована 4 червня 1996].

Іншими сполуками, що пропонуються при гіперліпемії, включаючи гіперхолестеринемію і які призначені для допомоги при попередженні або лікуванні атеросклерозу є секвестранти жовчної кислоти, такі як Welchol®, Colestid®, LoCholest® і Questran®; і похідні фібринової кислоти, такі як Atromid®, Lopid® і Tricor®.

Діабет може бути вилікуваний шляхом введення пацієнтові, що страждає на діабет (особливо Типу II), резистентності до інсуліну, погіршення толерантності до глюкози або їм подібні, або будь-якими діабетичними ускладненнями, такими як нейропатія, нефропатія, ретинопатія або катаракта, терапевтично ефективною кількістю сполуки формули I в комбінації з іншими агентами (наприклад, інсулін), що може бути використаний для лікування діабету. Він включає класи антидіабетичних агентів (і специфічних агентів) описаних тут.

Будь-який інгібітор глікогенфосфорилази може бути використаний як другий агент в комбінації з сполукою Формули I представленого винаходу. Термін інгібітор глікогенфосфорилази стосується сполук, що інгібують біоперетворення глікогену у глюкоза-1-фосфат, що каталізується глікогенфосфорилазою. Таке інгібування глікогенфосфорилази легко визначить спеціаліст в цій галузі згідно з стандартними дослідженнями [наприклад, *J. Med. Chem.* 41 (1998) 2934-2938]. Різні інгібітори глікогенфосфорилази відомі спеціалісту в цій галузі включаючи ті, що [описані в WO 96/39384 і WO 96/39385].

Будь-який інгібітор альдозаредуктази може бути використаний в комбінації з сполукою Формули I представленого винаходу. Термін інгібітор альдозаредуктази стосується сполук, що інгібують біоперетворення глюкози у сорбіт, що каталізується

альдозаредуктазою. Інгибування альдозаредуктази легко визначить спеціаліст в цій галузі згідно з стандартними дослідженнями [наприклад, J. Malone, *Diabetes*, 29:861-864 (1980). "Red Cell Sorbitol, an Indicator of Diabetic Control"]. Пізні інгібітори альдозаредуктази відомі спеціалісту в цій галузі.

Будь-який інгібітор сорбітдегідрогенази може бути використаний в комбінації з сполукою Формули I представленого винаходу. Термін інгібітор сорбітдегідрогенази стосується сполук, що інгібують біоперетворення сорбіту у фруктозу, що каталізується сорбітдегідрогеназою. Такий інгібітор сорбітдегідрогенази легко визначить спеціаліст в цій галузі згідно з стандартними дослідженнями [наприклад, *Analyt. Biochem* (2000) 280: 329-331]. Відомі різні інгібітори сорбітдегідрогенази, наприклад, [патенти US 5,728,704 і 5,866,578] описують сполуки і способи лікування або попередження діабетичних ускладнень шляхом інгибування сорбітдегідрогенази.

Будь-який інгібітор глюкозидази може бути використаний в комбінації з сполукою Формули I представленого винаходу. Інгібітор глюкозидази інгібує ферментний гідроліз комплексних карбогідратів глікозидгідролазами, наприклад, амілази або мальтази, в біодоступні прості цукри, наприклад, глюкозу. Швидка метаболічна дія глюкозидаз, особливо після всмоктування високих рівнів карбогідратів, що призводить до стану харчової гіперглікемії яка, у суб'єктів, що страждають на ожиріння або діабетиків, призводить до збільшення секретування інсуліну, збільшення синтезу жирів і зниження деградації жирів. Після таких гіперглікемій, гіперглікемія зустрічається частіше, внаслідок збільшення рівнів присутнього інсуліну. Крім того, відомо, що хімуз, який залишається в шлунку сприяє продукуванню шлункового соку, який ініціює або сприяє розвитку гастриту або дуодентальних виразок. Відповідно, відомі інгібітори глюкозидази, які здатні прискорювати проходження карбогідратів крізь шлунок і інгібують абсорбування глюкози з кишечника. Крім того, перетворення карбогідратів у ліпиди жирової тканини і наступне включення харчового жиру у відкладення жирової тканини, відповідно, зменшується або затримується, з супровідною користю зменшення або попередження шкідливих відхилень внаслідок нього. Таке інгибування глюкозидази легко визначить спеціаліст в цій галузі згідно з стандартними дослідженнями [наприклад, *Biochemistry* (1969) 8: 4214].

Взагалі, переважним інгібітором глюкозидази є інгібітор амілази. Інгібітором амілази є інгібітор глюкозидази, що інгібує ферментну деградацію крохмалю або глікогену в мальтозу. Таке інгибування амілази легко визначить спеціаліст в цій галузі згідно з стандартними дослідженнями [наприклад, *Methods Enzymol.* (1955) 1: 149]. Інгібування такої ферментної деградації є корисним при зменшенні кількості біодоступних цукрів, включаючи глюкозу і мальтозу, і супровідні шкідливі стани, що супроводжують їх.

Середньому спеціалісту в цій галузі відомі різні інгібітори глюкозидази і їх приклади приведені

нижче. Переважними інгібіторами глюкозидази є інгібітори, що вибирають з групи, яка містить акарбозу, адіпозин, воглібоз, міглітол, еміглітат, каміглібоз, тендамістат, трестатин, прадиміцин-Q і салбостатин. Інгібітор глюкозидази, акарбоза і різні похідні аміноцукру подібні їй описуються в [патентах US 4,062,950 і 4,174,439], відповідно. Інгібітор глюкозидази, адіпозин, [описується в патенті US 4,254,256]. Інгібітор глюкозидази, воглібоз, 3,4-дідеокси-4-[[2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно]-2-С-(гідроксиметил)-D-епіінозитол, і різні N-заміщеніпсевдо-аміноцукри подібні йому, [описуються в патенті US 4,701,559]. Інгібітор глюкозидази, міглітол, (2R,3R,4R,5S)-1-(2-гідроксиетил)-2-(гідроксиметил)-3,4,5-піперидинтріол, і різні 3,4,5-тригідроксипіперидини подібні йому, описуються в [патенті US 4,639,436]. Інгібітор глюкозидази, еміглітат, етил n-[2-[(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-тригідрокси-2-(гідроксиметил)піперидино]етокси]бензоат, різні похідні подібні йому і їх фармацевтично прийнятні кислотнo-адитивні солі, описуються в патенті US 5,192,772ї. Інгібітор глюкозидази, MDL-25637, 2,6-дідеокси-7-О-β-D-глюкопіранозил-2,6-іміно-D-гліцеро-L-глюкогептитол, різні гомодицукри подібні йому і їх фармацевтично прийнятні кислотнo-адитивні солі, описуються в патенті US 4,634,765. Інгібітор глюкозидази, каміглібоз, метил 6-деокси-6-[(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-тригідрокси-2-(гідроксиметил)піперидино]-α-D-глюкопіранозиду сесквігідрат, похідні деоксиноджириміцину подібні йому, їх різні фармацевтично прийнятні солі і способи синтезу їх одержання, [описуються в патентах US 5,157,116 і 5,504,078]. Інгібітор глікозидази, салбостатин і різні псевдоцукри подібні йому, [описуються в патенті US 5,091,524].

Середньому спеціалісту в цій галузі відомі різні інгібітори амілази. Інгібітор амілази, тендамістат і різні циклічні пептиди подібні йому, [описуються в патенті US 4,451,455]. Інгібітор амілази AI-3688 і різні циклічні поліпептиди подібні йому [описуються в патенті US 4,623,714]. Інгібітор амілази, трестатин, що містить суміш трестатину А, трестатину В і трестатину С і різні трехалозо-вмісні аміноцукри подібні йому [описуються в патенті US 4,273,765].

Додатковими антидіабетичними сполуками, які можуть бути використані як другий агент в комбінації з сполукою Формули I представленого винаходу, є, наприклад, наступні: бігуаніди (наприклад, метформін), засоби, що стимулюють секретування інсуліну (наприклад, сульфонілсечовини і глініди), глітазони, не-глітазонові агоністи РАППγ, агоністи РАППβ, інгібітори DPP-IV, інгібітори PDE5, інгібітори GSK-3, антагоністи глюкагону, інгібітори f-1,6-BPase (Metabasis/Sankyo), GLP-1/аналоги (AC 2993, також відомий як ексендин-4), інсулін і міметики інсуліну (Merck natural products). Іншими прикладами є інгібітори PKC-β і AGE.

Сполуки Формули I представленого винаходу можуть бути використані в комбінації з іншими агентами для лікування ожиріння. Як другий агент в таких комбінаціях може бути використаний будь-який агент для лікування ожиріння і приклади приведені тут далі. Таку активність по лікуванню ожи-

ріння легко визначить спеціаліст в цій галузі згідно з стандартними дослідженнями відомими в цій галузі.

Придатними агентами для лікування ожиріння є фенілпропаноламін, ефедрин, псевдоефедрин, фентермін, агоністи ( $\beta_3$  адренергічного рецептора, інгібітори секретування аполіпротеїн-В/протеїну, що переносить мікросомальний тригліцерид (апо-В/МТР), агоністи MCR-4, агоністи холецистокінін-А (ССК-А), інгібітори повторного поглинання моноаміну (наприклад, сибутрамін), симпатоміметичні агенти, серотонінергічні агенти, антагоністи канабіноїдного рецептора (наприклад, рімонабант (SR-141,716A)), агоністи допаміну (наприклад, бромокриптин), аналоги рецептора меланоцитстимулюючого гормону, агоністи 5HT<sub>2c</sub>, антагоністи меланін концентруючого гормону, лептин (ОВ протеїн), аналоги лептину, агоністи рецептора лептину, антагоністи галаніну, інгібітори ліпази (наприклад, тетрагідроліпстатин, тобто, орлістат), агоністи бомбезину, аноректичні агенти (наприклад, агоністи бомбезину), антагоністи нейропептиду-У, тіроксин, тіроміметичні агенти, дегідроепіандростерони або їх аналоги, агоністи або антагоністи глюкокортикоїдного рецептора, антагоністи рецептора орексину, антагоністи урокортизв'язуючого протеїну, агоністи рецептора глюкагон-подібного пептид-1, миготливі нейтрофічні фактори (наприклад, Ахокіне™), агуті-залежні протеїни людини (AGRP), антагоністи рецептора гхреліну, антагоністи або інверсивні агоністи рецептора гістаміну 3, агоністи рецептора нейромедину U і т.і..

Будь-який тіроміметик може бути використаний як другий агент в комбінації з сполукою Формули I представленого винаходу. Таку тіроміметичну активність легко визначить спеціаліст в цій галузі згідно з стандартними дослідженнями (наприклад, *Atherosclerosis* (1996) 126: 53-63). Різні тіроміметичні агенти відомі спеціалісту в цій галузі, наприклад, сполуки, що [описуються в патентах US 4,766,121; 4,826,876; 4,910,305; 5,061,798; 5,284,971; 5,401,772; 5,654,468 і 5,569,674]. Іншими агентами для лікування ожиріння є сибутрамін, який може бути одержаний як [описується в патенті US 4,929,629, і бромокриптин, який може бути одержаний як описується в патентах US 3,752,814 і 3,752,888].

Сполуки Формули I представленого винаходу також можуть бути використані в комбінації з іншими антигіпертензивними агентами. Будь-який антигіпертензивний агент може бути використаний як другий агент в таких комбінаціях і прикладах приведених тут. Таку антигіпертензивну активність легко визначить спеціаліст в цій галузі згідно з стандартними дослідженнями (наприклад, вимірюючи кров'яний тиск).

Прикладами пропонуємих на ринку продуктів, що містять антигіпертензивні агенти, є блокатори кальцієвих каналів, такі як Cardizem®, Adalat®, Calan®, Cardene®, Covera®, Dilacor®, DynaCirc®, Procardia XL®, Sular®, Tiazac®, Vasacor®, Verelan®, Isoptin®, Nimotop®, Norvasc®, і Plendil®; інгібітори ангіотензинконвертуючого ферменту (ACE), такі як

Accupril®, Altace®, Captopril®, Lotensin®, Mavik®, Monopril®, Prinivil®, Univasc®, Vasotec® і Zestril®.

Остеопороз є системним скелетним захворюванням, що характеризується зменшенням кісткової маси і пошкодження кісткової тканини, з наступним збільшенням ламкості кісток і чутливості до ламкості. В Сполучених Штатах, на цей стан страждають більше ніж 25 мільйонів осіб і викликає більше ніж 1,3 мільйона переламів кожен рік, включаючи 500000 переламів хребта, 250000 переламів стегна і 240000 переламів зап'ястка. Перелом стегна є найбільш серйозним наслідком остеопорозу, з 5-20% смертей пацієнтів протягом першого року і понад 50% уцілілих стають непрацездатними.

Люди похилого віку мають найбільший ризик захворіти на остеопороз і проблема значно збільшується із старінням населення. У всьому світі доля переламів, як прогнозують, збільшиться втричі протягом наступних 60 років і одне з досліджень прогнозує, що в світі в 2050 році буде 4,5 мільйонів переламів стегна.

Жінки мають більший ризик розвитку остеопорозу ніж чоловіки. Жінки зазнають швидкого зменшення кісткової маси протягом п'яти років після менопаузи. Одними з факторів, що збільшують ризик є куріння, зловживання алкоголем, малорухоме життя і низьке вживання кальцію.

Спеціаліст в цій галузі повинен розуміти, що антирезорбтивні агенти (наприклад прогестини, поліфосфонати, біфосфонат(и), агоністи/антагоністи естрогену, естроген, комбінації естроген/прогестин, Premarin®, естрон, естріол або 17 $\alpha$ - або 17 $\beta$ -етиніл естрадіол) можуть бути використані з поєднанням з сполуками Формули I представленого винаходу.

Приклади прогестинів доступних з комерційних джерел є: алгестон ацетофенід, алтреногест, амідинон ацетат, анагестон ацетат, хлормадион ацетат, цингестол, клогестон ацетат, кломегестон ацетат, делмадион ацетат, десогестел, диметистерон, дідрогестерон, етинерон, етинодіол діацетат, етоногестрел, флуругестон ацетат, гестоклон, гестоден, гестонорон капроат, гестрион, галопротестерон, гідроксипротестерон капроат, левоноргестрел, лінестренол, медрогестон, медроксипротестерон ацетат, меленгестрол ацетат, метинодіол діацетат, норетіндрон, норетіндрон ацетат, норетіндрел, норгестілат, норгестомет, норгестел, оксогестон фенпропіонат, прогестерон, квінгестанол ацетат, квінгестрон і тігестол.

Переважаючими прогестинами є медроксипротестерон, норетіндрон і норетіндрел.

Прикладами поліфосфонатів, що інгібують резорбцію кісток, є поліфосфонати типу, що [описуються в патенті US 3,683,080], опис якого включений сюди як посилання. Переважаючими поліфосфонатами є гемінальні дифосфонати (також стосується біс-фосфонатів). Динатрій тілудронат є особливо переважним поліфосфонатом. Ібандроновна кислота є особливо переважним поліфосфонатом. Алендронат і резиндронат є особливо переважними поліфосфонатами. Золедроновна кислота є особливо переважним поліфосфонатом. Іншими переважними поліфосфонатами

є 6-аміно-1-гідрокси-гексиліденбіфосфоновна кислота і 1-гідрокси-3-(метилпентиламіно)пропіліденбіфосфоновна кислота. Поліфосфонати можуть вводитись у формі кислоти або у вигляді розчинної солі лужного або лужноземельного металу. Також включаються естери поліфосфонатів, що гідролізуються. Специфічними прикладами є етан-1-гідрокси-1,1-дифосфоновна кислота, метандифосфоновна кислота, пентан-1-гідрокси-1,1-дифосфоновна кислота, метандихлордифосфоновна кислота, метангідроксидифосфоновна кислота, етан-1-аміно-1,1-дифосфоновна кислота, етан-2-аміно-1,1-дифосфоновна кислота, пропан-3-аміно-1-гідрокси-1,1-дифосфоновна кислота, пропан-N,N-диметил-3-аміно-1-гідрокси-1,1-дифосфоновна кислота, пропан-3,3-диметил-3-аміно-1-гідрокси-1,1-дифосфоновна кислота, феніламінометандифосфоновна кислота, N,N-диметиламінометандифосфоновна кислота, N(2-гідроксиетил)амінометандифосфоновна кислота, бутан-4-аміно-1-гідрокси-1,1-дифосфоновна кислота, пентан-5-аміно-1-гідрокси-1,1-дифосфоновна кислота, гексан-6-аміно-1-гідрокси-1,1-дифосфоновна кислота і їх фармацевтично прийнятні естери і солі.

Зокрема, сполуки цього винаходу можуть бути об'єднані з агоністами/антагоністами естрогену ссавця. Будь-який агоніст/антагоніст естрогену може бути використаний як друга сполука цього винаходу. Термін агоніст/антагоніст естрогену стосується сполук, які зв'язують рецептор естрогену, інгібують реорганізацію кісток і/або попереджають втрату кісткової маси. Зокрема, агоністи естрогену визначаються тут як хімічні сполуки здатні зв'язувати сайти рецептора естрогену в тканинах ссавця і імітувати дію естрогену в одній або більшій кількості тканин. Антагоністи естрогену визначаються тут як хімічні сполуки здатні зв'язувати сайти рецептора естрогену в тканинах ссавця і блокувати дію естрогену в одній або більшій кількості тканин. Таку активність легко визначить спеціаліст в цій галузі використовуючи стандартні дослідження, включаючи дослідження зв'язування естрогену, стандартну гістоморфометрію кісток і денситометрію, і Eriksen E. F. et al., Bone Histomorphometry, Raven Press, New York, 1994, pages 1-74; Grier S. J. et. al., The Use of Dual-Energy X-Ray Absorptiometry In Animals, Inv. Radiol., 1996, 31(1):50-62; Wahner H. W. і Fogelman I., The Evaluation of Osteoporosis: Dual Energy X-Ray Absorptiometry in Clinical Practice., Martin Dunitz Ltd., London 1994, pages 1-296). Різнноманіття цих сполук описується і розкриваються нижче.

Іншим переважним агоністом/антагоністом естрогену є 3-(4-(1,2-дифенілбут-1-еніл)феніл)акрилова кислота, яка [описується Willson et al., Endocrinology, 1997, 138, 3901-3911].

Іншим переважним агоністом/антагоністом естрогену є тамоксифен: (етанамін, 2-(4-(1,2-дифеніл-1-бутеніл)фенокси)-N,N-диметил, (2)-2,2-гідрокси-1,2,3-пропантрикарбоксилат (1:1)) і подібні сполуки, які [описуються в патенті US 4,536,516], опис якого включений сюди як посилання.

Іншою подібною сполукою є 4-гідрокситамоксифен, який описується в патенті US

4,623,660, опис якого включений сюди як посилання.

Переважаючим агоністом/антагоністом естрогену є ралоксифен: (метанон, (6-гідрокси-2-(4-гідроксифеніл)бензо[b]тієн-3-іл)(4-(2-(1-піперидин)етокси)феніл)гідрохлорид), який [описується в патенті US 4,418,068], опис якого включений сюди як посилання.

Іншим переважним агоністом/антагоністом естрогену є тореміфен: (етанамін, 2-(4-(4-хлор-1,2-дифеніл-1-бутеніл)фенокси)-N,N-диметил-, (Z)-, 2-гідрокси-1,2,3-пропантрикарбоксилат (1:1), який [описується в патенті US 4,996,225], опис якого включений сюди як посилання.

Іншим переважним агоністом/антагоністом естрогену є центхроман: 1-(2-(4-(метокси-2,2-диметил-3-фенілхроман-4-іл)фенокси)етил)піролідін, який [описується в патенті US 3,822,287], опис якого включений сюди як посилання. Також переважним є левормелоксифен.

Іншим переважним агоністом/антагоністом естрогену є ідоксифен: (Е)-1-(2-(4-(1-(4-йодфеніл)-2-фенілбут-1-еніл)фенокси)етил)піролідінон, який [описується в патенті US 4,839,155], опис якого включений сюди як посилання.

Іншим переважним агоністом/антагоністом естрогену є 2-(4-метоксифеніл)-3-[4-(2-піперидин-1-ілетокси)фенокси]бензо[b]тіофен-6-ол, який [описується в патенті US 5,488,058], опис якого включений сюди як посилання.

Іншим переважним агоністом/антагоністом естрогену є 6-(4-гідроксифеніл)-5-(4-(2-піперидин-1-ілетокси)бензил)нафталін-2-ол, який описується в патенті US 5,484,795, опис якого включений сюди як посилання.

Іншим переважним агоністом/антагоністом естрогену є (4-(2-(2-азабіцикло[2.2.1]гепт-2-ил)етокси)феніл)-(6-гідрокси-2-(4-гідроксифеніл)бензо[b]тіофен-3-іл)метанон, який описується, разом з способами одержання, в публікації PCT № WO 95/10513], права на яку передані Pfizer Inc.

Іншими переважними агоністами/антагоністами естрогену є сполуки: TSE-424 (Wyeth-Ayerst Laboratories) і аразоксифен.

Іншими переважними агоністами/антагоністами естрогену є сполуки, як [описується в патенті US 5,552,412], права на який передані звичайним чином, опис якого включений сюди як посилання. Особливо переважними описаними сполуками є:

цис-6-(4-фторфеніл)-5-(4-(2-піперидин-1-ілетокси)феніл)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-ол;

(-)-цис-6-феніл-5-(4-(2-піролідін-1-ілетокси)феніл)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-ол (також відомий як ласофоксифен);

цис-6-феніл-5-(4-(2-піролідін-1-ілетокси)феніл)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-ол;

цис-1-(6'-піролідиноетокси-3'-піридил)-2-феніл-6-гідрокси-1,2,3,4-тетрагідронафталін;

1-(4'-піролідиноетоксифеніл)-2-(4"-фторфеніл)-6-гідрокси-1,2,3,4-тетрагідрозохінолін;

цис-6-(4-гідроксифеніл)-5-(4-(2-піперидин-1-ілетокси)феніл)-5,6,7,8-тетрагідронафталін-2-ол; і

1-(4'-піролідінолетоксифеніл)-2-феніл-6-гідрокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін.

Інші агоністи/антагоністи естрогену [описуються в патенті US 4,133,814] (опис якого включений сюди як посилання). [Патент US 4,133,814] описує похідні 2-феніл-3-ароїлбензотіофен і 2-феніл-3-ароїлбензотіофен-1-оксиду.

Іншими протиостеопорозними агентами, які можуть бути використані як другий агент в комбінації з сполукою Формули I представленого винаходу, є, наприклад, наступні: паратіроїдний гормон (PTH) (кістковий анаболік); сполуки, що стимулюють секретування паратіроїдного гормону (PTH) [дивіться, наприклад, патент US 6,132,774], особливо антагоністи кальцієвого рецептора; кальцитонін; і вітамін D і аналоги вітаміну D.

Вихідні матеріали і реагенти для описаних вище сполук Формули I представленого винаходу і комбінованих агентів є легко доступними або можуть бути легко синтезовані спеціалістом в цій галузі використовуючи загальновідомі методи органічного синтезу. Наприклад, більш сполук, що тут використовуються, належать до або є похідними сполук, які представляють значний науковий інтерес і є комерційно корисними, і відповідно більшість таких сполук є комерційно доступними або описаними в літературі або легко одержуються з інших загально доступних речовин за методами, які описуються в літературі.

Деякі сполуки Формули I представленого винаходу або проміжні сполуки для їх синтезу мають асиметричні атоми вуглецю і тому є енантіомерами або діастереомерами. Діастереомерні суміші можна розділити на їх індивідуальні діастереомери ґрунтуючись на їх фізико-хімічних відмінностях за допомогою способів відомих *per se.*, наприклад, за допомогою хроматографії і/або фракційної кристалізації. Енантіомери можна розділити за допомогою, наприклад, методів хіральної ВЕРХ або шляхом перетворення енантіомерної суміші у діастереомерну суміш за допомогою реакції з прийнятною оптично активною сполукою (наприклад, спиртом), розділення діастереомерів і перетворення (наприклад, гідролізом) індивідуальних діастереомерів у відповідні чисті енантіомери. Також, енантіомерна суміш сполук Формули I або проміжна сполука для їх синтезу, яка містить кислотний або основний замісник може бути розділена на їх чисті енантіомери шляхом утворення діастереомерної солі з оптично чистою хіральною основою або кислотою (наприклад, 1-фенілетиламіном або винною кислотою) і розділення діастереомерів використовуючи фракційну кристалізацію з наступною нейтралізацією для руйнування солі, одержуючи, таким чином, відповідні чисті енантіомери. Всі такі ізомери, включаючи діастереомери, енантіомери і їх суміші розглядаються як частина представленого винаходу. Також, деякі сполуки представленого винаходу є атропізомерами (наприклад, заміщені біарили) і розглядаються як частина представленого винаходу.

Більш особливо, сполуки Формули I представленого винаходу можна одержати за допомогою фракційної кристалізації основної проміжної сполуки з оптично чистою хіральною кислотою у фор-

мі діастереомерної солі. Нейтралізація використовується для видалення солі і одержання енантіомерночистих сполук. Альтернативно, сполуки Формули I представленого винаходу можна одержати в енантіомерно збагаченій формі шляхом розділення рацемату кінцевої сполуки або проміжної сполуки при синтезі (переважно кінцевої сполуки) використовуючи хроматографію (переважно високоефективну рідинну хроматографію [ВЕРХ]) на асиметричній смолі (переважно Chiralcel™ AD або OD (що одержують від Chiral Technologies, Exton, Pa.)) з рухомою фазою, що містить вуглеводень (переважно гептан або гексан) і що містить від 0 до 50% ізопропанолу (переважно від 2 до 20%) і від 0 до 5% алкіламіну (переважно 0,1% діетиламіну). Концентрування продуктивмісних фракцій дає бажані матеріали.

Деякі сполуки Формули I представленого винаходу є кислотами і вони утворюють солі з фармацевтично прийнятним катіоном. Деякі сполуки Формули I представленого винаходу є основними і вони утворюють солі з фармацевтично прийнятним аніоном. Всі такі солі знаходяться в межах представленого винаходу і вони можуть бути одержані за допомогою загально відомих методів, таких як комбінування кислот і основних речовин, зазвичай в стехіометричному співвідношенні у водному, неводному або частково водному середовищі, як необхідно. Солі видаляють або фільтруванням, осадженням не розчинником з наступним фільтруванням, упарюванням розчинника, або, у випадку водних розчинів, ліофілізацією, як прийнятно. Сполуки можна одержати в кристалічній формі шляхом розчинення в прийнятному розчиннику(ах), таких як етанол, гексани або сумішах вода/етанол.

Спеціалісту в цій галузі повинно бути зрозуміло, що деякі сполуки можуть існувати в декількох таутомерних формах. Всі такі таутомерні форми розглядаються як частина представленого винаходу. Наприклад, всі кето-енольні форми сполук Формули I представленого винаходу включені в цей винахід.

Крім того, коли сполуки Формули I представленого винаходу утворюють гідрати або сольвати, вони також знаходяться в межах представленого винаходу.

Сполуки Формули I представленого винаходу, їх проліки і солі таких сполук і проліків всі є адаптованими для терапевтичного застосування як агенти, що активують активність рецептора активуемого проліфератором пероксисоми (РАПП) у свавців, особливо людей. Таким чином, припускають, що сполуки представленого винаходу, через активування рецептора РАПП, стимулюють транскрипцію ключових генів включених в окислення жирної кислоти, а також включених в конструювання ліпопротеїну високої густини (ЛВГ) (наприклад, транскрипцію гену аполіпротеїну AI), відповідно із зменшенням жирів тіла і збільшенням ЛВГ холестерину. На основі їх активності, ці агенти також зменшують рівні тригліцеридів в плазмі, ЛДНГ холестерин, ЛНГ холестерин і їх об'єднані компоненти у свавців, зокрема людей, також як і збільшують рівні ЛВГ холестерин і аполіпротеїну

AI. Однак, ці сполуки є корисними для лікування і коригування різних дисліпідемій, що спостерігаються у зв'язку з розвитком і виникненням атеросклерозу і кардіоваскулярного захворювання, включаючи гіпоальфаліпопротеїнемії і гіпертриглісеридемії.

Враховуючи позитивну кореляцію між тригліцеридами, ЛНГ холестерином і їх асоційованими аполіпротеїнами в крові з розвитком кардіоваскулярних, церебро-васкулярних і периферійно-васкулярних захворювань, сполуки Формули I представленого винаходу, їх проліки і солі таких сполук і проліків, завдяки їх фармакологічній дії, є корисними для попередження, зупинки і/або регресії атеросклерозу і пов'язаних хворобливих станів. Якими є кардіоваскулярні розлади (наприклад, стенокардія, ішемія і інфаркт міокарда) і ускладнення в результаті кардіоваскулярного захворювання.

Таким чином, враховуючи здатність сполук Формули I представленого винаходу, їх проліків і солей таких сполук і проліків зменшувати рівні тригліцеридів в плазмі і загальну кількість холестерину в плазмі, і збільшувати рівні ЛВГ холестерину в плазмі, вони є корисними для лікування діабету, включаючи погіршення толерантності до глюкози, діабетичні ускладнення, резистентність до інсуліну і метаболічний синдром, як описувалось раніше. Крім того, сполуки Формули I є корисними для лікування синдрому полікістозного яєчника. Також, сполуки Формули I є корисними для лікування ожиріння враховуючи здатність сполук Формули I цього винаходу, їх проліків і солей таких сполук і проліків збільшувати окислення жирних кислот печінки.

Корисність сполук Формули I представленого винаходу, їх проліків і солей таких сполук і проліків як медичних агентів при лікуванні описаних вище захворювань/станів у ссавців (наприклад, людей, чоловіків або жінок) демонструється через активність сполук представленого винаходу в одному або більшій кількості загальновідомих досліджень і *in vivo* дослідженнях описаних нижче. В *in vivo* дослідженнях (з прийнятними модифікаціями в межах знань спеціаліста в цій галузі) може бути використане визначення активності інших ліпід або тригліцеридконтролюючих агентів, також як і сполуки представленого винаходу. Таким чином, протоколи, що описуються нижче, також можуть бути використані для демонстрації корисності комбінацій агентів (тобто, сполуки представленого винаходу), що тут описуються. Крім того, такі дослідження забезпечують значення активності сполук Формули I представленого винаходу, їх проліків і солей таких сполук і проліків (або інших агентів описаних тут), що можна порівняти один з одним і з активностями інших відомих сполук. Результати цих порівнянь корисні для визначення рівнів дозувань в ссавців, включаючи людей, для лікування таких захворювань. Наступні протоколи, звичайно, може змінити спеціаліст в цій галузі.

#### Дослідження РАПП ПЕРФ

Вимірювання задіяння коактиватора за допомогою ядерного рецептора після з'єднання рецептор-ліганд є способом оцінки здатності ліганду

викликати функціональну відповідь через ядерний рецептор. РАПП ПЕРФ (Передача енергії резонансу флуоресценції) дослідження вимірює ліганд-залежну взаємодію між ядерним рецептором і коактиватором. GST/РАПП ( $\alpha$ ,  $\beta$  і  $\gamma$ ) ліганд зв'язуючий домен (ЛЗД) мітять європей-міченим анти-GST антитілом, в той час як КРС-1 (Коактиватор-1 рецептора стерину) синтетичний пептид, що містить амінотермінальний довгий ланцюг молекули біотину, мічений стрептавідин-зв'язаним аллофікокіаніном (АФК). Зв'язування ліганду з РАПП ЛЗД викликає конформаційні зміни, що дозволяють зв'язування КРС-1. При КРС-1 зв'язуванні, молекула ПЕРФ донор (європей) найбільш підходить до молекули акцептору (АФК), що викликає передачу енергії флуоресценції між донором (337нм збудження і 620нм емісії) і акцептором (620нм збудження і 665нм емісії). По збільшенню співвідношення 665нм емісії до 620нм емісії вимірюють здатність ліганду-РАПП ЛЗД задіяти КРС-1 синтетичний пептид і таким чином вимірювати здатність ліганду продукувати функціональну відповідь через РАПП рецептор.

[1] Експресія GST/РАПП ЛЗД. РАПП $\alpha$  ЛЗД людини (амінокислоти 235-507) приконденсовували до карбоксикінця глутатіон S-трансферази (GST) в pGEX-6P-1 (Pharmacia, Piscataway, N.J.). GST/РАПП $\alpha$  ЛЗД злитий протеїн експресували в BL21 [DE3]pLysS клітинах використовуючи 50мкМ IPTG індукування при кімнатній температурі протягом 16г (клітини індуковані при A<sub>600</sub>-0,6). Злитий протеїн очищали на глутатіонсефарозі, кульки 4В, елюювали 10мМ збідненим глутатіоном і знову діалізували 1×CET при 4°C. Визначали вміст злилого протеїну використовуючи дослідження Бредфорда (M.M.Bradford, Analst. Biochem. 72:248-254; 1976) і зберігали при -20°C в 1×CET, що містить 40% гліцерину і 5мМ ДТТ.

[2] ПЕРФ дослідження. Реакційна суміш ПЕРФ дослідження містить 1×ПЕРФ буфер (50мМ Tris-Cl pH 8,0, 50мМ KCl, 0,1мг/мл БСА, 1 мМ ЕДТО і 2мМ ДТТ), що містить 20нМ GST/РАПП $\alpha$  ЛЗД, 40нМ КРС-1 пептиду (амінокислоти 676-700, 5'-довгий ланцюг біотин-CPSSHSSLTERHKILHRLQEGSPS-NH<sub>2</sub>, одержаний від American Peptide Co., Sunnyvale, Calif.), 2нМ європей-кон'югованого анти-GST антитіла (Wallac, Gaithersburg, Md.), 40нМ стрептавідин-кон'югованого АФК (Wallac) і контрольну сполуку і сполуку, що тестується. Кінцевий об'єм доводили до 100мкл водою і переносили у чорний 96-луночний планшет (Microfluor B, Dynex (Chantilly, Va.)). Реакційні суміші інкубували протягом 1г при 4°C і знімали флуоресценцію в зчитувачі планшетів Victor 2 (Wallac). Дані представляли як співвідношення емісії при 665нм до емісії при 615нм.

Оцінка Ліпід-модулюючої активності у мишей

[1] Зниження рівнів тригліцериду. Гіполіпідемічну активність сполук представленого винаходу можна продемонструвати за методами, що ґрунтуються на стандартних методиках. Наприклад, *in vivo* активність цих сполук по зменшенню рівнів тригліцеридів в плазмі можна визначити у гібридних B6CBAF1/J мишей.



Самців мишей B6CVAF1/J (віком 8-11 тижнів) одержували від The Jackson Laboratory і поміщали 4-5/клітку і витримували при циклі 12г світла/12г темряви. Тварини мали вільний доступ до корму для гризунів Пурина і води. Тваринам щоденно перорально вводили (о 9 годині ранку) розчинник (вода або 0,5% метилцелюлоза 0,05% Tween 80) або розчинник, що містить сполуку, яка тестується, в бажаній концентрації. Рівні тригліцеридів в плазмі визначали через 24 години після введення останньої дози (день 3) в крові відібраній ретро-орбітально в гепаринізовані гематокритні пробірки. Визначення тригліцериду проводили використовуючи комерційно доступний набір Triglyceride E від Wako (Osaka, Japan).

[2] Оцінка ЛВГ холестерину. Активність сполук представленого винаходу по збільшенню рівню в плазмі ліпопротеїну високої густини (ЛВГ) у свавця можна продемонструвати у трансгенних мишей, що експресують ароАІ людини і трансгени CETP (HuAICETPTg). Трансгенні миші для використання в цьому дослідженні описані раніше Walsh et al., J. Lipid Res. 1993, 34: 617-623, Agellon et al., J. Biol. Chem. 1991, 266: 10796-10801. Мишей, що експресують ароАІ людини і CETP трансгени, одержують шляхом поєднання мишей, що експресують трансгенний ароАІ людини (HuAITg) з CETP мишами (HuCETPTg).

Самців мишей HuAICETPTg (віком 8-11 тижнів) групували згідно з їх рівнями ароАІ людини і дозволяли вільний доступ до корму для гризунів Пурина і води. Тваринам щоденно перорально вводили (о 9 годині ранку) розчинник (вода або 0,5% метилцелюлоза 0,05% Tween 80) або розчинник, що містить сполуку, яка тестується, в бажаній концентрації протягом 5 днів. Визначали початковий рівень ЛВГ-холестерину і ароАІ людини (день 0) і 90 хвилин після введення (день 5) використовуючи способи, що ґрунтуються на стандартних методах. ЛВГ мишей відокремлювали від ароВ-вмісних ліпопротеїнів шляхом осадження сульфатом декстрану як описується в іншому місці (Fraccone et al., J. Lipid. Res. 1996, 37:1268-1277). Рівень холестерину вимірювали ензиматично використовуючи комерційно доступний набір холестерин/HP Реагент (Boehringer Mannheim, Indianapolis, Ind.) і спектрофотометрично визначали кількість на читувачі мікропланшету. ароАІ людини вимірювали за допомогою сендвічного фермент-зв'язаного імуносорбентного дослідження як описується раніше (Fraccone et al., J. Lipid. Res. 1996, 37:1268-1277).

Вимірювання зниження рівню глюкози у ob/ob мишей

Гіпоглікемічну активність сполук представленого винаходу можна визначити за допомогою ряду тестуємих сполук, що зменшують рівні глюкози відносно з розчинником без сполуки, що тестується, у самців ob/ob мишей. Тест також дозволяє визначити приблизне значення мінімальної ефективної дози (МЕД) для in vivo зниження концентрації глюкози в плазмі у таких мишей таких сполук, що тестуються.

Самців мишей віком п'яти-восьми тижнів C57BL/6J-ob/ob (одержували від Jackson Laboratory, Bar Harbor, Me.) поміщали по п'ять тва-

рин у клітку за стандартних умов. Через один тиждень акліматизації, тварин зважували і відбирали 25 мікролітрів крові з ретро-орбітального синусу перед будь-яким лікуванням. Зразок крові негайно розводили 1:5 саліном, що містить 0,025% гепарину натрію і тримали на льоду до метаболічного аналізу. Тварин розбивали на групи для лікування, так що кожна група мала подібне значення концентрації глюкози в плазмі у тварин. Після розділення на групи, тваринам перорально вводили кожен день протягом чотирьох днів розчинник, що містить або: (1) 0,25% в/о метилцелюлози у воді без коригування pH; або (2) 0,1% Pluronic® P105 блок-співполімерної поверхнево-активної речовини (BASF Corporation, Parsippany, N.J.) в 0,1% саліні без коригування pH. На 5 день, тварини знову зважували і потім перорально вводили сполуку, що тестується або тільки розчинник. Всі сполуки вводили в розчиннику, що містить або: (1) 0,25% в/о метилцелюлози у воді; (2) 10% ДМСО/0,1% Pluronic® в 0,1% саліні без коригування pH; або 3) чистий ПЕГ 400 без коригування pH. У тварин відбирали кров з ретро-орбітального синусу через три години для визначення рівню метаболізму в крові. Свіжовідібрані зразки центрифугували протягом двох хвилин при 10000хд при кімнатній температурі. Надосадкову рідину аналізували на глюкозу, наприклад, використовуючи Abbott VP™ (Abbott Laboratories, Diagnostics Division, Irving, Tex.) і VP Super System® Autoanalyzer (Abbott Laboratories, Irving, Tex.), або використовуючи Abbott Spectrum CCX™ (Abbott Laboratories, Irving, Tex.) використовуючи систему реагентів A-Gent™ Glucose-UV Test (Abbott Laboratories, Irving, Tex.) (модифікація методу Пітерпиха і Дауалдера, Schweizerische Medizinische Wochenschrift, 101: 860 (1971)) (метод гексокінази) використовуючи 100 мг/дл стандарт. Потім розраховують рівень глюкози в плазмі за рівнянням: Рівень глюкози в плазмі (мг/дл)=значення зразка×8,14, де 8,14 є фактором розведення, коригуєчим для гематокритного значення (припускають, гематокрит є 44%).

У тварин, яким вводили розчинник, рівні гіперлікемічної глюкози, по суті, не змінювались (наприклад, більше ніж або еквівалентна 250мг/дл), у тварин, яким вводили сполуки, що мають гіпоглікемічну активність, в придатних дозах, спостерігалось значне зниження рівнів глюкози. Гіпоглікемічну активність сполук, що тестуються, визначали за допомогою статистичного аналізу (непарний t-тест) середньої концентрації глюкози в плазмі між групою, якій вводили сполуки, що тестується, і групою, якій вводили розчинник, на 5 день. Приведене вище дослідження проводили з інтервалами доз сполуки, що тестується, що дозволяє визначення приблизного значення мінімальної ефективної дози (МЕД) для in vivo зниження концентрації глюкози в плазмі.

Вимірювання рівнів інсуліну, тригліцериду і холестерину у ob/ob мишей

Сполуки представленого винаходу легко адаптуються для клінічного використання як гіперінсулінемія обертаючі агенти, тригліцерид знижуючі агенти і гіпохолестеринемічні агенти. Таку активність можна визначити по кількості сполуки, що

тестується, яка зменшує рівні інсуліну, тригліцеридів або холестерину відносно контрольного розчинника без сполуки, що тестується, у самців ob/ob мишей.

Оскільки концентрація холестерину в крові безпосередньо пов'язана з розвитком кардіоваскулярних, цереброваскулярних або периферично-васкулярних розладів, сполуки представленого винаходу, в силу їх гіпохолестеринемічної дії, попереджають, затримують і/або приводять до регресу атеросклерозу.

Оскільки концентрація інсуліну в крові пов'язана від промотуванням росту васкулярних клітин і збільшенням затримки натрію нирками, (на додаток до інших дій, наприклад, промотування утилізації глюкози) і ці функції є відомими завдяки гіпертензії, сполуки представленого винаходу, в силу їх гіпоінсулінемічної дії, попереджають, затримують і/або приводять до регресу гіпертензії.

Оскільки концентрація тригліцеридів в крові впливає на загальні рівні ліпідів в крові, сполуки представленого винаходу, в силу їх здатності зменшувати рівні тригліцеридів і/або вільних жирних кислот, попереджають, затримують і/або приводять до регресу гіперліпідемії.

Вільні жирні кислоти впливають на загальний рівень ліпідів в крові і незалежно негативно корелюються з чутливістю до інсуліну при різних фізіологічних і патологічних станах.

Самців мишей віком від п'яти до восьми тижнів C57BL/6J-ob/ob (одержували від Jackson Laboratory, Bar Harbor, Me.) поміщали по п'ять тварин у клітку за стандартних умов утримання тварин і дозволяли вільний доступ до їжі. Після одного тижня акліматизації, тварин зважували і відбирали 25 мікролітри крові з ретро-орбітального синусу перед будь-яким лікуванням. Зразок крові негайно розводили 1:5 саліном, що містить 0,025% гепарину натрію, і зберігали на льоду до визначення глюкози в плазмі. Тварин розбивали на групи для лікування, так що кожна група мала подібне середнє значення концентрації глюкози в плазмі. Сполуку досліджували шляхом введення перорально у вигляді від приблизно 0,02% до 2,0% розчину (вага/об'єм (в/о)) в або (1) 10% ДМСО/0,1% Pluronic® P105 поверхнево-активний блокспівполімер (BASF Corporation, Parsippany, N.J.) в 0,1% саліні без коригування pH, або (2) 0,25% в/о метилцелюлози у воді без коригування pH. Альтернативно, сполуку, що тестується можна вводити перорально у вигляді розчину або у вигляді суспензії в чистому ПЕГ 400. Вводили один раз на день (s.i.d.) або двічі на день (b.i.d.) протягом від 1 до, наприклад, 15 днів. Контрольні миші одержували 10% ДМСО/0,1% Pluronic® P105 в 0,1% саліні без коригування pH або 0,25% в/о метилцелюлоза у воді без коригування pH, або чистий ПЕГ 400 без коригування pH.

Через три годин після введення останньої дози, тварин умертвляли і кров збирали в 0,5 мл пробірку для відокремлення сироватки, що містить 3,6 мг суміші 1:1 в/в фторид натрію:оксалат калію. Свіжовідібрані зразки центрифугували дві хвилини при 10000×d при кімнатній температурі і надосадкову сироватку переносили і розводили 1:1 о/о 1

TIU/мл розчину аprotинину в 0,1% саліні без коригування pH.

Розведені зразки сироватки зберігали при -80°C до аналізу. Розморожували, розведені зразки сироватки аналізували рівні інсуліну, тригліцеридів, вільних жирних кислот і холестерину. Концентрацію інсуліну в сироватці визначали використовуючи набір Equate® RIA INSULIN (спосіб подвійного антитіла; як описується виробником) одержували від Binaх, South Portland, Me. Коефіцієнт відхилення в дослідженнях становить <10%. Рівні тригліцеридів в сироватці визначали використовуючи автоаналізатори Abbott VP™ і VP Super System® (Abbott Laboratories, Irving, Tex.), або Abbott Spectrum CCX™ (Abbott Laboratories, Irving, Tex.) використовуючи систему реагентів A-Gent™ Triglycerides (Abbott Laboratories, Diagnostics Division, Irving, Tex.) (спосіб ліпаза-конденсованого ферменту; модифікація методу Sampson, et al., Clinical Chemistry 21: 1983 (1975)). Загальні рівні холестерину в сироватці визначали використовуючи автоаналізатор Abbott VP™ і VP Super System® (Abbott Laboratories, Irving, Tex.), і використовуючи систему реагентів A-Gent™ Cholesterol (спосіб холестеринестераза-конденсований фермент; модифікація методу Allain, et al. Clinical Chemistry 20: 470 (1974)) використовуючи стандарти 100 і 300мг/дл. Концентрацію вільних жирних кислот в сироватці визначали використовуючи набір від WAKO (Osaka, Japan), як адаптований для використання автоаналізатор Abbott VP™ і VP Super System® (Abbott Laboratories, Irving, Tex.), або Abbott Spectrum CCX™ (Abbott Laboratories, Irving, Tex.). Рівні інсуліну, тригліцеридів, вільних жирних кислот і загальний рівень холестерину в сироватці розраховували використовуючи рівняння: Інсулін в сироватці (мкО/мл)=Значення зразка×2; Тригліцериди в сироватці (мг/дл)=Значення зразка×2; Загальний рівень холестерину в сироватці (мг/дл)=Значення зразка×2; Вільні жирні кислоти в сироватці (мкЕк/л)=Значення зразка×2; де 2 є фактором розведення.

У тварин яким вводили розчинник зберігалися по суті незмінні підвищені рівні інсуліну в сироватці (наприклад, 275мкО/мл), тригліцеридів в сироватці (наприклад, 235мг/дл), вільних жирних кислот в сироватці (1500мЕк/мл) і загальний рівень холестерину в сироватці (наприклад, 190мг/дл). Зменшення активності інсуліну в сироватці, тригліцеридів, вільних жирних кислот і холестерину сполуками, що тестуються, визначали за допомогою статистичного аналізу (непарний t-тест) середньої концентрації інсуліну, тригліцеридів або холестерину групи, що лікується сполукою, що тестується, і контрольною групою, що лікують розчинником.

Вимірювання розходу енергії у щурів

Як повинно бути зрозуміло спеціалісту в цій галузі, при збільшенні розходу енергії, тварини зазвичай споживають більше кисню. Крім того, метаболітичні види палива, такі як, наприклад, глюкоза і жирні кислоти, окислюються CO<sub>2</sub> і H<sub>2</sub>O з супутнім виділеннями тепла, що зазвичай згадується в цій галузі як термогенез. Таким чином, вимірювання споживання кисню тваринами, включа-

ючи людей і супутніх тварин, проводять безпосереднім вимірюванням термогенезу. Зазвичай проводиться безпосередня калориметрія тварин, наприклад, людей, спеціалістом в цій галузі техніки, шляхом вимірювання розходу такої енергії.

Спеціалісту в цій галузі зрозуміло, що збільшення розходу енергії і супровідне спалювання метаболічного пального, що призводить до продукування тепла, може бути ефективним стосовно лікування, наприклад, ожиріння.

Здатність сполук Формули I представленого винаходу генерувати термогенічну відповідь можна продемонструвати згідно з наступним протоколом: Це *in vivo* дослідження призначено для оцінки ефективності сполук, що є РАПП агоністами, використовуючи як ефективність кінцевої точки вимірюний загальний розхід кисню тілом. Протокол включає: (а) введення жиру шуром Цукера протягом приблизно 6 днів, і (б) вимірювання розходу кисню. Гладких самців щурів Цукера, що мали вагу тіла в інтервалі від приблизно 400г до приблизно 500г, поміщали на від приблизно 3 до приблизно 7 днів в окремі клітки за стандартних лабораторних умов до початку дослідження. Сполуку представленого винаходу і розчинник вводили перорально один раз на день від приблизно 15.00 до приблизно 18.00 години протягом 6 днів. Сполуку представленого винаходу розчиняли в розчиннику, що містить приблизно 0,25% метилцелюлози. Об'єм дозування становить приблизно 1мл.

Через 1 день після введення останньої дози сполуки, вимірювали споживання кисню використовуючи відкритий циркуляційний непрямий калориметр (Охумах, Columbus Instruments, Columbus, Ohio 43204). Газові сенсори Охумах калібрували  $N_2$  газом і газовою сумішшю (приблизно 0,5%  $CO_2$ , приблизно 20,5%  $O_2$ , приблизно 79%  $N_2$ ) перед кожним експериментом. Щурів виймали з їх кліток і зважували. Щурів поміщали в закриті камери (43×43×10cm) Охумах, камери поміщали в активіційні контролери і крізь камери пропускали потік повітря із швидкістю від приблизно 1,6л/хв до приблизно 1,7л/хв. Використовуючи програмне забезпечення Охумах розраховували споживання кисню (мл/кг/г) щурами виходячи із швидкості потоку через камери і різниці вмісту кисню на вході і на виході. Активаційні контролери мають 15 інфрачервоних променів розташованих на відстані приблизно один дюйм вздовж кожної вісі і амбулаторну активність знімали, коли дві послідовні промені переломлювались, і результати знімали як кількості.

Споживання кисню і амбулаторну активність вимірювали приблизно кожні 10хв від приблизно 5 г до приблизно 6,5 г. Розхід кисню у спокої розраховували у окремих щурів шляхом усереднення значень за виключенням перших 5 значень і значення одержані протягом часу досліду, де амбулаторна активність перевищує приблизно 100 одиниць.

*In Vivo* дослідження атеросклерозу

Анти-атеросклеротичну дію сполук представленого винаходу можна визначити за кількістю сполуки, що необхідна для зменшення відкладення ліпідів в аорті кроликів. Самців ново-зеландсь-

ких кроликів годували їжею, що містить 0,2% холестеролу і 10% кокосової олії протягом 4 днів (кормили один раз на день). У кроликів відбирали кров з маргіальної вушної вени і визначали загальне значення холестеролу в плазмі в цих зразках. Кроликів потім розбивали на групи для лікування, так що в кожній групі тварини мали подібні значення±СКВ концентрації холестеролу в плазмі, концентрації ЛВГ холестеролу і концентрації тригліцеридів. Після розподілення на групи, кроликам щоденно вводили сполуку примішану до харчів або у вигляді маленьких шматочків цукерок на основі желатину. Контрольні кролики одержували тільки розчинник, або в їжі або желатинову цукерку. Тварин годували їжею, що містить холестерол/кокосова олія продовж всього часу введення сполуки. Значення концентрації холестеролу в плазмі, ЛВГ-холестерол, ЛНГ-холестерол і тригліцеридів можна визначити в будь-який момент протягом дослідження шляхом відбору крові з маргіальної вушної вени. Через 3-5 місяці, кроликів умертвляли і видаляли аорту з грудного частини до розгалуження підвздошних артерій. Аорту виміщали адвентацією, розкривали по довжині і потім маркували Судан IV як описується Holman et al. (Lab. Invest. 1958, 7, 42-47). Денситометрично розраховували відсоток площини міченої поверхні використовуючи Optimas Image Analyzing System (Image Processing Solutions; North Reading Mass.). Зменшення відкладень ліпідів вказує зменшення відсотку міченої площини поверхні в групі, яку лікували сполукою, у порівнянні з контрольними кроликами.

Введення сполук представленого винаходу можна здійснювати будь-якими методами, що забезпечують вивільнення сполуки цього винаходу систематично і/або локально. Цими методами є пероральні шляхи, парентеральні, інтардуоденальні шляхи і т.і.. Зазвичай, сполуки цього винаходу вводять перорально, але парентеральне введення (наприклад, внутрішньовенно, внутрішньом'язово, підшкірно або внутрішньомозково) може бути використане, наприклад, коли пероральне введення є неприйнятним або коли пацієнт нездатен проковтнути лікарський засіб.

Зазвичай кількість сполуки представленого винаходу, що використовується, є достатньою для досягнення бажаної терапевтичної дії (наприклад, зменшення ліпідів).

Загалом, ефективна доза сполук Формули I представленого винаходу, їх проліків і солей таких сполук і проліків знаходиться в інтервалі від приблизно 0,001 до приблизно 100мг/кг/день, переважно від приблизно 0,005 до приблизно 5мг/кг/день.

Доза комбінації фармацевтичних агентів для використання разом з агоністами РАПП, що використовується, є ефективною для індукування лікування. Такі дози можна визначити за допомогою стандартних досліджень, таких як ті що згадані вище і приведені тут. Комбінації агентів можна вводити одночасно або послідовно в будь-якому порядку.

Наприклад, типова ефективна доза інгібіторів HMG-CoA редуктази становить від приблизно 0,01 до приблизно 100мг/кг/день.

Сполуки представленого винаходу зазвичай вводять у формі фармацевтичних композицій, що містять принаймні одну з сполук цього винаходу разом з фармацевтично прийнятним розчинником, розріджувачем або носієм. Таким чином, сполуки представленого винаходу можна водити окремо або разом будь-якої традиційної пероральної, парентеральної, ректальної або трансдермальної дозованої форми.

Для перорального введення фармацевтичну композицію можна брати у формі розчинів, суспензій, таблеток, пігулок, капсул, порошків і т.і.. Таблетки, що містять різні екіпієнти, такі як цитрат натрію, карбонат кальцію і фосфат кальцію, використовують разом з різними дезінтеграторами, такими як крохмаль і переважно картопляний або тапіоковий крохмаль і деякі складні силікати, разом із зв'язуючими агентами, такими як полівінілпіролідон, цукор, желатин і акація. Крім того, змащувальні агенти, такі як стерарат магнію, лаурилсульфат натрію і тальк, часто дуже корисні для цілей таблетування. Тверді композиції подібного типу також використовуються для наповнення м'яких і твердих желатинових капсул; переважними матеріалами в цьому відношенні є лактоза або молочний цукор, також як і високомолекулярні поліетиленгліколи. Переважною рецептурою є розчин або суспензія в олії, наприклад, оливковій олії, Мігліол™ або Капмул™, в м'якій желатиновій капсулі. Якщо необхідно, можуть бути додані антиоксиданти для попередження деградації при тривалому зберіганні. Коли для перорального введення бажані водні суспензії і/або еліксири, сполуки представленого винаходу можна об'єднувати з різними підсолоджувачами, ароматизаторами, барвниками, емульсифікаторами і/або суспендувальними агентами, також і з розріджувачами, такими як вода, етанол, пропіленгліколь, гліцерин і їх різні комбінації.

Для парентерального введення використовують розчини в сезамовому або арахісовому маслі або у водному пропіленгліколі, а також стерильні водні розчини відповідних водорозчинних солей. При необхідності, такі водні розчини можна відповідним чином забуферити, а рідкий розчинник перевести в ізотонічний достатньою кількістю солі або глюкози. Такі водні розчини особливо придатні для внутрішньовених, внутрішньом'язових, підшкірних та внутрішньоочеревених ін'єкцій. Відповідно з цим, стерильне водне середовище, легко одержується звичайними, добре відомими фахівцям в цій галузі способами.

Для трансдермального введення (наприклад, місцево) застосовуються розбавлені стерильні водні або частково водні розчини (зазвичай з концентрацією від 0,1% до 5%) подібні до описаних вище парентеральних розчинів.

Способи одержання різноманітних фармацевтичних композицій з певною кількістю активного інгредієнту відомі фахівцям або стануть зрозумілими з пояснень даного опису. Для довідок щодо способів одержання фармацевтичних композицій дивіться [Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19<sup>th</sup> Edition (1995)].

Фармацевтичні композиції згідно з представленим винаходом можуть містити, наприклад, 0,1%-95% сполук(и) представленого винаходу, переважно 1%-70%. В будь-якому випадку, композиція або рецептура, що призначається, буде містити таку кількість сполук(и) згідно з представленим винаходом, що є ефективною при лікуванні захворювання/стану суб'єкта, якого лікують, наприклад, атеросклерозу.

Оскільки один з аспектів даного винаходу стосується лікування захворювання/стану описаного тут за допомогою комбінації активних інгредієнтів, які можна призначати окремо, винахід також стосується комбінації окремих фармацевтичних композицій у вигляді набору. Зазвичай набір складається з двох окремих фармацевтичних композицій: сполука Формули I її пролікарська форма або сіль такої сполуки або пролікарської форми і друга сполука, що описана вище. Набір включає контейнер для розміщення окремих сполук, такий як наприклад пляшечка з перегородкою або пакет з перегородкою. Як правило до набору входить інструкція щодо вживання окремих компонентів. Набір особливо зручний в тих випадках, коли окремі компоненти вживаються в різних формах дозування (напр. оральна і парентеральна), через різні проміжки часу, або якщо за рішенням лікаря необхідно титрувати індивідуальні компоненти комбінації.

Прикладом подібного набору може бути так званий блістер. Блістер добре відомий в пакувальній промисловості і широко застосовується для пакування одиничних фармацевтичних дозованих форм (таблетки, капсули і т.д.). Блістери складаються з листа відносно цупкого матеріалу покритого пласиковою, бажано, прозорою плівкою. Під час пакування на пласиковій плівці робляться заглиблення. Заглиблення мають розміри і форму таблеток або капсул. Потім таблетки або капсули поміщаються в заглиблення і запечатуються цупким матеріалом. В результаті, таблетки або капсули опиняються в заглибинах між пласиковою плівкою і листом. Бажано, щоб цупкість листа була такою, щоб таблетки або капсули можна було легко вилучати натисканням на пласикову плівку в місці заглиблення розриваючи лист. Таблетка або капсула можна надалі вилучити через отвір, що утворився.

Може виникнути необхідність додати до комплекту пам'ятку, наприклад, навпроти напроти таблеток або капсул нанести числа, що вказують дату, коли таблетки або капсули слід ковтати. Іншим прикладом такої пам'ятки може бути календар надрукований на картці, напр. "Перший тиждень, Понеділок, Вівторок... і т.д. Другий тиждень, Понеділок, Вівторок...". Можна використати інші очевидні варіації пам'яток. «Щоденною дозою» може бути одна таблетка або капсула або декілька таблеток або капсул, що приймаються в певний день. Також добова доза сполуки представленого винаходу може складатись з однієї таблетки або капсули, в той час як щоденна доза другої сполуки може складатись з декількох таблеток або капсул і навпаки. Пам'ятка повинна нагадувати про це.

В іншому специфічному втіленні винаходу використовується роздатчик, призначений для розподілення щоденних доз у відповідності з графіком їх вживання. Бажано, щоб роздатчик мав пам'ятку для ще більш ретельного додержання режиму. Прикладом такої пам'ятки може бути механічний лічильник, що відмічає кількість виданих доз. Ще одним прикладом пам'ятки може бути мікрочип пам'яті, що працює від батарейки і з'єднаний з монітором на рідких кристалах або пристроєм голосового нагадування, який, наприклад, зчитує дату, коли була прийнята остання щоденна доза та/або нагадує коли слід приймати наступну.

Сполуки представленого винаходу зазвичай призначають або окремо або в комбінації з іншою або іншими сполуками у вигляді загальновідомих рецептур. Наступні приклади рецептур приведені тільки для ілюстрації і не призначені для обмеження рамок представленого винаходу.

В наступних рецептурах "активний інгредієнт" означає сполуку представленого винаходу.

Рецептура 1: Желатинові капсули

Тверді желатинові капсули одержують використовуючи наступні компоненти:

| Інгредієнт                          | Кількість (мг/капсулу) |
|-------------------------------------|------------------------|
| Активний інгредієнт                 | 0,25-100               |
| Крохмаль, HF                        | 0-650                  |
| Крохмаль у вигляді текучого порошку | 0-50                   |
| Рідкий силікон 350 сантістокс       | 0-15                   |

Рецептуру таблеток одержують, використовуючи наступні компоненти:

Рецептура 2: Таблетки

| Інгредієнт                 | Кількість (мг/таблетку) |
|----------------------------|-------------------------|
| Активний інгредієнт        | 0,25-100                |
| Целюлоза, мікрокристалічна | 200-650                 |
| Діоксид кремнію, що димить | 10-650                  |
| Стеаринова кислота         | 5-15                    |

Компоненти змішували і пресували в таблетки. Альтернативно, таблетки з вмістом 0,25-100мг активного інгредієнту одержуються наступним чином:

Рецептура 3: Таблетки

| Інгредієнт   | Кількість (мг/таблетку) |
|--|-------------------------|
| Активний інгредієнт                                | 0,25-100                |
| Крохмаль   | 45                      |
| Целюлоза, мікрокристалічна                         | 35                      |
| Полівінілпіролідон (у вигляді 10% водного розчину) | 4                       |
| Натрію карбоксиметилцелюлоза                       | 4,5                     |
| Стеарат магнію                                     | 0,5                     |
| Тальк  | 1                       |

Активний інгредієнт, крохмаль і целюлозу пропускали крізь сито №45 меш і змішували. Розчин полівінілпіролідону змішували з одержаним порошком і одержану суміш потім пропускали крізь сито №14 меш. Гранули, що утворилися сушили при 50-60°C і пропускали крізь сито №18 меш. Натрію карбоксиметилцелюлозу, стеарат магнію і тальк

пропускали крізь сито №60 меш і додавали догранул, після чого все змішували і одержану суміш завантажували в таблетувальну машину для одержання таблеток.

Суспензії, що містять 0,25-100мг активного інгредієнту на кожен 5мл дозу одержували наступним шляхом:

Рецептура 4: Суспензії

| Інгредієнт                   | кількість (мг/5мл) |
|------------------------------|--------------------|
| Активний інгредієнт          | 0,25-100мг         |
| Натрію карбоксиметилцелюлоза | 50мг               |
| Сироп                        | 1,25мг             |
| Розчин бензойної кислоти     | 0,10мл             |
| Ароматизатор                 | q.v.               |
| Барвник                      | q.v.               |
| Очищена вода до              | 5мл                |

Активний інгредієнт пропускали крізь сито №45 меш і змішували з натрію карбоксиметилцелюлозою і сиропом до одержання однорідної пасту. Розчин бензойної кислоти, ароматизатор і барвник розводили деякою кількістю води і додавали при перемішуванні. Потім додавали достатню кількість води до одержання потрібного об'єму.

Одержані аерозольні розчини вміщували слідуєчи інгредієнти:

Рецептура 5: Аерозоль

| Інгредієнт                     | Кількість (вагових %) |
|--------------------------------|-----------------------|
| Активний інгредієнт            | 0,25                  |
| Етанол                         | 25,75                 |
| Пропелант 22 (Хлордифторметан) | 70,00                 |

Активний інгредієнт змішували з етанолом і до суміші додавали порцію пропеланту 22, охолодженого до 30°C і поміщали в придатну посудину. Бажану кількість тоді поміщали в стальний контейнер і розводили достатньою кількістю пропеланту. Заряджений контейнер споряджали клапаном.

Супозиторії одержували наступним чином:

Рецептура 6: Супозиторії

| Інгредієнт                        | Кількість (мг/супозиторії) |
|-----------------------------------|----------------------------|
| Активний інгредієнт               | 250                        |
| Гліцериди насичених жирних кислот | 2000                       |

Активний інгредієнт пропускали крізь сито №60 меш і суспендували при нагріванні згліцериди насичених жирних кислот, використовуючи мінімальну температуру. Суміш виливали в супозиторні формочки вмістом 2г і залишали охолоджуватись.

Внутрішньовенну рецептуру одержували наступним чином:

Рецептура 7: Внутрішньовенний розчин

| Інгредієнт                                  | Кількість |
|---|-----------|
| Активний інгредієнт розчинений в 1% етанолі | 20мг      |
| Емульсія Інтраліпід <sup>™</sup>            | 1000мл    |

Розчин згаданих вище інгредієнтів вводиться внутрішньовенно пацієнтові із швидкістю приблизно 1мл на хвилину.

М'які желатинові капсули одержували використовуючи наступні компоненти:

Рецептура 8: М'які желатинові капсули з масляним наповненням

| Інгредієнт                       | Кількість (мг/капсулу) |
|----------------------------------|------------------------|
| Активний інгредієнт              | 10-500                 |
| Оливкова олія або масло Мігліол™ | 500-1000               |

Описаний вище активний інгредієнт також можна комбінувати з терапевтичними агентами.

Основні експериментальні методики

ЯМР спектри знімали на спектрометрах Varian XL-300 (Varian Co., Palo Alto, California), Bruker AM-300 (Bruker Co., Billerica, MACA.) або Varian Unity 400 при кімнатній температурі. Хімічні зсуви виражали в мільйонних частках відносно залишків залишкового розчинника, як внутрішнього стандарту. Вигляд піків позначали наступним чином: с, синглет; д, дублет; дд, дублет дублетів; т, триплет; к, кватрет; м, мультиплет; шс, широкий синглет; 2с, два синглети. Мас-спектр за умов хімічної іонізації при атмосферному тиску (ХІАТ) за методом переважаючого позитивного і негативного іону знімали на Fisons Platform II Spectrometer (Fisons Instruments Manchester U.K.). Мас-спектр з хімічною іонізацією знімали на приладі Hewlett-Packard 5989 (Hewlett-Packard Co., Palo Alto, Calif.) (іонізація аміаком, МСБІ). Де описується інтенсивність хлор або бром-вмісних іонів, спостерігалась очікуване співвідношення інтенсивності (приблизно 3:1 для  $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ -вмісних іонів і 1:1 для  $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ -вмісних іонів) і давались інтенсивності тільки іонів з меншою масою. Оптичне обертання визначали на поляриметрі Perkin-Elmer 241 (Perkin-Elmer Instruments, Norwalk, Conn.) використовуючи D смугу натрію ( $\lambda=589\text{nm}$ ) при вказаній температурі і приводились наступним чином  $[\alpha]_D^{\text{тем}}$  концентрація (с=г/100мл), і розчинник.

Колонкову хроматографію проводили або на Baker Silica Gel (40мкм) (J.T.Baker, Phillipsburg, N.J.), або на Silica Gel 50 (EM Sciences, Gibbstown, N.J.) в скляних колонках або в Flash 40 (Biotage, Dyrar Corp. Charlottesville, Va.) колонках при низькому тиску азоту. Радіальну хроматографію проводили використовуючи Хроматотрон (модель 7924Т, Harrison Research, Palo Alto, Calif.). Якщо не вказано інше, реагенти використовували в тому вигляді як одержували з комерційних джерел. Диметилформамід, 2-пропанол, тетрагідрофуран, толуол і дихлорметан, що використовувались як розчинники реакції, були безводними і одержувались від Aldrich Chemical Company (Milwaukee, Wis.). Мікроаналіз проводили, використовуючи Schwarzkopf Microanalytical Laboratory, Woodside, N.Y. Терміни "концентрували" і "упарювали" стосуються видалення розчинника при тиску ртуті 5-200мм на роторному випаровувачі при температурі бані менше ніж 45°C. Реакції, що проводяться при "0-20°C" або "0-25°C", проводили спочатку при охолодженні колби в ізольованій льодяній бані, які потім залишали нагріватись до кімнатної температури. Абревіатури "хв" і "г" означають "хвилини" і "годин" відповідно. Абревіатура "кт" означає "кімнатна температура." Використовують інші абревіатури, які будуть зрозумілі середньому спеціалісту в цій галузі, такі як: "N<sub>2</sub>" означає азот; "CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>" озна-

чає дихлорметан; "ТГФ" означає тетрагідрофуран; "NaHCO<sub>3</sub>" означає бікарбонат натрію.

Приготування 1

3-(3-Метоксифеніл)-1Н-піперидин

Метод А:

3-(3-Метоксифеніл)піридин

3-броманізол (17,4г, 93,03ммоль) розчиняли в 650мл тетрагідрофурану і 210мл води в 2л круглодонній колбі спорядженій магнітною мішалкою. Додавали діетил-(3-піридил)боран (15,73г, 106,99ммоль), карбонат натрію (44,4г, 418,64ммоль) і дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію (II)  $\delta$  9,8г, 13,95ммоль) і суміш нагрівали при температурі кипіння протягом 4г, потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш розводили 300мл води і екстрагували діетиловим етером (2×300мл). Екстракти об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Одержане масло очищали за допомогою флеш хроматографії (1:1 етилацетат/гексани). Фракції продукту концентрували при пониженому тиску одержуючи 17,75г (99%) бажаної сполуки як біло-жовте масло.

МС(ХІАТ) 186,1 (М+Н)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,85 (д, 1Н), 8,60 (д, 1Н), 7,92 (дд, 1Н), 7,39 (м, 2Н), 7,13 (дд, 1Н), 7,08 (т, 1Н), 6,94 (дд, 1Н), 3,85 (с, 3Н).

3-(3-Метоксифеніл)-1Н-піперидин

3-(3-метоксифеніл)піридин (17,75г, 95,4ммоль) розчиняли в 200мл метанолу. Додавали 30мл 12N HCl і 1,8г оксиду платини (II) і суспензію ідрували при 55 псі протягом 6г. Реакційну суміш фільтрували кризь целіт і фільтрувальний шар промивали 200мл метанолу. Фільтрат концентрували при пониженому тиску. Одержану суспензію переносили в 200мл води і робили основною 5N водним гідроксидом натрію і екстрагували етилацетатом (3×300мл). Екстракти об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Одержану тверду речовину переносили в 200мл діетилового етеру. Безводний хлорид водню барботували в ефірний розчин одержуючи білий осад, що збирали фільтруванням. Білу тверду речовину перекристалізували з гарячого етанол/діетиловий етер одержуючи 10,22г (47%) бажаної сполуки як білу тверду речовину.

РХ-МС 192,4 (М+Н)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9,86 (шс, 1Н), 9,61 (шс, 1Н), 7,21 (м, 1Н), 6,79 (т, 2Н), 6,73 (с, 1Н), 3,79 (с, 3Н), 3,55 (д, 3Н), 3,21 (т, 1Н), 2,88 (м, 2Н), 2,08 (м, 3Н), 1,63 (м, 1Н).

Метод Б:

3-(3-Метоксифеніл)піридин

3-бромпіридин (37,49г, 237,2ммоль) і 3-метоксифенілборну кислоту (36,06г, 237,3ммоль) розчиняли в 300мл диметоксигетану в 1л круглодонній колбі спорядженій магнітною мішалкою. Додавали карбонат натрію (50,3г, 474,6ммоль) як розчин в 200мл води. Додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (6,85г, 5,93ммоль) і суміш нагрівали при температурі кипіння протягом 4г потім охолоджували до кімнатної температури і розводили 400мл води. Суміш екстрагували діети-

ловим етером (2×300мл). Органічні фази об'єднували і екстрагували 1N HCl (2×300мл). Кислотні екстракти об'єднували і робили основними 5N водним гідроксидом натрію. Цей основний шар екстрагували діетиловим етером (2×500мл) і екстракти об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи 43,89г (99%) бажаної сполуки як блідо-жовте масло.

МС(ХІАТ) 186,1 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,85 (д, 1H), 8,60 (д, 1H), 7,92 (дд, 1H), 7,39 (м, 2H), 7,13 (дд, 1H), 7,08 (т, 1H), 6,94 (дд, 1H), 3,85 (с, 3H).

3-(3-Метоксифеніл)-1H-піперидин

У 2л колбу для гідрування завантажували 4,4г оксиду платини (II) і промивали азотом. Додавали 3-(3-метоксифеніл)піридин (43,89г, 235,47ммоль) як розчин в 500мл оцтової кислоти. Суспензію гідрували при 45 псі протягом 6г. Каталізатор фільтрували крізь целіт і фільтрувальний шар промивали 200мл оцтової кислоти. Фільтрат концентрували при пониженому тиску. Одержане масло переносили в 500мл води і робили основним 5N водним гідроксидом натрію. Цей основний шар екстрагували діетиловим етером (2×500мл) і екстракти об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Одержану тверду речовину переносили в 200мл діетилового етеру. Безводний хлорид водню барботували в ефірний розчин одержуючи білий осад, що збирали фільтруванням. Білу тверду речовину перекристалізували з гарячого етанол/діетиловий етер, одержуючи 22,50г (58%) бажаної сполуки як білу тверду речовину.

PX-МС 192,4 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,86 (шс, 1H), 9,61 (шс, 1H), 7,21 (м, 1H), 6,79 (т, 2H), 6,73 (с, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,55 (д, 3H), 3,21 (т, 1H), 2,88 (м, 2H), 2,08 (м, 3H), 1,63 (м, 1H).

Приготування 2

Одержання 2-метил-2-(3-піперидин-3-ілфенокси)пропіонової кислоти алкілових естерів

Метод В: Одержання 2-метил-2-(3-піперидин-3-ілфенокси)пропіонової кислоти бензилового етеру

3-Гідроксифеніл-1H-піперидин

3-метоксифеніл-1H-піперидин (Методи А і Б; 22,50г, 98,8ммоль) повільно розчиняли в бромводневій кислоті (100мл) і одержану суміш нагрівали при 140°C протягом 4г. Після охолодження до кімнатної температури, бромводневу кислоту і воду відганяли і одержане коричневе масло азеотропували толуолом (3×100мл) і сушили при високому вакуумі протягом 18г. Одержану жовто-коричневу тверду речовину використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

МС(ХІАТ) 178,1 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,80 (шс, 1H), 8,51 (шс, 1H), 7,10 (т, 1H), 6,65 (т, 2H), 6,63 (с, 1H), 3,26 (д, 2H), 3,00-2,80 (м, 3H), 2,48 (шс, 2H), 1,77-1,59 (м, 2H).

3-(3-Гідроксифеніл)піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

3-гідроксифеніл-1H-піперидин (15,85г, 61,39ммоль) розчиняли в 140мл 2:1 тетрагідрофу-

ран/вода. Додавали бікарбонат натрію (5,16г, 61,39ммоль) і ди-т-бутилдикарбонат (13,40г, 61,39ммоль) і реакцію нагрівали при температурі кипіння протягом 4г потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш розводили 300мл води і екстрагували етилацетатом (3×250мл). Екстракти об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Одержане жовте масло використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

PX-МС 276,3 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,16 (т, 1H), 6,77 (д, 1H), 6,71 (д, 1H), 6,69 (дд, 1H), 4,15 (т, 2H), 2,72 (т, 2H), 2,62 (т, 1H), 1,98 (м, 1H), 1,76 (м, 1H), 1,58 (м, 1H), 1,47 (с, 9H).

3-[3-(1-Карбокси-1-

метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

3-(3-Гідроксифеніл)піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (17,03г, 61,39ммоль) розчиняли в 420мл ацетону в 3-горлій 1л круглодонній колбі, спорядженій механічною мішалкою. Додавали гідрат 1,1,1-трихлор-2-метил-2-пропанолу (21,80г, 122,78ммоль) і розчин охолоджували до 0°C. До розчину при 0°C протягом 4г чотирма порціями додавали твердий гідроксид натрію (19,65г, 491,12ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури між додаваннями і потім охолоджували. Після завершення додавання, реакційну суміш залишали перемішуватись при кімнатній температурі протягом 24г і потім концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок переносили у воду (500мл), підкислювали 6N водною хлорводневою кислотою, перемішували 10хв і потім екстрагували етилацетатом (3×300мл). Об'єднані органічні розчини промивали насиченим водним хлоридом натрію, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи 3-[3-(1-карбокси-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер як коричневе масло, яке використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

PX-МС 362,4 (M+H)<sup>+</sup>.

3-[3-(1-Бензилоксикарбоніл-1-

метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутил естер

Карбонат цезію (24,00г, 73,67ммоль) і бензил бромід (8,03мл, 67,53ммоль) додавали послідовно до розчину 3-[3-(1-Карбокси-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (22,31г, 61,39ммоль) і диметилформаміду (100мл) при кімнатній температурі. Одержану суміш нагрівали до 60°C, перемішували 1,5г, охолоджували до кімнатної температури і розводили водою (600мл). Водний розчин екстрагували діетиловим етером (2×300мл). Органічні екстракти об'єднували і промивали насиченим водним хлоридом натрію, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували, і концентрували при пониженому тиску. Одержане масло очищали за допомогою флеш колонкової хроматографії (7:1гексани/етилацетат) одержуючи

3-[3-(1-Бензилоксикарбоніл-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер як блідо-жовте масло.

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,30 (м, 3H), 7,23 (м, 2H), 7,09 (т, 1H), 6,83 (д, 1H), 6,70 (д, 1H), 6,59 (дд, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,14 (д, 2H), 2,65 (м, 2H), 2,54 (м, 1H), 1,93 (м, 1H), 1,71 (м, 1H), 1,60 (с, 6H), 1,46 (с, 9H).

2-Метил-2-(3-піперидин-3-ілфенокси)пропіонової кислоти бензиловий естер

3-[3-(1-Бензилоксикарбоніл-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер розчиняли в 125мл 20% трифтороцтова кислота/метиленхлорид і перемішували протягом 20 хвилин. Реакційну суміш упарювали при пониженому тиску. Одержане масло переносили в 400мл води, робили основним 5N водним гідроксидом натрію і екстрагували етилацетатом (3×300мл). Екстракти об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи 11,72г (54% 3 стадії) 2-метил-2-(3-піперидин-3-ілфенокси)пропіонової кислоти бензилового естеру як блідо-жовте масло.

PX-MC 354,4 (M+H) $^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,29 (м, 3H), 7,23 (м, 2H), 7,08 (т, 1H), 6,81 (д, 1H), 6,69 (д, 1H), 6,58 (дд, 1H), 5,19 (с, 2H), 3,11 (м, 2H), 2,61 (м, 3H), 1,93 (м, 1H), 1,75 (м, 1H), 1,61 (с, 6H), 1,57 (м, 1H).

Метод Г: Одержання L-тарtratної солі 2-метил-2-(3-піперидин-3-ілфенокси)пропіонової кислоти етилового естеру

3-(3-Гідроксифеніл)піридин

3-бромфенол (49,42г, 285,66ммоль) і діетил-(3-піридил)боран (40,00г, 272,05ммоль) розчиняли в 945мл 4:2:1 суміші ТГФ/Н<sub>2</sub>О/етанол в 2л круглодонній колбі спорядженій магнітною мішалкою. Додавали карбонат натрію (57,7г, 544,11ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (3,14г, 2,72ммоль) і суміш нагрівали при температурі кипіння протягом 2г потім охолоджували до кімнатної температури і перемішували ще 18г. Суміш розводили 400мл води і екстрагували етилацетатом (3×500мл). Органічні фази об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували до об'єму 1л. Органічний розчин розводили 500мл води і робили основним 12N HCl. Шари розділяли і органічну фазу екстрагували водою (2×300мл). Кислотні екстракти об'єднували і робили основними 5N водним гідроксидом натрію. Цей основний шар екстрагували діетиловим етером (3×500мл) і екстракти об'єднували, промивали 500мл розсолу, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи 40,91г (88%) 3-(3-гідроксифеніл)піридину як блідо-жовте масло, яке кристалізувалось при стоянні.

PX-MC 172,1 (M+H) $^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,74 (д, 1H), 8,49 (дд, 1H), 8,04 (дд, 1H), 7,49 (дт, 1H), 7,30 (т, 1H), 7,09 (дд, 1H), 7,04 (т, 1H), 6,84 (дд, 1H).

2-Метил-2-(3-піридин-3-ілфенокси)пропіонової кислоти етиловий естер

До розчину 3-(3-гідроксифеніл)піридину (40,91г, 0,239ммоль) в 500мл диметилформаміду

додавали карбонат калію (148,62г, 1,075ммоль) і етил-2-бромізобутират (157,8мл, 1,075 ммоль). Суміш кип'ятили із зворотнім холодильником під N<sub>2</sub> при перемішуванні протягом 18г і охолоджували до кімнатної температури. Одержану коричневу суспензію розводили 1л води і екстрагували діетиловим етером (3×500мл). Органічні фази об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували до об'єму 1л. Органічний розчин розводили 1л води і робили кислим 6N HCl. Шари розділяли і органічну фазу екстрагували 500мл води. Кислотні екстракти об'єднували і робили основними 5N водним гідроксидом натрію. Цей основний шар екстрагували діетиловим етером (4×500мл) і екстракти об'єднували, промивали 500мл розсолу, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску, одержуючи неочищений 2-метил-2-(3-піридин-3-ілфенокси)пропіонової кислоти етиловий естер як блідо-жовте масло, яке використовували на наступній стадії без подальшого очищення.

PX-MC 286,4 (M+H) $^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,82 (шс, 1H), 8,59 (д, 1H), 7,89 (д, 1H), 7,40 (м, 1H), 7,35 (т, 1H), 7,21 (д, 1H), 7,10 (т, 1H), 6,86 (дд, 1H), 4,24 (к, 2H), 1,64 (с, 6H), 1,25 (т, 3H).

L-тарtratна сіль 2-Метил-2-(3-піперидин-3-ілфенокси)пропіонової кислоти етилового естеру

У 2л колбу для гідрування завантажували 5,0г оксиду платини (II) і промивали азотом. Додавали неочищений 2-метил-2-(3-піридин-3-ілфенокси)пропіонової кислоти етиловий естер (приблизно 68,20г, 238,96ммоль), як розчин в 800мл оцтової кислоти. Суспензію гідрували при 45 псі протягом 18г. Каталізатор фільтрували кризь целіт і фільтрувальний шар промивали 200мл оцтової кислоти. Фільтрат концентрували при пониженому тиску. Одержане масло переносили в 500мл води і робили основним 5N водним гідроксидом натрію. Цей основний шар екстрагували діетиловим етером (3×500мл) і екстракти об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Одержану тверду речовину переносили в 500мл діетилового етеру. До ефірного розчину додавали L-(+)-винну кислоту і залишали перемішуватись при кімнатній температурі протягом 48г, одержуючи білий осад, який збирали фільтруванням. Білу тверду речовину перекристалізували з гарячого етанолу (1,5л) одержуючи 78,0г (74%, 2 стадії) бажаної сполуки як білу тверду речовину.

PX-MC 292,4 (M+H) $^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,21 (т, 1H), 6,89 (д, 1H), 6,71 (с, 1H), 6,63 (дд, 1H), 4,15 (к, 2H), 3,90 (с, 2H), 3,25 (д, 2H), 2,90 (м, 3H), 1,84 (д, 2H), 1,73 (д, 1H), 1,64 (т, 1H), 1,51 (с, 6H), 1,15(т, 3H).

Метод Д: Одержання (3S)-2-метил-2-(3-піперидин-3-ілфенокси)пропіонової кислоти метилового естеру

3-Піридин-3-ілфенол

Суміш діетил(3-піридил)борану (11,80г, 80,0ммоль), 3-бромфенолу (16,60г, 96,0ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,92г, 0,80ммоль) і Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (17,0г, 160,0ммоль) в толуол/вода/етанол (160/80/40мл) промивали азотом протягом 5хв і потім нагрівали



при температурі кипіння під азотом протягом 2г. Після видалення розчинника, водний залишок розділяли між етилацетат/розсіл (400/250мл). Відокремлений органічний шар промивали розсоллом, фільтрували і концентрували. Твердий залишок переносили в 130мл 3М HCl, перемішували протягом 15хв, розводили розсоллом (150мл) і екстрагували етилацетатом (2×250мл). Відокремлений водний шар охолоджували на бані лід/вода, доводили до pH 10 твердим NaOH і Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і екстрагували етилацетатом (2×300мл). Органічний екстракт сушили над сульфатом натрію і концентрували одержуючи 12,60г (92%) 3-піридин-3-ілфенолу як світло-жовту тверду речовину: <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,99 (м, 1H), 7,08 (м, 1H), 7,22 (м, 1H), 7,36 (м, 1H), 7,43 (м, 1H), 8,00 (дд, 1H), 8,60 (д, 1H), 9,00 (с, 1H); МС m/z (відносна інтенсивність) 171 (M<sup>+</sup>, 100), 142 (17), 115 (21).

2-Метил-2-(3-піридин-3-ілфеноксипропіонової кислоти етиловий естер

Суміш 3-піридин-3-ілфенолу (5,14г, 30,0ммоль), етил 2-бромізобутирату (26,3г, 135,0ммоль) і K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (18,7г, 135,0ммоль) в безводному ДМФА (60мл) нагрівали при 95°C під азотом протягом 5г. Після охолодження, додавали розсіл (200мл) і суміш екстрагували етилацетатом (250мл). Відокремлений органічний шар промивали розсоллом, фільтрували і концентрували. Масляний залишок переносили в 80мл 3 М HCl, перемішували протягом 15хв, розводили розсоллом (100мл) і екстрагували етилацетатом (2×150мл). Відокремлений водний шар охолоджували на бані лід/вода, доводили до pH 10 твердим Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, і екстрагували етилацетатом (2×200мл). Органічний екстракт сушили над сульфатом натрію і концентрували одержуючи 6,70г (78%) 2-метил-2-(3-піридин-3-ілфеноксипропіонової кислоти етиловий естер як світло-коричневе масло: <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,22 (т, 3H), 1,61 (с, 6H), 4,22 (к, 2H), 6,82 (дд, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,20 (дд, 1H), 7,38 (м, 2H), 7,81 (дд, 1H), 8,59 (шс, 1H), 8,80 (шс, 1H); МС m/z (відносна інтенсивність) 285 (M<sup>+</sup>, 11), 212 (22), 171 (100).

2-Метил-2-(3-піперидин-3-ілфеноксипропіонової кислоти метиловий естер

2-метил-2-(3-піридин-3-ілфеноксипропіонової кислоти етиловий естер (6,0г, 21,03ммоль) розчиняли в метанолі (70мл) і після чого додавали 37% HCl (5,3мл) і 10% Pt/C (0,60г). Суміш збовтували при тиску водню 50 псі при 50°C в пляшці Парра протягом 5г, фільтрували крізь шар Целіту і промивали метанолом. ГХ/МС показала завершення гідратування і тільки 50% перетворення метилового естеру. До фільтрату додавали концентровану H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2,0мл) і одержаний розчин кип'ятили під азотом протягом ночі. Після видалення надлишку метанолу, залишок обробляли насиченим Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (150мл) і екстрагували етилацетатом (2×200мл). Органічні екстракти промивали водою, сушили над сульфатом натрію і концентрували одержуючи 4,80г (82%) 2-метил-2-(3-піперидин-3-ілфеноксипропіонової кислоти метилового естеру як жовте масло: <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,59 (с, 6H), 1,78 (ш, 1H), 1,97 (шд, 1H), 2,02 (ш, 2H), 2,61 (м, 3H), 3,06-3,13 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 6,61 (дд, 1H), 6,70 (с,

1H), 6,83 (д, 1H), 7,14 (т, 1H); МС m/z (відносна інтенсивність) 277 (M<sup>+</sup>, 2), 218 (6), 176(100).

Тартратна сіль 2-Метил-2-(3-піперидин-3-ілфеноксипропіонової кислоти метилового естеру

2-Метил-2-(3-піперидин-3-ілфеноксипропіонової кислоти метиловий естер (4,80г, 17,31ммоль) розчиняли в ТГФ (80мл) і після чого додавали L-(+)-винну кислоту (2,86г, 19,04ммоль). Одержану суміш кип'ятили під азотом протягом 3г. Гарячу реакційну суміш фільтрували збирали вакуум фільтруванням тверду речовину, промивали ТГФ і потім сушили, одержуючи 7,13г (96%) тартратної солі 2-метил-2-(3-піперидин-3-ілфеноксипропіонової кислоти метилового естеру як білу тверду речовину: <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ 1,50 (с, 6H), 1,60-1,73 (м, 2H), 1,83 (д, 2H), 2,80-2,94 (м, 3H), 3,24 (д, 2H), 3,67 (с, 3H), 3,87 (с, 2H), 6,60 (д, 1H), 6,69 (с, 1H), 6,89 (д, 1H), 7,21 (т, 1H); МС m/z (відносна інтенсивність) 277 (M<sup>+</sup>, 2), 218 (6), 176 (100).

(3S)-2-Метил-2-(3-піперидин-3-ілфеноксипропіонової кислоти метиловий естер

Тартратну сіль 2-метил-2-(3-піперидин-3-ілфеноксипропіонової кислоти метилового естеру (19,00г) розчиняли в безводний ТГФ/H<sub>2</sub>O (475/22,3мл), що кипить. Розчин залишали повільно охолоджуватись і залишали при кт на 3 дні. Тверду речовину збирали вакуум-фільтруванням і потім сушили одержуючи 8,91г (47%) білої твердої речовини.

8,84г вище згаданої твердої речовини розчиняли в безводний ТГФ/H<sub>2</sub>O (221/13,3мл), що кипить. Розчин залишали повільно охолоджуватись і залишали при кт на 3 дні. Тверду речовину збирали вакуум-фільтруванням і потім сушили одержуючи 5,50г (62%) білої кристалічної речовини з 93,1% ee і загальним виходом 29%.

Розділену тартратну сіль (5,50г) розділяли між насиченим водним карбонат натрію (60мл) і етилацетатом (80мл). Відокремлений водний шар екстрагували етилацетатом (50мл) і об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом натрію. Розчинник видаляли одержуючи 3,54г (99%) (3S)-2-метил-2-(3-піперидин-3-ілфеноксипропіонової кислоти метилового естеру як безбарвне масло: <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,54 (м, 1H), 1,58 (с, 6H), 1,70 (ш, 1H), 1,75 (ш, 1H), 1,95 (ш д, 1H), 2,59 (м, 3H), 3,05-3,12 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 6,60 (дд, 1H), 6,70 (с, 1H), 6,83 (д, 1H), 7,14 (т, 1H); МС m/z (відносна інтенсивність) 277 (M<sup>+</sup>, 2), 218 (6), 176 (100).

Умови ВЕРХ аналізу: Daicel Chiralpak AD, 4,6×250mm; гексани/2-пропанол/діетиламін (95/5/0,2); 1,5мл/хв; 270нм.

Метод Е: Одержання 2-Метил-2-(3-піперидин-3-ілфеноксипропіонової кислоти метилового естеру

2-Метил-2-(3-піридин-3-ілфеноксипропіонової кислоти метиловий естер

Суміш 3-піридин-3-ілфенолу (0,86г, 5,0ммоль), метил 2-бромізобутирату (3,60г, 20,0ммоль) і K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,76г, 20,0ммоль) в безводному ДМФА (10мл) нагрівали при 93°C під азотом протягом 3г. Після охолодження, додавали розсіл (40мл) і суміш екстрагували етилацетатом (50мл). Відокремлений органічний шар промивали розсоллом, фільтрували і концентрували.

трували і концентрували. Масляний залишок переносили в 10мл 3 M HCl, перемішували протягом 10хв, розводили розсолом (10мл) і екстрагували етилацетатом (2×30мл). Відокремлений водний шар охолоджували на бані лід/вода, доводили до рН 10 твердим Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і екстрагували етилацетатом (2×40мл). Органічний екстракт сушили над сульфатом натрію і концентрували одержуючи 1,09г (80%) 2-метил-2-(3-піридин-3-ілфенокси)пропіонової кислоти метиловий естер як жовте масло: <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,62 (с, 6H), 3,79 (с, 3H), 6,82 (дд, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,38 (м, 2H), 7,81 (д, 1H), 8,59 (д, 1H), 8,80 (с, 1H); МС m/z (відносна інтенсивність) 271 (M<sup>+</sup>, 20), 212 (30), 171 (100).

2-Метил-2-(3-піперидин-3-ілфенокси)пропіонової кислоти метиловий естер  
2-Метил-2-(3-піридин-3-ілфенокси)пропіонової кислоти метиловий естер (4,07г, 15,0ммоль) розчиняли в метанолі (40мл) і після чого додавали 37% HCl (3,8мл) і 10% Pt/C (0,41г). Суміш збовтували під тиском водню 50 асі при 50°C в пляшці Парра протягом 2г, фільтрували крізь шар Целіту і промивали метанолом. Після видалення розчинника, залишок обробляли насиченим водним Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100мл) і екстрагували етилацетатом (2×100мл). Органічний екстракт промивали водою, сушили над сульфатом натрію і концентрували одержуючи 3,70г (89%) 2-метил-2-(3-піперидин-3-ілфенокси)пропіонової кислоти метилового естеру як жовте масло: <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,57 (шм, 1H), 1,60 (с, 6H), 1,78 (ш, 1H), 1,86 (ш, 1H), 1,97 (шд, 1H), 2,61 (м, 3H), 3,06-3,13 (м, 2H), 3,76 (с, 3H), 6,61 (дд, 1H), 6,70 (с, 1H), 6,83 (д, 1H), 7,14 (т, 1H); МС m/z (відносна інтенсивність) 277 (M<sup>+</sup>, 2), 218 (6), 176 (100).

Приготування 3

Розділення 2-метил-2-(3-піперидин-3-ілфенокси)пропіонової кислоти алкілових естерів

Метод Д: Розділення 2-метил-2-(3-піридин-3-ілфенокси)пропіонової кислоти метилового естеру

Концентровану сірчану кислоту (25мл) додавали до розчину L-тарtratної солі 2-метил-2-(3-піперидин-3-ілфенокси)пропіонової кислоти етилового естеру (Приготування 2, Метод Г; 110,0г, 249,17ммоль) в 500мл метанолу. Розчин нагрівали при температурі кипіння протягом 18г і залишали охолоджуватись до кімнатної температури. Метанол видаляли при пониженому тиску і одержане масло переносили в 1л води, робили основним 5N водним NaOH і екстрагували етилацетатом (2×500мл). Екстракти об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Одержане масло переносили в 500мл етанолу і додавали L-(+)-винну кислоту (37,4г, 249,17ммоль) і суспензію нагрівали до розчинення всіх твердих речовин. Гарячий розчин залишали охолоджуватись до кімнатної температури і перемішували 18г. Білий осад ((L)-тарtratної солі 2-метил-2-(3-піридин-3-ілфенокси)пропіонової кислоти метилового естеру) збирали фільтруванням. Білу тверду речовину перекристалізували в гарячому ТГФ одержуючи 56,23г частково розділеного продукту (1:3 R/S). Який піддавали другій кристалізації в 5,8% во-

ди/ТГФ (1,52л) одержуючи 27,95г (L)-тарtratної солі (S)-2-метил-2-(3-піридин-3-ілфенокси)пропіонової кислоти метилового естеру (26,2%, 92,2% ee; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>=12,3° (с 0,61, CH<sub>3</sub>OH); ВЕРХ аналіз: chiralpak AD 1,5мл/хв, 5% ізопропанол/гексани в/0,5% діетиламіну, час утримання = 6,15хв (R) і 7,46хв (S)) як білу тверду речовину. Аналогічну методику кристалізації проводили з D-винною кислотою одержуючи (D)-тарtratну сіль (R)-2-метил-2-(3-піридин-3-ілфенокси)пропіонової кислоти метилового естеру.

PX-MC 278,4 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,22 (т, 1H), 6,89 (д, 1H), 6,70 (с, 1H), 6,61 (дд, 1H), 3,84 (с, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,25 (д, 2H), 2,83 (м, 2H), 1,84 (д, 2H), 1,69 (м, 2H), 1,51 (с, 6H).

Метод Е: Розділення 2-метил-2-(3-піперидин-3-ілфенокси)пропіонової кислоти бензилового естеру

До розчину L-(+)-винної кислоти в 2,5% води/2-бутанон (105мл), що кипить, додавали 2-метил-2-(3-піперидин-3-ілфенокси)пропіонової кислоти бензиловий естер (Приготування 2, Метод В; 9,11г, 25,8ммоль) в 2,5% води/2-бутанон (20мл). Одержаний розчин залишали охолоджуватись до кімнатної температури при перемішуванні. Після охолодження суміші, осаджувалась біла тверда речовина. Суспензію залишали перемішуватись при кімнатній температурі протягом 64г. Осад збирали на воронці Бюхнера і промивали 2-бутаном і сушили у вакуумі одержуючи 5,66г (44%) L-(+)-тарtratної солі 2-метил-2-(3-піперидин-3-ілфенокси)пропіонової кислоти бензилового естеру (87,5% ee). Білу тверду речовину суспендували в 2,5% води/2-бутанон (59,5мл) і кип'ятили із зворотнім холодильником. Повільно додавали воду доки молочна суспензія не ставала прозорою. Одержаний розчин залишали охолоджуватись до кімнатної температури при перемішуванні. Після охолодження суміші, осаджувалась біла тверда речовина. Суспензію залишали перемішуватись при кімнатній температурі протягом 64г. Осад збирали на воронці Бюхнера і промивали 2-бутаном і сушили у вакуумі одержуючи 4,86г (37% загалом) L-(+)-тарtratної солі (S)-2-метил-2-(3-піперидин-3-ілфенокси)пропіонової кислоти бензилового естеру (98% ee; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>=11,2° (с 0,86, CH<sub>3</sub>OH); ВЕРХ аналіз: chiralpak AD 1,5мл/хв, 5% ізопропанол/гексани в/0,5% діетиламіну, час утримання = 6,65хв (R) і 8,08хв (S)).

Аналогічно методиці кристалізації з D-винною кислотою одержували (D)-тарtratну сіль (R)-2-метил-2-(3-піперидин-3-ілфенокси)пропіонової кислоти бензилового естеру: (R)-збагачену вільну основу 2-метил-2-(3-піперидин-3-ілфенокси)пропіонової кислоти бензилового естеру одержували з маткового розчину розділення L-(+)-винної кислоти, що давало відокремлений (S) енантіомер розділенням між 0,5M водним NaOH і Et<sub>2</sub>O. Концентрування Et<sub>2</sub>O фази давало оранжеве масло, що мало співвідношення енантіомерів 83:17, R:S за хіральною ВЕРХ.

D-(-)-винну кислоту (3,80г, 25,3ммоль) суспендували в 105мл 2-бутанону, що містить 2,5% води, потім суспензію нагрівали до кипіння одержуючи

прозорий розчин. (R)-збагачений 2-метил-2-(3-піперидин-3-ілфенокси)пропіонової кислоти бензиловий естер (9,10г, 25,7ммоль) розчиняли в 15мл 2-бутанону, що містить 2,5% води і потім додавали до розчину D-(-)-винної кислоти, що кипить. Реакційний розчин перемішували при температурі кипіння протягом 15 хвилин, потім повільно охолоджували до кімнатної температури і перемішували протягом 16г. Одержаний білий осад збирали фільтруванням і промивали 2-бутаномом після чого сушили у вакуумі одержуючи (D)-тарtratну сіль (R)-2-метил-2-(3-піперидин-3-ілфенокси)пропіонової кислоти бензинового естеру (9,64г, 89%, 93% e.e.) як білу тверду речовину.

PX-МС 354,4 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,31 (м, 3H), 7,15 (м, 2H), 6,88 (д, 1H), 6,69 (с, 1H), 6,57 (дд, 1H), 5,16 (с, 1H), 3,85 (с, 1H), 3,22 (д, 1H), 2,87 (к, 1H), 2,81 (м, 2H), 1,80 (т, 2H), 1,71 (м, 1H), 1,58 (м, 1H), 1,52(с, 6H).

Приклад 1

2-(3-{1-[(4-Ізопропілфеніл)ацетил]піперидин-3-іл}фенокси)-2-метилпропіонової кислоти бензиловий естер

До розчину 2-метил-2-(3-піперидин-3-ілфенокси)пропіонової кислоти бензинового естеру (Приготування 2, Метод В; 0,54г, 1,52ммоль) в 5мл метиленхлориду додавали 4-ізопропілфенілоцтову кислоту (0,33г, 1,83ммоль) і гідрохлорид і-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (0,58г, 3,04ммоль) і залишали перемішуватись протягом 18г при кімнатній температурі. Реакцію концентрували при пониженому тиску і одержане масло флеш хроматографували 30% етилацетат/гексани одержуючи 0,696г (89%) 2-(3-{1-[(4-Ізопропілфеніл)ацетил]піперидин-3-іл}фенокси)-2-метилпропіонової кислоти бензинового естеру як прозоре масло.

PX-МС 514,6 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ротамерна суміш: 1,25(д, 6H), 1,52(м, 2H), 1,59(с, 6H), 1,75(м, 1H), 1,86(м, 1H), 2,13(м, 1H), 2,47(м, 1H), 2,82(т, 1H), 2,91(м, 1H), 3,71(м, 3H), 4,72(д, 1H), 5,18(с, 2H), 6,42(д, 0,5H), 6,51 (с, 0,5H), 6,58(т, 1H), 6,71 (с, 0,5H), 6,83(м, 0,5H), 7,06(м, 1H), 7,18(м, 3H), 7,21 (м, 2H), 7,29(м, 3H).

2-(3-{1-[(4-Ізопропілфеніл)ацетил]піперидин-3-іл}фенокси)-2-метилпропіонова кислота

10% Паладій на вугіллі (50мг, 10ваг.%) додавали до розчину 2-(3-{1-[(4-ізопропілфеніл)ацетил]піперидин-3-іл}фенокси)-2-метилпропіонової кислоти бензинового естеру (494мг, 0,96ммоль) в метанолі (15мл) і одержану суміш гідрували при атмосферному тиску протягом 3г. Реакційну суміш фільтрували крізь шар целіту і шар целіту добре промивали етилацетатом. Об'єднані фільтрати концентрували при пониженому тиску одержуючи 319мг (78%) 2-(3-{1-[(4-Ізопропілфеніл)ацетил]піперидин-3-іл}фенокси)-2-метилпропіонової кислоти як прозоре масло.

PX-МС 424,5 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,18(м, 6H), 1,33(с, 6H), 1,70(м, 3H), 2,08(т, 1H), 2,37(т, 1H), 2,55(м, 1H), 2,84 (м, 1H) 2,90(к, 1H), 3,65(м, 2H),

3,78(д, 1H), 3,95(д, 1H), 4,42(дд, 1H), 6,32(д, 1H), 6,49(с, 1H), 6,63(м, 2H), 6,98(дт, 1H), 7,14(м, 3H).

Приклади 1-1-1-64 одержували з аналогічних вихідних матеріалів використовуючи методи аналогічні тим, що описані в Прикладі 1.

Приклад 1-1

2-(3-{1-[(3-Метоксифеніл)ацетил]піперидин-3-іл}фенокси)-2-метилпропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ Ротамерна суміш: 1,31(м, 0,5H), 1,42(м, 0,5H), 1,55(с, 6H), 1,62(м, 0,5H), 1,76(д, 0,5H), 1,92(дд, 0,5H), 2,18(т, 0,5H), 2,51 (т, 0,5H), 2,60(д, 0,5H), 2,89(т, 0,5H), 2,95(т, 0,5H), 3,76(м, 5H), 4,62(м, 1H), 6,52(с, 0,5H), 6,62(д, 0,5H), 6,78(м, 4H), 7,21 (т, 1H), 7,19(м, 1H).

XIAT-МС(M+1=412,3).

Приклад 1-2

2-(3-{1-[(4-Метоксифеніл)ацетил]піперидин-3-іл}фенокси)-2-метилпропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ Ротамерна суміш: 1,24(м, 1H), 1,45(м, 1H), 1,55(с, 6H), 1,63(м, 0,5H), 1,71(м, 0,5H), 1,83(д, 0,5H), 1,95(д, 0,5H), 2,04(т, 0,5H), 2,56(м, 1H), 2,89(м, 1H), 3,63(м, 2H), 3,68(с, 1H), 3,76(с, 2H), 4,61 (дд, 1H), 6,45(с, 0,5H), 6,63(д, 0,5H), 6,75(т, 1H), 6,86(м, 3H), 7,13(м, 3H).

XIAT-МС(M+1=412,3).

Приклад 1-3

2-(3-{1-[(4-Фторфеніл)ацетил]піперидин-3-іл}фенокси)-2-метилпропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ Ротамерна суміш: 1,21 (м, 1H), 1,47(м, 1H), 1,55(с, 6H), 1,72(м, 1H), 1,93(т, 1H), 2,12(т, 0,5H), 1,52(т, 0,5H), 1,59(м, 1H), 2,96(м, 1H), 3,65(д, 1H), 3,71 (с, 1H), 3,82(д, 1H), 4,61 (м, 1H), 6,60(с, 0,5H), 6,63(д, 0,5H), 6,74(т, 1H), 6,77(с, 0,5H), 6,85(д, 0,5H), 6,98(м, 2H), 7,18(м, 3H).

XIAT-МС(M+1=400,2).

Приклад 1-4

2-(3-{1-[(4-Гідроксифеніл)ацетил]піперидин-3-іл}фенокси)-2-метилпропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,56(с, 6H), 1,69(т, 1H), 1,90(м, 1H), 2,51 (т, 1H), 2,61 (м, 1H), 2,93(м, 1H), 3,62(к, 1H), 3,67(с, 1H), 3,81 (дд, 1H), 4,62(дд, 1H), 6,32(с, 1H), 6,76(м, 4H), 7,02(м, 2H), 7,13(м, 1H).

XIAT-МС(M+1=398,2).

Приклад 1-5

2-(3-{1-[(4-Ізопропілбензоіл)піперидин-3-іл}фенокси)-2-метилпропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,23(д, 6H, 5,4Гц), 1,57(с, 6H), 1,70(д, 2H), 2,06(д, 2H), 2,89(шм, 4H), 3,51 (шм, 3H), 3,85(шс, 1H), 4,74(шс, 1H), 6,83(шм, 4H), 7,25(шм, 2H), 7,32(шм, 2H).

XIAT-МС(M+1=410,3).

Приклад 1-6

2-(3-{1-[(2,4-Диметоксифеніл)ацетил]піперидин-3-іл}фенокси)-2-метилпропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,55(т, 6H), 1,70(м, 1H), 1,86(м, 1H), 2,61 (м, 2H), 2,92(м, 2H), 3,43(д, 1H), 3,64(дд, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,83(с, 3H), 4,66(м, 2H), 6,46(д, 1H), 6,49 (дд, 1H), 6,68(м, 1H), 6,78(д, 1H), 6,91 (д, 1H), 7,17(м, 3H).

XIAT-МС(M+1=442,3).

Приклад 1-7

2-Метил-2-(3-{1-[(4-трифторметилфеніл)ацетил]піперидин-3-іл}фенокси)пропіонова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,55(с, 6H), 1,72(м, 1H), 1,94(т, 1H), 2,25(т, 1H), 2,61 (м, 2H), 2,98(м, 2H), 3,78(м, 4H), 4,64(м, 2H), 6,61 (м, 1H), 6,76(д, 1H), 6,87(д, 1H), 7,15(к, 1H), 7,36(д, 2H), 7,57(д, 2H).

ХІАТ-МС( $M+1=450,2$ ).

Приклад 1-8

2-(3-{1-[3-(3-

Метоксифеніл)пропіоніл]піперидин-3-іл}фенокси)-2-метилпропіонова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,47 (м, 1H), 1,59 (м, 6H), 1,79 (м, 1H), 2,00(т, 1H), 2,40(т, 1H), 2,60(м, 2H), 2,95(м, 2H), 3,77(д, 3H, 9,1Гц), 4,64(д, 2H), 6,78(м, 4H), 6,90(д, 1H), 7,19(м, 3H).

ХІАТ-МС( $M+1=426,3$ ).

Приклад 1-9

2-Метил-2-{3-[1-(піридин-2-

ілацетил]піперидин-3-іл}фенокси}пропіонова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,67(дд, 6H), 1,78(м, 2H), 2,09(д, 1H), 2,80(м, 1H), 2,87(т, 1H), 3,79(т, 1H), 2,91(д, 1H), 4,16(д, 1H), 4,22(д, 1H), 6,77(дд, 2H), 6,96(с, 1H), 7,18(м, 1H), 7,26(м, 1H), 7,49(д, 1H), 7,72(дд, 1H), 8,54(д, 1H).

ХІАТ-МС( $M+1=383,2$ ).

Приклад 1-10

2-Метил-2-{3-[1-(піридин-3-

ілацетил]піперидин-3-іл}фенокси}пропіонова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,57(д, 6H), 1,69(м, 2H), 1,84(д, 2H), 2,50(дт, 1H), 3,00(т, 1H), 3,56(д, 1H), 3,80(д, 1H), 3,93(д, 1H), 4,63(д, 1H), 6,49(с, 1H), 6,82(м, 2H), 7,21 (м, 1H), 7,43(дд, 1H), 8,04(д, 1H), 8,51 (д, 1H), 8,57(д, 1H).

ХІАТ-МС( $M+1=383,2$ ).

Приклад 1-11

2-Метил-2-{3-[1-(піридин-4-

ілацетил]піперидин-3-іл}фенокси}пропіонова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,55(д, 6H), 1,80(м, 2H), 2,03(д, 1H), 2,66(т, 1H), 2,78(т, 1H), 3,24(т, 1H), 4,03(т, 1H), 4,19(к, 1H), 4,52(т, 1H), 6,76(м, 1H), 6,83(д, 1H), 6,93(дд, 1H), 7,20(к, 1H), 7,99(дд, 2H), 8,79(д, 2H).

РХ-МС( $M+1=383,5$ ).

Приклад 1-12

2-[3-(1-Циклогексилацетилпіперидин-3-іл)фенокси]-2-метилпропіонова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,00(м, 3H), 1,26(м, 4H), 1,54(с, 6H), 1,77(м, 7H), 1,99(д, 1H), 2,28(м, 2H), 2,61 (м, 2H), 3,14(к, 1H), 3,96(дд, 1H), 4,58(м, 1H), 6,78(д, 2H), 6,82(с, 1H), 7,12(к, 1H).

РХ-МС( $M+1=388,5$ ).

Приклад 1-13

(S)-2-(3-{1-[(4-

Ізопропілфеніл)ацетил]піперидин-3-іл}фенокси)-2-метилпропіонова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  1,18(м, 6H), 1,33(с, 6H), 1,70(м, 3H), 2,08(т, 1H), 2,37(т, 1H), 2,55(м, 1H), 2,84 (м, 1H) 2,90(к, 1H), 3,65(м, 2H), 3,78(д, 1H), 3,95(д, 1H), 4,42(дд, 1H), 6,32(д, 1H), 6,49(с, 1H), 6,63(м, 2H), 6,98(дт, 1H), 7,14(м, 3H).

РХ-МС( $M+1=424,4$ ).

$[\alpha]_D^{25}=-79,6^\circ$  (с 2,03,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

Приклад 1-14

(R)-2-(3-{1-[(4-

Ізопропілфеніл)ацетил]піперидин-3-іл}фенокси)-2-метилпропіонова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  1,18(м, 6H), 1,33(с, 6H), 1,70(м, 3H), 2,08(т, 1H), 2,37(т, 1H), 2,55(м, 1H), 2,84 (м, 1H) 2,90(к, 1H), 3,65(м, 2H), 3,78(д, 1H), 3,95(д, 1H), 4,42(дд, 1H), 6,32(д, 1H), 6,49(с, 1H), 6,63(м, 2H), 6,98(дт, 1H), 7,14(м, 3H).

РХ-МС( $M+1=424,4$ ).

$[\alpha]_D^{25}=82,2^\circ$  (с 2,17,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

Приклад 1-15

2-[3-(1-Ізобутирилпіперидин-3-іл)фенокси]-2-метилпропіонова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,10(м, 6H), 1,24(с, 1H), 1,60(м, 6H), 1,81 (м, 1H), 2,02(м, 1H), 2,58(м, 2H), 2,81 (м, 1H), 3,02(м, 1H), 3,95(м, 1H), 4,68(м, 1H), 6,79(д, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,90(д, 1H), 7,19(м, 1H).

ХІАТ-МС( $M+1=334,2$ ).

Приклад 1-16

2-Метил-2-[3-(1-фенілацетилпіперидин-3-іл)фенокси]пропіонова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,56(м, 6H), 1,84 (м, 1H), 1,91 (м, 1H), 2,16(т, 1H), 2,56(м, 2H), 2,91 (м, 2H), 3,77(м, 4H), 4,68(м, 2H), 6,57(с, 1H), 6,77(м, 2H), 6,87(д, 1H), 7,13(м, 1H), 7,24(м, 3H), 7,31 (м, 2H).

ХІАТ-МС ( $M+1=382,2$ ).

Приклад 1-17

2-Метил-2-{3-[1-(3-фенілпропіоніл)піперидин-3-іл]фенокси}пропіонова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,41 (м, 1H), 1,61 (с, 6H) 1,75(м, 1H), 1,97(м, 1H), 2,38(м, 1H), 2,61 (м, 4H), 2,93(м, 3H), 3,78(д, 2H, 13,7Гц), 4,67(м, 2H), 6,78(м, 3H), 6,89(д, 1H), 7,22(м, 6H).

ХІАТ-МС( $M+1=396,3$ ).

Приклад 1-18

2-Метил-2-[3-(1-м-толілацетилпіперидин-3-іл)фенокси]пропіонова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,47 (м, 1H), 1,59 (с, 6H), 1,63 (м, 1H), 1,78 (м, 1H), 1,93(дд, 1H), 2,12 (т, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,56 (т, 1H), 2,61 (д, 1H), 2,91 (т, 1H), 2,96 (т, 1H), 3,67 (к, 1H), 3,71 (д, 1H), 3,83 (д, 1H), 4,64 (м, 1H), 6,57 (с, 1H), 6,71 (т, 1H), 6,81 (м, 1H), 6,89 (м, 1H), 7,02-7,21 (м, 4H).

ХІАТ-МС ( $M+1=396,3$ ).

Приклад 1-19

2-Метил-2-{3-[1-(піридин-2-карбоніл)піперидин-3-іл]фенокси}пропіонова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,54(м, 6H), 1,73(м, 1H), 1,97(м, 1H), 2,85(м, 2H), 3,12(т, 1H), 3,19 (т, 1H), 3,67(д, 1H), 3,78(д, 1H), 4,46(д, 1H), 4,73(д, 1H), 6,74(д, 1H), 6,80(д, 1H), 6,95(с, 1H), 7,14(т, 1H), 7,21 (т, 1H), 7,42(шм, 1H), 7,62(шм, 1H), 7,86(м, 1H), 8,66(шс, 1H).

ХІАТ-МС( $M+1=369,2$ ).

Приклад 1-20

2-Метил-2-{3-[1-(піридин-3-карбоніл)піперидин-3-іл]фенокси}пропіонова кислота

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,53(с, 6H), 1,78(м, 2H), 2,04(м, 1H), 2,78(м, 1H), 2,90(м, 1H), 3,20(к, 1H), 3,62(м, 2H), 4,66(д, 1H), 6,69(с, 1H), 6,78(м,

1H), 6,87(с, 1H), 6,97(м, 1H), 7,12(м, 1H), 7,22(м, 1H), 7,55(шс, 1H), 7,74(д, 1H), 7,93(шс, 1H).

ХІАТ-МС (M+1=369,2).

Приклад 1-21

2-[3-(1-Бензоілпіперидин-3-іл)фенокси]-2-метилпропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,29(м, 1H), 1,47(с, 3H), 1,53(с, 3H), 1,76(м, 2H), 1,92(м, 1H), 2,02(д, 1H), 2,70(м, 1H), 2,87(к, 1H), 3,11(к, 1H), 3,69(м, 1H), 4,67(м, 1H), 6,60(д, 1H), 6,68(м, 1H), 6,80(дд, 1H), 7,01 (дт, 1H, 7,1гу), 7,42(м, 5H).

ХІАТ-МС (M+1=368,5).

Приклад 1-22

2-(3-{1-[(3-Фторфеніл)ацетил]піперидин-3-іл}фенокси)-2-метилпропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,35 (м, 1H), 1,59(с, 6H), 1,70(т, 1H), 1,93(т, 1H), 2,24(т, 1H), 2,58(м, 2H), 2,97(м, 1H), 3,73(м, 3H), 4,65(м, 1H), 6,63(м, 1H), 6,78(м, 1H), 6,89(м, 4H), 7,16(шс, 1H), 7,28(м, 2H).

ХІАТ-МС (M+1=400,2).

Приклад 1-23

2-(3-{1-[(3-Хлорфеніл)ацетил]піперидин-3-іл}фенокси)-2-метилпропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,58(с, 6H), 1,65(м, 1H), 1,76(м, 1H), 2,00(м, 1H), 2,24(м, 1H), 2,61 (м, 2H), 2,99(м, 1H), 3,72(м, 2H), 3,83(м, 1H), 4,65(м, 1H), 6,64(м, 1H), 6,78(м, 2H), 6,91(д, 1H), 7,16(м, 5H).

ХІАТ-МС (M+1=416,2).

Приклад 1-24

2-(3-{1-[(4-Хлорфеніл)ацетил]піперидин-3-іл}фенокси)-2-метилпропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,37(м, 1H), 1,58(с, 6H), 1,70(м, 1H), 1,99(м, 1H), 2,25(м, 1H), 2,61 (м, 2H), 2,97(м, 1H), 3,70(м, 2H), 3,82(д, 1H), 4,64(м, 1H), 6,60(шс, 1H), 6,67(д, 1H), 6,77(м, 1H), 6,89(д, 1H), 7,17(м, 2H), 7,27(м, 1H).

ХІАТ-МС (M+1=416,2).

Приклад 1-25

2-Метил-2-{3-[1-{(4-трифторметоксифеніл)ацетил]піперидин-3-іл}фенокси)пропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,42(м, 1H), 1,58(с, 6H), 1,74(дт, 1H), 1,95(т, 1H), 2,25(т, 1H), 2,57(м, 2H), 2,98(т, 1H), 3,01 (т, 1H), 3,69(д, 1H), 3,76(с, 1H), 3,82(м, 1H), 4,66(м, 1H), 6,61 (м, 1H), 6,76(м, 2H), 6,86(д, 1H), 7,14(м, 2H), 7,26(м, 1H).

Приклад 1-26

2-Метил-2-{3-[1-(3-піперидин-1-ілпропіоніл)піперидин-3-іл]фенокси}пропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,42(м, 1H), 1,55(с, 3H), 1,62(с, 3H), 1,86(м, 4H), 2,17(д, 1H), 2,21 (м, 2H), 2,68(м, 4H), 2,88(т, 1H), 3,08(м, 1H), 3,25(шс, 2H), 3,42(м, 1H), 3,59(м, 1H), 3,79(м, 2H), 4,42(д, 1H), 6,82(м, 3H), 7,21 (т, 1H).

ХІАТ-МС (M+1=403,3).

Приклад 1-27

2-Метил-2-{3-[1-(3-метилбутирил)піперидин-3-іл]фенокси}пропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,96(д, 6H), 1,58(с, 6H), 1,69(м, 1H), 1,82(м, 1H), 2,08(м, 2H), 2,24(м, 2H), 2,54(м, 4H), 3,03(м, 1H), 3,90(д, 1H), 4,65(д, 1H), 6,80(м, 2H), 6,93(д, 1H), 7,20(м, 1H).

ХІАТ-МС (M+1=348,2).

Приклад 1-28

2-(3-{1-[(4-Етоксифеніл)ацетил]піперидин-3-іл}фенокси)-2-метилпропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ Ротамерна суміш: 1,42(дт, 3H), 1,58(д, 6H), 1,70(м, 1H), 1,92(дд, 1H), 1,97(м, 1H), 2,55(т, 1H), 2,63(м, 1H), 2,95(к, 1H), 3,65(к, 1H), 3,69(с, 1H), 3,84(7,14), 4,04(к, 2H), 4,11(м, 1H), 4,66(дц, 1H), 6,42(с, 1H), 6,67(д, 1H), 6,83(м, 3H), 7,16(м, 3H).

ХІАТ-МС (M+1=426,3).

Приклад 1-29

2-(3-{1-[(2-Метоксифеніл)ацетил]піперидин-3-іл}фенокси)-2-метилпропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ротамерна суміш: 1,55(с, 6H), 1,71(м, 1H), 1,91(дд, 1H), 2,14(7, 0,5H), 2,51(7, 0,5H), 2,59(д, 1H), 2,84(7, 0,5H), 2,95(т, 0,5H), 3,55-3,85(м, 8H), 4,63(м, 1H), 6,57(м, 1H), 6,73(7, 1H), 6,85(м, 3H), 7,19(м, 3H).

ХІАТ-МС (M+1=412,3).

Приклад 1-30

2-Метил-2-{3-(1-о-толілацетилпіперидин-3-іл)фенокси}пропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ротамерна суміш: 1,54(д, 6H), 1,68(м, 1H), 1,96(м, 1H), 2,23(д, 3H), 2,62(м, 1H), 2,91 (дт, 1H), 3,69(м, 3H), 4,66(м, 2H), 6,54(с, 0,5H), 6,59(д, 0,5H), 6,74(дд, 1H), 6,81 (с, 0,5H), 6,89(д, 0,5H), 7,14(м, 5H).

ХІАТ-МС (M+1=396,3).

Приклад 1-31

2-Метил-2-{3-(1-п-толілацетилпіперидин-3-іл)фенокси}пропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,57(с, 6H), 1,93(м, 1H), 2,19(м, 1H), 2,33(с, 3H), 2,60(шм, 2H), 3,72(м, 4H), 3,86(шм, 1H), 4,66(шм, 1H), 6,56(м, 1H), 6,64(м, 1H), 6,78(м, 3H), 6,95(м, 1H), 7,16(м, 3H).

ХІАТ-МС (M+1=396,3).

Приклад 1-32

2-(3-{1-[(3,5-Диметоксифеніл)ацетил]піперидин-3-іл}фенокси)-2-метилпропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ Ротамерна суміш: 1,51 (с, 6H), 1,71(м, 1H), 1,89(м, 1H), 2,13(7, 1H), 2,50(м, 1H), 2,89(м, 2H), 3,23(м, 3H), 3,61 (м, 2H), 3,71 (д, 6H), 3,82(д, 1H), 4,59(д, 1H), 6,31 (м, 2H), 6,52(м, 1H), 6,68(м, 2H), 6,79(д, 1H), 6,98(д, 0,5H), 7,08(дт, 2H).

ХІАТ-МС (M+1=442,3).

Приклад 1-33

2-Метил-2-{3-[1-(3-триформетилфеніл)ацетил]піперидин-3-іл}фенокси}пропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,55(с, 6H), 1,65(д, 1H), 1,79(м, 1H), 1,97(м, 1H), 2,27(шм, 1H), 2,62(шс, 2H), 3,02(шм, 1H), 3,81 (шм, 4H), 4,65(шс, 2H), 6,63(с, 1H), 6,77(м, 2H), 6,91 (ШС, 1H), 7,17(м, 2H), 7,48(м, 4H).

ХІАТ-МС (M+1=450,3).

Приклад 1-34

2-(3-{1-[(3,5-Біс-триформетилфеніл)ацетил]піперидин-3-іл}фенокси)-2-метилпропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,58(с, 6H), 1,69(к, 1H), 1,85(д, 1H), 2,03(м, 1H), 2,42(м, 1H), 2,67(м, 1H), 3,11(м, 1H), 3,83(м, 4H), 4,64(м, 2H), 6,76(м,

3H), 6,93(шм, 1H), 7,20(к, 1H), 7,71(с,2H),7,79(с, 1H).

XIAT-МС(M+1=518,3).

Приклад 1-35

2-Метил-2-(3-{1-[(3-трифторметокси)пропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,33(м, 1H), 1,51(м, 1H), 1,61 (с, 6H), 1,75(м, 1H), 1,96(т, 1H), 2,26(т, 1H), 2,57(м, 1H), 2,97(дт, 1H), 3,73(м, 4H), 4,68(м, 1H), 6,61 (м, 1H), 6,77(м, 1H), 6,87(м, 1H), 6,97(д, 0,5H), 7,16(м, 4H), 7,37(м, 1H).

PX-МС(M+1=466,4).

Приклад 1-36

2-Метил-2-(3-{1-[3-(3-трифторметокси)пропіоніл]піперидин-3-іл}фенокси)пропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,62(с, 6H), 1,78(д, 1H), 2,01 (д, 1H), 2,62(м, 4H), 2,97(м, 3H), 3,79(д, 1H), 4,65(м, 1H), 6,79(м, 2H), 6,89(д, 1H), 7,06(м, 2H), 7,16(м, 2H), 7,29(м, 2H).

PX-МС(M+1=480,4).

Приклад 1-37

2-Метил-2-{3-[1-(піперидин-1-ілацетил)піперидин-3-іл]фенокси}пропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ротамерна суміш: 1,25(м, 1H), 1,42(м, 1H), 1,50(с, 6H), 1,72(м, 3H), 1,90(д, 1H), 2,63 (м, 1H), 2,71 (м, 1H), 2,93(шс, 1H), 3,09(м, 1H), 3,40(м, 1H), 3,63(т, 1H), 4,34(м, 3H), 6,63(м, 1H), 6,73(с, 0,5H), 6,81 (с, 0,5H), 6,89(дд, 1H, 7,9гц), 7,21 (м, 1H), 9,37(шс, 1H), 13,02(шс, 1H).

PX-МС(M+1=389,5).

Приклад 1-38

2-Метил-2-{3-[1-(морфолін-4-ілацетил)піперидин-3-іл]фенокси}пропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ротамерна суміш: 1,50(с, 6H), 1,68(м, 1H), 1,77(м, 1H), 1,90(м, 1H), 2,71 (дт, 1H), 3,11(м, 3H), 3,42(м, 1H), 3,62(т, 1H), 3,78(м, 1H), 3,92(м, 1H), 4,39(дд, 2H), 6,64(м, 1H), 6,73(с, 0,5H), 6,82(с, 0,5H), 6,86(дд, 1H), 7,21 (м, 1H), 10,20(с, 1H).

PX-МС(M+1=391,5).

Приклад 1-39

2-Метил-2-{3-[1-(піперазин-1-ілацетил)піперидин-3-іл]фенокси}пропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ротамерна суміш: 1,50(с, 6H), 1,71(м, 2H), 1,89(м, 1H), 2,69(м, 2H), 3,10(т, 1H), 4,68(м, 2H), 6,64(с, 1H), 6,72(с, 0,5H), 6,81 (с, 0,5H), 6,89(дд, 1H), 7,20(м, 1H), 9,97(шс, 1H).

PX-МС(M+1=390,0).

Приклад 1-40

2-(3-{1-[(1H-Бензоімідазол-2-іл)ацетил]піперидин-3-іл}фенокси)-2-метилпропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ротамерна суміш: 1,50(д, 6H), 1,74(м, 2H), 1,91 (м, 1H), 2,71 (м, 1H), 3,21 (м, 2H), 3,97(дд, 1H), 4,45(м, 3H), 6,65(д, 1H), 6,72(с, 0,5H), 6,84(с, 0,5H), 6,89(дд, 1H), 7,21 (к, 1H), 7,50(м, 2H), 7,78(м, 2H).

PX-МС(M+1=422,5).

Приклад 1-41

2-{3-[1-(Бензо[1,3]діоксол-5-ілацетил)піперидин-3-іл]фенокси}-2-метилпропіонової кислоти

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,59(с, 6H), 1,75(м, 1H), 1,94(м, 1H), 2,27(м, 1H), 2,58(м, 2H), 2,98(м, 2H), 3,63(д, 1H), 3,68(с, 1H), 3,87(д, 1H), 4,66(т, 1H), 5,96(д, 2H), 6,60(с, 1H), 6,69(м, 3H), 6,77(м, 1H), 6,92(д, 1H), 7,19(т, 1H).

PX-МС(M+1=426,4).

Приклад 1-42

2-(3-{1-[(2-Гідроксифеніл)ацетил]піперидин-3-іл}фенокси)-2-метилпропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,55(м, 1H), 1,59(с, 3H), 1,64(с, 3H), 1,69(м, 1H), 1,80(дд, 1H), 2,00(т, 1H), 2,57(т, 1H), 2,61 (м, 1H), 3,15(к, 1H), 3,76(д, 2H), 4,18(м, 1H), 4,65(м, 1H), 6,90(м, 5H), 6,98(м, 2H), 7,04(д, 1H), 7,19(т, 1H).

PX-МС(M+1=398,4).

Приклад 1-43

2-(3-{1-[(4-трет-Бутилфеніл)ацетил]піперидин-3-іл}фенокси)-2-метилпропіонової кислоти

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ Ротамерна суміш: 1,32(д, 9H), 1,54 (д, 6H), 1,69(т, 1H), 1,81 (т, 1H), 1,92(д, 0,5H), 2,06(т, 0,5H), 2,61 (м, 1H), 2,97(т, 0,5H), 3,07(т, 0,5H), 3,71 (анк, 1H), 3,79(с, 1H), 3,89(д, 0,5H), 4,02(д, 0,5H), 4,60(дд, 1H), 6,48(д, 0,5H), 6,52(с, 0,5H), 6,69(дд, 0,5H), 6,75(дд, 0,5H), 6,71 (с, 0,5H), 7,12(т, 0,5H) 7,19(м, 2H), 7,38(м, 1,5H).

PX-МС(M+1=438,5).

Приклад 1-44

2-(3-{1-[(4-Етилфеніл)ацетил]піперидин-3-іл}фенокси)-2-метилпропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,23(т, 3H), 1,62(с, 6H), 1,74(м, 1H), 1,92(м, 1H), 2,63(к, 2H), 3,87(м, 2H), 6,59(шм, 1H), 6,77(д, 1H), 7,15(с, 4H).

PX-МС(M+1=410,5).

Приклад 1-45

2-{3-[1-(4-Ізобутилбензоїл)піперидин-3-іл]фенокси}-2-метилпропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,89(д, 6H), 1,57(с, 6H), 1,71(м, 1H), 1,85(м, 2H), 2,07(м, 1H), 2,48(д, 2H), 2,78(шм, 1H), 2,89(шм, 2H), 6,77(м, 2H), 6,88(м, 1H), 7,17(м, 3H), 7,32(д, 2H).

PX-МС(M+1=424,4).

Приклад 1-46

2-(3-{1-[(4-Ізобутилфеніл)ацетил]піперидин-3-іл}фенокси)-2-метилпропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,89(д, 6H), 1,58(с, 6H), 1,85(м, 1H), 1,91(м, 1H), 2,45(д, 2H), 2,61 (м, 1H), 3,75(м, 2H), 3,88(м, 1H), 4,66(м, 2H), 6,60 (м, 1H), 6,76(д, 1H), 7,14(м, 6H).

PX-МС(M+1=438,4).

Приклад 1-47

2-Метил-2-(3-{1-[4-(2,2,2-трифтор-1-гідрокси-1-трифторметилетил)бензоїл]піперидин-3-іл}фенокси)пропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,48(шс, 1H), 1,57(м, 6H), 1,75(м, 2H), 2,09(м, 1H), 2,80(м, 1H), 3,72(м, 1H), 4,75(шс, 1H), 6,61 (м, 1H), 6,84(м, 3H), 7,39(м, 2H), 7,73(м, 2H).

PX-МС(M+1=534,4).

Приклад 1-48

(S)-2-(3-{1-[(4-трет-Бутилфеніл)ацетил]піперидин-3-іл}фенокси)-2-метилпропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ Ротамерна суміш: 1,32(д, 9H), 1,54 (д, 6H), 1,69(т, 1H), 1,81(т, 1H), 1,92(д, 0,5H), 2,06(т, 0,5H), 2,61 (м, 1H), 2,97(т, 0,5H), 3,07(т, 0,5H), 3,71 (анк, 1H), 3,79(с, 1H), 3,89(д, 0,5H), 4,02(д, 0,5H), 4,60(дд, 1H), 6,48(д, 0,5H), 6,52(с, 0,5H), 6,69(дд, 0,5H), 6,75(дд, 0,5H), 6,71 (с, 0,5H), 7,12(т, 0,5H) 7,19(м, 2H), 7,38(м, 1,5H).

PX-МС(M+1=438,5).

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>=-66,9°(с 1,12, CH<sub>3</sub>OH).

Приклад 1-49

(S)-2-Метил-2-(3-{1-[(4-трифторметоксифеніл)ацетил]піперидин-3-іл}фенокси)пропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,42(м, 1H), 1,58(с, 6H), 1,74(дт, 1H), 1,95(т, 1H), 2,25(т, 1H), 2,57(м, 2H), 2,98(т, 1H), 3,01 (т, 1H), 3,69(д, 1H), 3,76(с, 1H), 3,82(м, 1H), 4,66(м, 1H), 6,61 (м, 1H), 6,76(м, 2H), 6,86(д, 1H), 7,14(м, 2H), 7,26(м, 1H).

XIAT-МС(M+1=466,2).

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>=-65,7° (с 0,60, CH<sub>3</sub>OH).

Приклад 1-50

(R)-2-Метил-2-(3-{1-[(4-трифторметоксифеніл)ацетил]піперидин-3-іл}фенокси)пропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,42(м, 1H), 1,58(с, 6H), 1,74(дт, 1H), 1,95(т, 1H), 2,25(т, 1H), 2,57(м, 2H), 2,98(т, 1H), 3,01 (т, 1H), 3,69(д, 1H), 3,76(с, 1H), 3,82(м, 1H), 4,66(м, 1H), 6,61 (м, 1H), 6,76(м, 2H), 6,86(д, 1H), 7,14(м, 2H), 7,26(м, 1H).

XIAT-МС(M+1=466,2).

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>=64,2°(с1,16, CH<sub>3</sub>OH).

Приклад 1-51

(R)-2-(3-{1-[(4-трет-Бутилфеніл)ацетил]піперидин-3-іл}фенокси)-2-метилпропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ Ротамерна суміш: 1,32(д, 9H), 1,54 (д, 6H), 1,69(т, 1H), 1,81 (т, 1H), 1,92(д, 0,5H), 2,06(т, 0,5H), 2,61 (м, 1H), 2,97(т, 0,5H), 3,07(т, 0,5H), 3,71 (анк, 1H), 3,79(с, 1H), 3,89(д, 0,5H), 4,02(д, 0,5H), 4,60(дд, 1H), 6,48(д, 0,5H), 6,52(с, 0,5H), 6,69(дд, 0,5H), 6,75(дд, 0,5H), 6,71 (с, 0,5H), 7,12(т, 0,5H) 7,19(м, 2H), 7,38(м, 1,5H).

PX-МС(M+1=438,5).

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>=72,6°(с 1,31, CH<sub>3</sub>OH).

Приклад 1-52

(S)-2-(3-{1-[(4-Циклогексилфеніл)ацетил]піперидин-3-іл}фенокси)-2-метилпропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,44(м, 4H), 1,53(с, 6H), 1,67(м, 1H), 1,75(м, 1H), 1,89(м, 6H), 2,04(т, 1H), 2,55(шм, 2H), 2,61 (к, 1H), 3,00(м, 1H), 3,76(анк, 1H), 3,95(дд, 1H), 4,59(дд, 1H), 6,49(д, 0,5H), 6,51 (д, 0,5H), 6,69(дд, 0,5H), 6,74(дц, 0,5H), 6,80(с, 0,5H), 6,89(д, 0,5H), 7,09(т, 0,5H), 7,16(м, 3H), 7,21(м, 1H).

PX-МС(M+1=464,5).

Приклад 1-53

(S)-2-(3-{1-[(4-Метансульфонілфеніл)ацетил]піперидин-3-іл}фенокси)-2-метилпропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,28(м, 1H), 1,49(м, 1H), 1,54(д, 6H), 1,79(м, 2H), 1,98(т, 1H), 2,36(т, 0,5H), 2,51 (т, 0,5H), 2,71 (к, 1H), 3,12(д, 3H), 3,95(м, 3H), 4,59(дд, 1H), 6,61 (с, 0,5H), 6,72(м, 1,5H), 6,81 (с, 0,5H), 6,90(д, 0,5H), 7,16(м, 1H), 7,53(т, 2H), 7,93(т, 2H).

PX-МС(M+1=460,5).

Приклад 1-54

(S)-2-{3-[1-(Біфеніл-4-ілацетил)піперидин-3-іл]фенокси}-2-метилпропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,49(с, 3H), 1,55(с, 3H), 1,65-1,98(м, 3H), 2,14(т, 1H), 2,65(м, 1H), 3,06(м, 1H), 3,86(анк, 2H), 3,97(д, 1H), 4,08(д, 1H), 4,61 (дд, 1H), 6,52(с, 0,5H), 6,61 (д, 0,5H), 6,69(дд, 0,5H), 6,74(дд, 0,5H), 6,81 (с, 0,5H), 6,91 (д, 0,5H), 7,10(т, 0,5H), 7,18(т, 0,5H), 7,34(м, 3H), 7,43(м, 2H), 7,62(м, 4H).

PX-МС(M+1=458,5).

Приклад 1-55

(S)-2-Метил-2-{3-[1-(нафталін-2-ілацетил)піперидин-3-іл]фенокси}пропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ротамерна суміш: 1,54(м, 6H), 1,68(м, 1H), 1,80(м, 1H), 1,91 (м, 1H), 2,02(м, 1H), 2,58(т, 1H), 2,66(м, 1H), 3,07(м, 1H), 3,99(м, 3H), 4,62(дд, 1H), 6,33(д, 0,5H), 6,44(с, 0,5H), 6,66(д, 0,5H), 6,74(д, 0,5H), 6,80(с, 0,5H), 6,90(д, 0,5H), 6,99(т, 0,5H), 7,18(т, 0,5H), 7,9гц), 7,46(м, 3H), 7,73(д, 1H), 7,84(м, 3H).

PX-МС(M+1=432,4).

Приклад 1-56

(S)-2-Метил-2-(3-{1-[(4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}фенокси)пропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,53(с, 6H), 1,68(м, 1H), 1,83(м, 2H), 2,04(м, 1H), 2,48(с, 1H), 2,76(т, 1H), 6,73(м, 1H), 6,80(шм, 1H), 6,91 (шм, 1H), 7,19(т, 1H), 7,78(д, 2H), 7,90(с, 1H), 8,13(д, 2H).

PX-МС(M+1=533,1).

Приклад 1-57

(S)-2-Метил-2-{3-[1-(нафталін-1-ілацетил)піперидин-3-іл]фенокси}пропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ Ротамерна суміш: 1,47(с, 3H), 1,53(с, 3H), 1,84(м, 2H), 1,98(д, 1H), 2,23(т, 1H), 2,70(м, 2H), 3,04(т, 1H), 3,14(т, 1H), 3,90(д, 1H), 4,04(д, 1H), 4,23(анк, 1H), 4,33(д, 1H), 4,63(т, 1H), 6,44(д, 0,5H), 6,49(с, 0,5H), 6,65(дд, 0,5H), 6,75(д, 0,5H), 6,82(с, 0,5H), 6,91 (д, 0,5H), 7,02(т, 0,5H), 7,18(т, 0,5H), 7,37(т, 1H), 7,49(м, 3H), 7,86(м, 2H), 8,02(д, 1H).

PX-МС(M+1=432,2).

Приклад 1-58

(S)-2-Метил-2-(3-{1-[(4-трифторметилфеніл)ацетил]піперидин-3-іл}фенокси)пропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,53(с, 6H), 1,76(м, 2H), 1,93(т, 1H), 2,27(т, 0,5H), 2,59(т, 0,5H), 2,66(к, 1H), 3,10(к, 1H), 3,87(анк, 1H), 3,94(с, 1H), 4,01 (дд, 1H), 4,58(дд, 1H), 6,64(м, 1H), 6,73(дт, 1H), 6,80(д, 0,5H), 6,90(д, 0,5H), 7,9гц), 7,16(дт, 1H), 7,46(т, 2H), 7,64(т, 2H).

PX-МС(M+1=450,2).

Приклад 1-59

2-(4-{1-[(4-Ізопропілфеніл)ацетил]піперидин-3-іл}фенокси)-2-метилпропіонової кислоти  
МС (ХІАТ) 424,3 (М+Н)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ Ротамерна суміш: 7,18 (м, 4Н), 7,11 (д, 1Н), 6,87 (д, 1Н), 6,79 (дд, 2Н), 4,73 (т, 1Н), 3,91 (д, 0,5Н), 2,82 (д, 0,5Н), 3,75 (д, 0,5Н), 3,73 (с, 1Н), 3,66 (д, 0,5Н), 2,89 (м, 2Н), 2,62 (т, 0,5Н), 2,52 (т, 1Н), 2,13 (т, 0,5Н), 1,93 (дд, 1Н), 1,73 (дд, 1Н), 1,56 (д, 6Н), 1,24 (м, 6Н).

Приклад 1-60

2-Метил-2-(4-{1-[(4-трифторметилфеніл)ацетил]піперидин-3-іл}фенокси)пропіонова кислота  
МС (ХІАТ) 450,2 (М+Н)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ Ротамерна суміш: 7,59 (д, 2Н), 7,38 (т, 2Н), 7,12 (д, 1Н), 6,86 (м, 3Н), 4,71 (д, 1Н), 3,82 (м, 3Н), 3,02 (т, 0,5Н), 2,97 (т, 0,5Н), 2,59 (м, 1,5Н), 2,24 (т, 0,5Н), 1,97 (дд, 1Н), 1,78 (дд, 1Н), 1,64 (м, 1Н), 1,57 (д, 6Н), 1,18 (м, 1Н).

Приклад 1-61

2-(4-{1-(4-Ізопропілбензоїл)піперидин-3-іл}фенокси)-2-метилпропіонова кислота  
МС (ХІАТ) 410,3 (М+Н)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ Ротамерна суміш: 7,34 (м, 4Н), 7,19 (д, 1Н), 7,03 (д, 1Н), 6,87 (м, 1Н), 6,76 (д, 1Н), 4,63 (т, 1Н), 3,78 (дд, 1Н), 3,22 (к, 1Н), 2,92 (м, 1Н), 2,84 (т, 1Н), 2,74 (м, 1Н), 2,03 (д, 1Н), 1,91 (м, 0,5Н), 1,78 (м, 1,5Н), 1,53 (д, 6Н), 1,27 (д, 6Н).

Приклад 1-62

2-Метил-2-(4-{1-(піридин-2-ілацетил)піперидин-3-іл}фенокси)пропіонова кислота  
МС (ХІАТ) 383,3 (М+Н)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ Ротамерна суміш: 8,48 (д, 1Н), 7,80 (т, 1Н), 7,38 (д, 1Н), 7,32 (к, 1Н), 7,14 (д, 1Н), 7,01 (д, 1Н), 6,83 (дд, 1Н), 4,58 (дд, 1Н), 4,03 (дд, 1Н), 3,98 (м, 1Н), 3,12 (т, 0,5Н), 3,09 (т, 0,5Н), 2,67 (к, 1Н), 2,59 (т, 0,5Н), 2,41 (т, 0,5Н), 1,96 (т, 1Н), 1,78 (м, 3Н), 1,52 (д, 6Н).

Приклад 1-63

2-(4-{1-[3-(4-ізопропілфеніл)пропіоніл]піперидин-3-іл}фенокси)-2-метилпропіонова кислота  
МС (РХ-МС) 438,5 (М+Н)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,15 (м, 5Н), 7,06 (д, 1Н), 6,89 (д, 1Н), 4,73 (д, 1Н), 3,82 (т, 1Н), 2,93 (м, 4Н), 2,62 (м, 2Н), 2,51 (к, 1Н), 2,43 (т, 1Н), 1,98 (т, 1Н), 1,77 (т, 1Н), 1,63 (т, 1Н), 1,58 (с, 6Н), 1,40 (м, 1Н), 1,22 (т, 6Н).

Приклад 1-64 одержували, використовуючи методи аналогічні тим, що описані в Прикладі 1, використовуючи прийнятний алкілгалоалкілкарбоксилат з Приготування 2, Метод Г.

Приклад 1-64

(3-{1-[(4-Ізопропілфеніл)ацетил]піперидин-3-іл}фенокси)оцтова кислота

<sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,75 (шм, 1Н), 7,16 (м, 4Н), 6,74 (м, 2Н), 6,51 (д, 1Н), 4,72 (шм, 1Н), 4,63 (с, 2Н), 3,86 (м, 1Н), 3,80 (с, 1Н), 3,73 (м, 1Н), 3,00 (м, 1Н), 2,90 (шм, 1Н), 2,64 (м, 2Н), 2,17 (шм, 1Н), 1,94 (м, 1Н), 1,82 (д, 1Н), 1,65 (к, 1Н), 1,24 (д, 6Н).

РХ-МС(М+1 =396,4).

Приклад 2

2-(3-{1-[(4-Ізопропілфенокси)ацетил]піперидин-3-іл}фенокси)-2-метилпропіонової кислоти

До розчину 4-ізопропілфенолу (1,007г, 7,39ммоль) в 15мл диметилформаміду додавали карбонат калію (2,04г, 14,79ммоль) і етилбромацетат (1,23мл, 11,09ммоль). Реакцію перемішували протягом 48г при кімнатній температурі. Суміш розводили 500мл води і екстрагували діетиловим етером (2×200мл). Органічні екстракти об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Одержане масло флеш хроматографували 10% етилацетат/гексани одержуючи 1,61г (98%) етил-(4-ізопропілфенокси)ацетат як прозоре масло.

МС (ХІАТ) 223,3 (М+Н)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,14 (д, 2Н), 6,84 (д, 2Н), 4,59 (с, 2Н), 4,27 (к, 2Н), 2,86 (м, 1Н), 1,30 (т, 3Н), 1,21 (д, 6Н).

Суміш етил-(4-ізопропілфенокси)ацетату (1,61г, 7,24ммоль) і 2N NaOH (вод) (10,9мл) в 20мл метанолу перемішували при кімнатній температурі протягом 3г і концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок переносили у воду (100мл), підкислювали 1N водною хлорводневою кислотою і екстрагували етилацетатом (2×100мл). Органічні екстракти об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи 1,32г (94%) 4-ізопропілфеноксоцтової кислоти як білу тверду речовину.

МС (ХІАТ) 195,3 (М+Н)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,17 (д, 2Н), 6,86 (д, 2Н), 4,66 (с, 2Н), 2,87 (м, 1Н), 1,22 (д, 6Н).

До розчину 2-метил-2-(3-піперидин-3-ілфенокси)пропіонової кислоти бензилового естеру (Приготування 2, Метод В; 30мг, 0,085ммоль) в 1мл метилхлориду додавали 4-ізопропілфеноксоцтову кислоту (33мг, 0,17ммоль) і гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (33мг, 0,17ммоль) і залишали перемішуватись протягом 18г при кімнатній температурі. Реакцію концентрували при пониженому тиску і одержане масло флеш хроматографували 30% етилацетат/гексани одержуючи 35мг (78%) 2-(3-{1-[(4-Ізопропілфенокси)ацетил]піперидин-3-іл}фенокси)-2-метилпропіонової кислоти бензилового естеру як прозоре масло.

РХ-МС 530,6 (М+Н)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,24 (м, 5Н), 7,14 (м, 3Н), 6,89 (м, 2Н), 6,83 (м, 1Н), 6,71 (с, 1Н), 6,61 (д, 1Н), 5,19 (с, 2Н), 4,64 (м, 3Н), 4,07 (д, 1Н), 3,04 (т, 1Н), 2,97 (м, 1Н), 2,89 (м, 1Н), 2,47 (м, 2Н), 1,95 (м, 1Н), 1,82 (м, 1Н), 1,61, (с, 6Н), 1,21 (д, 6Н).

10% Паладій на вугіллі (4мг, 10ваг. %) додавали до розчину 2-(3-{1-[(4-Ізопропілфенокси)ацетил]піперидин-3-іл}фенокси)-2-метилпропіонової кислоти бензилового естеру (35мг, 0,066ммоль) в метанолі (2мл) і одержану суміш гідрували при атмосферному тиску протягом 3г. Реакційну суміш фільтрували крізь шар целіту і шар целіту добре промивали етилацетатом. Об'єднані фільтрати концентрували при пониженому тиску одержуючи 29мг (99%) 2-(3-{1-[(4-



Ізопропілфенокси)ацетил]піперидин-3-іл}фенокси)-2-метилпропіонової кислоти як прозоре масло.

PX-МС 440,5 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,19 (т, 1H), 7,14 (т, 2H), 6,87 (м, 3H), 6,81 (м, 2H), 4,66 (м, 3H), 4,04 (дд, 1H), 3,05 (м, 1H), 2,85 (м, 1H), 2,65 (м, 2H), 2,02 (т, 1H), 1,82 (т, 1H), 1,65 (м, 1H), 1,59, (с,6H), 1,21 (д,6H).

Приклади 2-1-2-11 одержували з аналогічних вихідних матеріалів використовуючи методи аналогічні тим, що описані в Прикладі 2.

Приклад 2-1

2-(3-{1-[2-(4-Ізопропілфенокси)-2-метилпропіоніл]піперидин-3-іл}фенокси)-2-метилпропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,22(м, 6H), 1,58(м, 6H), 1,65(м, 6H), 1,85(м, 2H), 2,12(т, 1H), 2,53(м, 2H), 2,87(м, 2H), 2,93(т, 1H), 4,79(м, 3H), 6,60(с, 1H), 6,76(м, 4H), 6,92(д, 1H), 7,08(т,2H), 7,18(м, 1H).

PX-МС (M+1=468,5).

Приклад 2-2

2-Метил-2-(3-{1-[(4-трифторметоксифенокси)ацетил]піперидин-3-іл}фенокси)пропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,55(м, 1H), 1,59(д, 6H), 1,67(м, 1H), 1,83(т, 1H, 13,3Гц), 2,03(т, 1H), 2,67(м, 2H), 3,05(м, 1H), 3,96(дд, 1H), 4,59(д, 1H), 4,61 (т, 1H), 4,70(с, 1H), 6,81 (м, 2H), 6,92(м, 3H), 7,14(м, 2H), 7,20(м, 1H).

PX-МС (M+1=482,4).

Приклад 2-3

(S)-2-(3-{1-[(4-Ізопропілфенокси)ацетил]піперидин-3-іл}фенокси)-2-метилпропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,22(м, 6H), 1,59(с, 6H), 1,67(м, 1H), 1,80(т, 1H), 2,02(т, 1H), 2,65(м, 2H), 2,85(6, 1H), 3,03(дт, 1H), 4,04(дд, 1H), 4,64(м, 4H), 6,79(м, 1H), 6,89(м, 3H), 7,17(м, 3H).

PX-МС (M+1=440,5).

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>=−73,8°(с 1,97, CH<sub>3</sub>OH.)

Приклад 2-4

(R)-2-(3-{1-[(4-Ізопропілфенокси)ацетил]піперидин-3-іл}фенокси)-2-метилпропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,22(м, 6H), 1,59(с, 6H), 1,67(м, 1H), 1,80(т, 1H), 2,02(т, 1H), 2,65(м, 2H), 2,85(6, 1H), 3,03(дт, 1H), 4,04(дд, 1H), 4,64(м, 4H), 6,79(м, 1H), 6,89(м, 3H), 7,17(м, 3H).

PX-МС(M+1=440,5).

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>=74,1°(с 1,95, CH<sub>3</sub>OH).

Приклад 2-5

(S)-2-Метил-2-(3-{1-[(4-трифторметоксифенокси)ацетил]піперидин-3-іл}фенокси)пропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,55(м, 1H), 1,59(д, 6H), 1,67(м, 1H), 1,83(т, 1H), 2,03(т, 1H), 2,67(м, 2H), 3,05(м, 1H), 3,96(дд, 1H), 4,59(д, 1H), 4,61 (т, 1H), 4,70(с, 1H), 6,81 (м, 2H), 6,92(м, 3H), 7,14(м, 2H), 7,20(м, 1H)

PX-МС(M+1=482,4).

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>=−55,0°(с 1,14, CH<sub>3</sub>OH).

Приклад 2-6

(R)-2-Метил-2-(3-{1-[(4-трифторметоксифенокси)ацетил]піперидин-3-іл}фенокси)пропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,55(м, 1H), 1,59(д, 6H), 1,67(м, 1H), 1,83(т, 1H), 2,03(т, 1H), 2,67(м, 2H), 3,05(м, 1H), 3,96(дд, 1H), 4,59(д, 1H), 4,61 (т, 1H), 4,70(с, 1H), 6,81 (м, 2H), 6,92(м, 3H), 7,14(м, 2H), 7,20(м, 1H).

PX-МС(M+1=482,4).

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>=63,9°(с 1,13, CH<sub>3</sub>OH).

Приклад 2-7

2-(3-{1-[(3-Ізопропілфенокси)ацетил]піперидин-3-іл}фенокси)-2-метилпропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,23(дд, 6H), 1,53(с, 6H), 1,78(м, 1H), 1,86(т, 1H), 2,00(м, 1H), 2,59(м, 1H), 2,71 (м, 2H), 2,87(м, 1H), 3,12(к, 1H), 4,06(м, 1H), 4,54(т, 1H), 4,74(м, 2H), 6,75(т, 2H), 6,81 (д, 1H), 6,86(с, 2H), 6,90(д, 1H), 7,19(т, 2H).

PX-МС(M+1=440,5).

Приклад 2-8

2-(3-{1-[(4-трет-Бутилфенокси)ацетил]піперидин-3-іл}фенокси)-2-метилпропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,28(с, 9H), 1,54(с, 6H), 1,79(м, 1H), 1,84(т, 1H), 1,99(м, 1H), 2,61 (т, 1H), 2,72(м, 1H), 3,13(к, 1H), 4,02(д, 1H), 4,53(т, 1H), 4,74(м, 2H), 6,75(д, 1H), 6,82(д, 1H), 6,89(м, 3H), 7,19(т, 1H), 7,32(дд, 2H).

PX-МС(M+1=454,5).

Приклад 2-9

2-Метил-2-[3-(1-м-толілоксиацетил)піперидин-3-іл]фенокси)пропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,52(с, 6H), 1,74(м, 1H), 1,86(т, 1H), 2,00(шм, 1H), 2,31 (д, 3H), 2,61 (т, 1H), 2,71 (м, 1H), 3,13(к, 1H), 4,02(д, 1H), 4,53(т, 1H), 4,75(м, 2H), 6,78(м, 4H), 6,91 (д, 1H), 7,17(м, 2H).

PX-МС(M+1=412,5).

Приклад 2-10

2-Метил-2-(3-{1-[(3-трифторметилфенокси)ацетил]піперидин-3-іл}фенокси)пропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,54(с, 6H), 1,74(м, 1H), 1,87(т, 1H), 2,02(м, 1H), 2,62(т, 1H), 2,74(м, 1H), 3,17(т, 1H), 3,97(д,1H), 4,53(т, 1H), 4,82(м, 2H), 6,75(д, 1H), 6,83(д, 1H), 6,92(т, 1H), 7,22(м, 4H), 7,48(т, 1H).

PX-МС(M+1=466,5).

Приклад 2-11

(S)-2-(3-{1-[(3-Ізопропілфенокси)ацетил]піперидин-3-іл}фенокси)-2-метилпропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,23(дд, 6H), 1,53(т, 6H), 1,78(м, 1H), 1,89(т, 1H), 1,99(м, 1H), 2,59(т, 1H), 2,67(м, 1H), 2,87(м, 1H), 3,13(к, 1H), 4,05(м, 1H), 4,54(т, 1H), 4,76(анк, 1H), 4,85(м, 1H), 6,75(т, 2H), 6,82(д, 1H), 6,85(т, 2H), 6,90(д, 1H), 7,19(дт, 2H).

PX-МС(M+1=440,5).

Приклад 3

2-(3-{1-[3-(4-Ізопропілфеніл)пропіоніл]піперидин-3-іл}фенокси)-2-метилпропіонова кислота

До розчину 2-метил-2-(3-піперидин-3-ілфенокси)пропіонової кислоти бензилового есте-

ру (Приготування 2, Метод В; 99мг, 0,28ммоль) в 2мл метилхлориду додавали 4-ізопропіл-транс-коричну кислоту (59мг, 0,31ммоль) і гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (81мг, 0,42ммоль) і залишали перемішуватись протягом 18г при кімнатній температурі. Реакцію концентрували при пониженому тиску і одержане масло флеш хроматографували 30% етилацетат/гексани одержуючи 89мг (60%) 2-(3-{1-[3-(4-ізопропілфеніл)акрилоїл]піперидин-3-іл}фенокси)-2-метилпропіонової кислоти бензилового естеру як прозоре масло.

PX-MC 530,6 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,67 (д, 2H), 7,45 (д, 2H), 7,31 (м, 3H), 7,19 (м, 4H), 7,11 (т, 1H), 6,84 (м, 2H), 6,71 (с, 1H), 6,61 (дд, 1H), 5,18 (с, 2H), 2,90 (м, 1H), 2,60 (м, 1H), 1,98 (м, 1H), 1,83 (м, 1H), 1,61, (с, 6H), 1,24 (д, 6H).

10% Паладій на вугіллі (10мг, 10ваг.%) додавали до розчину 2-(3-{1-[3-(4-ізопропілфеніл)акрилоїл]піперидин-3-іл}фенокси)-2-метилпропіонової кислоти бензилового естеру (89мг, 0,17ммоль) в метанолі (2мл) і одержану суміш гідрували при атмосферному тиску протягом 3г. Реакційну суміш фільтрували крізь шар целіту і шар целіту добре промивали етилацетат. Об'єднані фільтрати концентрували при пониженому тиску одержуючи 73мг (99%) 2-(3-{1-[3-(4-ізопропілфеніл)пропіоніл]піперидин-3-іл}фенокси)-2-метилпропіонової кислоти як прозоре масло.

MC (XIAT) 438,3 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,13 (м, 5H), 6,90 (д, 1H), 6,79 (м, 2H), 4,66 (м, 1H), 3,78 (м, 1H), 3,05 (м, 1H), 2,91 (м, 3H), 2,62 (м, 3H), 2,37 (м, 1H), 1,96 (т, 1H), 1,75 (м, 1H), 1,59, (с, 6H), 1,21 (д, 6H).

Приклади 3-1 і 3-2 одержували з аналогічних вихідних матеріалів використовуючи методи аналогічні тим, що описані в Прикладі 3.

Приклад 3-1

2-Метил-2-(3-{1-[3-(4-трифторметилфеніл)пропіоніл]піперидин-3-іл}фенокси)пропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,47(м, 1H), 1,58(с, 6H), 1,79(д, 1H), 2,00(шс, 1H), 2,47 (м, 1H), 2,64(м, 3H), 3,02(шс, 3H), 3,79(д, 1H), 4,64(шс, 1H), 6,79(м, 2H), 6,89(м, 1H), 7,19(т, 1H), 7,32(шс, 2H), 7,53(шс, 2H).

PX-MC(M+1=464,5).

Приклад 3-2

2-Метил-2-(3-{1-[3-(4-трифторметоксифеніл)пропіоніл]піперидин-3-іл}фенокси)пропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,53(м, 1H), 1,60(м, 6H), 1,64(м, 1H), 1,77(м, 1H), 2,00(м, 1H), 2,45(т, 1H), 2,61 (м, 4H), 2,97(м, 4H), 3,79(д, 1H), 4,64(м, 1H), 6,81 (м, 3H), 6,93(дд, 1H), 7,13(т, 2H), 7,21 (м, 2H).

PX-MC(M+1=480,4).

Приклад 4

3-[3-(1-Карбокси-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти 4-ізопропілфенілового естер

До розчину 4-ізопропілфенолу (1,54г, 11,32ммоль) в 10мл толуолу додавали 1,1'-карбонілдіімідазол (1,84г, 11,32ммоль). Цей роз-

чин перемішували 18г при кімнатній температурі. Додавали 2-метил-2-(3-піперидин-3-ілфенокси)пропіонової кислоти бензиловий естер (Приготування 2, Метод В; 2,0г, 5,66ммоль) в 5мл толуолу і одержаний розчин перемішували 18г при кімнатній температурі. Реакцію розводили водою (200мл), підкислювали 1N водною хлорводневою кислотою і екстрагували діетиловим етером (2×150мл). Органічні екстракти об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Одержане масло флеш хроматографували 10% етилацетат/гексани одержуючи 1,76г (60%) бажаного 3-[3-(1-бензилоксикарбоніл-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти 4-ізопропілфенілового естера як прозоре масло.

PX-MC 516,5 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,29 (м, 3H), 7,21 (м, 4H), 7,11 (т, 1H), 7,03 (д, 2H), 6,86 (д, 2H), 6,74 (с, 1H), 6,62 (дд, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,32 (шд, 2H), 2,90 (м, 1H), 2,68 (м, 1H), 2,01 (м, 1H), 1,81 (м, 1H), 1,62, (с, 6H), 1,23 (д, 6H).

10% Паладій на вугіллі (180мг, 10ваг.%) додавали до розчину 3-[3-(1-Бензилоксикарбоніл-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти 4-ізопропілфенілового естеру (1,76г, 3,41ммоль) в метанолі (15мл) і одержану суміш гідрували при атмосферному тиску протягом 3г. Реакційну суміш фільтрували крізь шар целіту і шар целіту добре промивали етилацетатом. Об'єднані фільтрати концентрували при пониженому тиску одержуючи 1,26г (87%): 3-[3-(1-Карбокси-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти 4-ізопропілфенілового естеру як прозоре масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,17(д, 6H), 1,33(с, 6H), 1,59(шм, 1H), 1,63(т, 1H), 1,74(д, 1H), 1,89(м, 1H), 2,64(м, 1H), 2,87(м, 2H), 3,01 (м, 1H), 4,02(м, 1H), 4,11(дд, 1H), 6,68(м, 3H), 7,02(м, 3H), 7,21 (д, 2H).

PX-MC (M+1=426,5).

Приклади 4-1-4-4 одержували з аналогічних вихідних матеріалів використовуючи методи аналогічні тим, що описані в Прикладі 4.

Приклад 4-1

3-[3-(1-Карбокси-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти 3-ізопропілфенілового естер

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,24 (д, 6H), 1,52 (с, 6H), 1,73 (м, 2H), 1,84 (д, 1H), 2,03 (д, 1H), 2,73 (шм, 2H), 2,91 (м, 2H), 3,09 (к, 1H), 4,18 (д, 1H), 4,31 (т, 1H), 6,77 (дд, 1H), 6,85 (шс, 2H), 6,90 (д, 1H), 6,96 (с, 1H), 7,09 (д, 1H), 7,14 (т, 1H), 7,27 (т, 1H).

PX-MC (M+1=426,2).

Приклад 4-2

3-[3-(1-Карбокси-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти 4-трет-бутилфенілового естер

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,34(с, 9H), 1,59(с, 6H), 1,67(м, 2H), 1,84(м, 1H), 2,06(м, 1H), 2,78(м, 1H), 2,91 (шм, 1H), 2,98 (ш м, 1H), 4,32(шм, 1H), 6,81 (дд, 1H), 6,86(с, 1H), 7,01 (м, 3H), 7,23(м, 1H), 7,36(д, 1H).

PX-MC (M+1=440,5).

## Приклад 4-3

(R)-3-[3-(1-Карбокси-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти 4-ізопропілбензіловий естер

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMCO}_{\text{d6}}$ )  $\delta$  1,17(д, 6H), 1,33(с, 6H), 1,59(шм, 1H), 1,63(т, 1H), 1,74(д, 1H), 1,89(м, 1H), 2,64(м, 1H), 2,87(м, 2H), 3,01 (м, 1H), 4,02(м, 1H), 4,11 (дд, 1H), 6,68(м, 3H), 7,02(м, 3H), 7,21 (д, 2H).

$\text{PX-MS}(\text{M}+1=426,5)$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}=68,1^\circ$  (с 0,83,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

## Приклад 4-4

(S)-3-[3-(1-Карбокси-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти 4-ізопропілбензіловий естер

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMCO}_{\text{d6}}$ )  $\delta$  1,17(д, 6H), 1,33(с, 6H), 1,59(шм, 1H), 1,63(т, 1H), 1,74(д, 1H), 1,89(м, 1H), 2,64(м, 1H), 2,87(м, 2H), 3,01 (м, 1H), 4,02(м, 1H), 4,11(дд, 1H), 6,68(м, 3H), 7,02(м, 3H), 7,21 (д, 2H).

$\text{PX-MS}(\text{M}+1=426,5)$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}=-77,4^\circ$  (с 0,92,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

## Приклад 5

3-[3-(1-карбокси-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти 4-ізопропілбензіловий естер

До розчину 4-ізопропілбензілового спирту (0,86г, 5,75ммоль) в 10мл толуолу додавали 1,1'-карбонілдіімідазол (0,87г, 5,40ммоль). Цей розчин перемішували 18г при кімнатній температурі. Додавали

2-метил-2-(3-піперидин-3-ілфенокси)пропіонової кислоти бензіловий естер (Приготування 2, Метод В; 1,27г, 3,59ммоль) в 5мл толуолу і одержаний розчин перемішували 18г при кімнатній температурі. Реакцію розводили водою (200мл), підкислювали 1N водною хлорводневою кислотою і екстрагували діетиловим етером (2×150мл). Органічні екстракти об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Одержане масло флеш хроматографували 10% етилацетат/гексани одержуючи 1,07г (56%) бажаний 3-[3-(1-Бензилоксикарбоніл-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти 4-ізопропілбензіловий естер як прозоре масло.

$\text{PX-MS } 547,4 (\text{M}+\text{H}_2\text{O})^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,32-7,20 (м, 9H), 7,09 (т, 1H), 6,82 (д, 2H), 6,69 (с, 1H), 6,60 (дд, 1H), 5,18 (с, 2H), 5,11 (анк, 2H), 4,22 (ш с, 2H), 2,90 (м, 1H), 2,74 (м, 2H), 2,57 (м, 1H), 1,94 (м, 1H), 1,75 (м, 1H), 1,61, (с, 6H), 1,53 (м, 1H), 1,24 (д, 6H).

Суміш 3-[3-(1-Бензилоксикарбоніл-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти 4-ізопропілбензілового естеру (1,07г, 2,02ммоль), карбонату калію (0,56г, 4,04ммоль), метанолу (15мл) і води (3мл) нагрівали при температурі кипіння протягом 3г, охолоджували до кімнатної температури і концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок переносили у воду (150мл), підкислювали 1N водною хлорводневою кислотою і екстрагували етилацетатом (2×100мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним хлоридом натрію, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Одержане

масло пропускали крізь 20г силікагелю з 300мл метиленхлориду потім 300мл етилацетату. Фракції, що містять продукт об'єднували і концентрували при пониженому тиску одержуючи 835мг (94%) 3-[3-(1-карбокси-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти 4-ізопропілбензілового естеру як чисту склоподібну речовину.

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMCO}_{\text{d6}}$ )  $\delta$  1,16(д, 6H), 1,46(с, 6H), 1,58(к, 1H), 1,68(д, 1H), 1,84(д, 1H), 2,55(т, 1H), 2,84(шм, 3H), 4,00(м, 2H), 5,01 (с, 2H), 6,62(д, 1H), 6,70(с, 1H), 6,84(м, 1H), 7,20(м, 5H).

$\text{PX-MS}(\text{M}+1=440,5)$ .

Приклади 5-1-5-12 одержували з аналогічних вихідних матеріалів використовуючи методи аналогічні тим, що описані в Прикладі 5.

## Приклад 5-1

(S)-3-[3-(11-Карбокси-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти 4-трифторметилбензіловий естер

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMCO}_{\text{d6}}$ )  $\delta$  1,48(с, 6H), 1,61(к, 1H), 1,71(д, 1H), 1,86(д, 1H), 2,58(шм, 1H), 2,82(шм, 1H), 2,91 (шм, 1H), 3,99(м, 2H), 5,17(с, 2H), 6,63(д, 1H), 6,71 (с, 1H), 6,85(д, 1H), 7,18(т, 1H), 7,56(шм, 1H), 7,72(д, 1H, 7,5Гц).

$\text{PX-MS}(\text{M}+1=466,5)$ .

Дані обертання для S-ізомеру  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}=-56,7^\circ$  (с 0,84,  $\text{CH}_3\text{OH}$ )

## Приклад 5-2

(R)-3-[3-(1-Карбокси-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти 4-ізопропілбензіловий естер

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMCO}_{\text{d6}}$ )  $\delta$  1,16(д, 6H), 1,46(с, 6H), 1,58(к, 1H), 1,68(д, 1H), 1,84(д, 1H), 2,55(т, 1H), 2,84(шм, 3H), 4,00(м, 2H), 5,01 (с, 2H), 6,62(д, 1H), 6,70(с, 1H), 6,84(м, 1H), 7,20(м, 5H).

$\text{PX-MS}(\text{M}+1=440,5)$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}=57,3^\circ$  (с 0,65,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

## Приклад 5-3

(S)-3-[3-(1-Карбокси-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти 4-ізопропілбензіловий естер

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMCO}_{\text{d6}}$ )  $\delta$  1,16(д, 6H), 1,46(с, 6H), 1,58(к, 1H), 1,68(д, 1H), 1,84(д, 1H), 2,55(т, 1H), 2,84(шм, 3H), 4,00(м, 2H), 5,01 (с, 2H), 6,62(д, 1H), 6,70(с, 1H), 6,84(м, 1H), 7,20(м, 5H).

$\text{PX-MS}(\text{M}+1=440,5)$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}=-63,8^\circ$  (с 0,81,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

## Приклад 5-4

(S)-3-[3-(1-Карбокси-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти 4-циклогексилбензіловий естер

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,43(т, 3H), 1,54(с, 6H), 1,76(м, 2H), 1,84(д, 3H), 1,98(д, 1H), 2,51 (м, 1H), 2,62(м, 1H), 2,86(шм, 2H), 4,11(м, 3H), 5,08(с, 2H), 5,49(с, 2H), 6,74(дд, 1H), 6,79(с, 1H), 6,87(шс, 1H), 7,18(м, 3H), 7,26(м, 2H).

$\text{PX-MS}(\text{M}+1=480,5)$ .

## Приклад 5-5

(S)-3-[3-(1-Карбокси-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти 4-етилбензіловий естер

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,23(т, 3H), 1,60(с, 6H), 1,76(д, 1H), 1,99(м, 3H), 2,64(к, 2H), 2,80(м, 2H), 4,20(м, 2H), 5,10(с, 2H), 6,80(м, 2H), 6,94(д, 1H), 7,20(т, 2H), 7,26(м, 3H).

PX-МС(M+1=426,3).

Приклад 5-6

(S)-3-[3-(1-Карбокси-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти 3-трифторметилбензиловий естер

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,60(с, 6H), 1,64(м, 1H), 1,78(д, 1H), 2,02(д, 1H), 2,66(шм, 1H), 2,82(шм, 2H), 4,21 (шм, 2H), 6,79(м, 2H), 6,92(д, 1H), 7,21 (т, 1H), 7,54(м, 3H).

PX-МС(M+1=466,2).

Дані обертання для S-ізомеру [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>-52,6° (с 0,57, CH<sub>3</sub>OH)

Приклад 5-7

(S)-3-[3-(1-Карбокси-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти 4-трифторметоксибензиловий естер

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,59(с, 6H), 1,62(м, 1H), 1,77(д, 1H), 2,01 (д, 1H), 2,66(шм, 1H), 2,80(шм, 2H), 4,20(шм, 2H), 5,14 (с, 2H), 6,79(м, 2H), 6,92(д, 1H), 7,20(м, 3H), 7,38(д, 2H).

PX-МС(M+1=482,2).

Приклад 5-8

(S)-3-[3-(1-Карбокси-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти бензиловий естер

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,55(с, 6H), 1,68(к, 1H), 1,77(д, 1H), 1,96(д, 1H), 2,60(т, 1H), 2,88(шм, 2H), 4,15(д, 2H), 5,12(с, 2H), 6,74(д, 1H), 6,79(шс, 1H), 6,88(шс, 1H), 7,17(т, 1H), 7,33(м, 5H).

PX-МС(M+1=420,2).

Приклад 5-9

(S)-3-[3-(1-Карбокси-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти 4-фторбензиловий естер

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,54(с, 6H), 1,66(к, 1H), 1,79(д, 1H), 1,96(д, 1H), 2,60(т, 1H), 2,87(шм, 1H), 4,14(д, 2H), 5,10(с, 2H), 6,74(д, 1H), 6,78(шс, 1H), 6,88(шс, 1H), 7,08(т, 2H), 7,17(т, 1H), 7,39(т, 2H).

PX-МС(M+1=438,1).

Приклад 5-10

(S)-3-[3-(1-Карбокси-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти 4-фтор-3-трифторметилбензиловий естер

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,56(д, 6H), 1,67(к, 1H), 1,78(д, 1H), 1,97(д, 1H), 2,62(т, 1H), 2,87(шм, 2H), 4,14(д, 2H), 5,16(с, 1H), 6,74(дд, 1H), 6,79(шс, 1H), 6,88(шс, 1H), 7,17(т, 1H), 7,33(т, 1H), 7,71 (м, 2H).

PX-МС(M+1=484,1).

Приклад 5-11

(S)-3-[3-(1-Карбокси-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти 3-фтор-4-трифторметилбензиловий естер

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,54(с, 6H), 1,69(к, 1H), 1,81(д, 1H), 1,99(д, 1H), 2,66(т, 1H), 2,90(м, 2H), 4,16(шм, 2H), 5,20(с, 1H), 6,74(дд, 1H), 6,80(с, 1H), 6,89(д, 1H), 7,18(т, 1H), 7,33(шс, 2H), 7,68(т, 1H), 7,6Гц).

PX-МС(M+1=484,1).

Приклад 5-12

(S)-3-[3-(1-Карбокси-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти 3-трифторметоксибензиловий естер

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,54(с, 1H), 1,68(к, 1H), 1,79(д, 1H), 1,97(д, 1H), 2,62(т, 1H), 2,87(шм,

1H), 4,15(д, 2H), 5,17(с, 2H), 6,74(дд, 1H), 6,79(с, 1H), 6,88(шс, 1H), 7,15(т, 1H), 7,22(д, 1H), 7,28(с, 1H), 7,36(м, 1H), 7,46(т, 1H).

PX-МС(M+1=482,1).

Приклад 6

3-[3-(1-карбокси-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти 4-ізопропілбензиловий естер

До розчину 4-ізопропілбензилового спирту (4,51г, 30,02ммоль) в 50мл толуолу додавали 1,1'-карбонілдіімідазол (4,87г, 30,02ммоль). Цей розчин перемішували 18г при кімнатній температурі. Білий осад відфільтровували і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Одержане масло флеш хроматографували 15% етилацетат/гексани одержуючи 6,41г (87%) імідазол-1-карбонової кислоти (4-ізопропіл)бензиловий естер, прозоре масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,16 (с, 1H), 7,43 (т, 1H), 7,37 (д, 2H), 7,27 (д, 2H), 7,05 (д, 1H), 5,39 (с, 2H), 2,93 (м, 1H), 1,25 (д, 6H).

До розчину 2-метил-2-(3-піперидин-3-ілфеноксипропіонової кислоти етилового естеру (Приготування 2; Метод Г; 7,60г, 17,21ммоль) в 20мл толуолу додавали імідазол-1-карбонової кислоти (4-ізопропіл)бензиловий естер (4,20г, 17,21ммоль) і перемішували протягом 18г при кімнатній температурі. Реакцію розводили водою (300мл), підкислювали 1N HCl і екстрагували діетиловим етером (2×200мл). Органічні екстракти об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Одержане масло флеш хроматографували 10% етилацетат/гексани одержуючи 6,23г (77%) 3-[3-(1-етоксикарбоніл-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти 4-ізопропілбензилового естеру як прозоре масло.

PX-МС 468,5 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,30-7,20 (м, 4H), 7,15 (т, 1H), 6,84 (д, 2H), 6,73 (с, 1H), 6,66 (дд, 1H), 5,10 (анк, 2H), 4,22 (к, 4H), 2,90 (м, 1H), 2,76 (шм, 2H), 2,61 (м, 1H), 1,98 (м, 1H), 1,75 (м, 1H), 1,67 (с, 1H), 1,59, (с, 6H), 1,25 (д, 6H).

Суміш 3-[3-(1-етоксикарбоніл-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти 4-ізопропілбензилового естеру (6,23г, 13,32ммоль), карбонату калію (3,68г, 26,64ммоль), метанолу (100мл) і води (20мл) нагрівали при температурі кипіння протягом 3г, охолоджували до кімнатної температури і концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок переносили у воду (250мл), підкислювали 1N водною хлорводневою кислотою і екстрагували етилацетатом (2×200мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним хлоридом натрію, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували, концентрували при пониженому тиску одержуючи 5,86г (99%) 3-[3-(1-карбокси-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти 4-ізопропілбензилового естеру як світлу склоподібну речовину.

PX-МС 440,5 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,33-7,150 (м, 5H), 6,87 (шс, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,74 (дд, 1H), 5,09 (с,

2H), 4,15 (ш д, 2H), 2,89 (м, 3H), 2,61 (м, 1H), 1,96 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 1,64 (к, 1H), 1,54 (с, 6H), 1,23 (д, 6H).

Приклади 6-1 і 6-2 одержували з аналогічних вихідних матеріалів використовуючи методи аналогічні тим, що описані в Прикладі 6.

#### Приклад 6-1

(3S)-3-[3-(1-Карбокси-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти 4-трифторметилбензиловий естер

4-(Трифторметил)бензиловий спирт (0,88г, 5,0ммоль) розчиняли в толуолі (5мл) і після чого додавали 1,1'-карбонілдіімідазол (0,89г, 5,5ммоль). Одержану суміш перемішували під азотом при кт протягом 1г. Потім вводили розчин (3S)-2-метил-2-(3-піперидин-3-ілфенокси)пропіонової кислоти метилового естеру (Приготування 2; Метод Д) (1,39г, 5,0ммоль) в толуолі (8мл) і реакційну суміш нагрівали при 60°C протягом 2г. Після охолодження, реакційний розчин розводили етилацетатом (30мл) і промивали 1М HCl (30мл) і розсолем (30мл). Відокремлений органічний шар сушили над сульфатом натрію і концентрували одержуючи 2,43г (100%) (3S)-3-[3-(1-метоксикарбоніл-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти 4-трифторметилбензилового естеру як світло-жовте масло:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,58 (с, 8H), 1,77 (ш м, 1H), 2,00 (ш м, 1H), 2,61 (ш, 1H), 2,80 (ш, 2H), 3,74 (с, 3H), 4,21 (ш с, 2H), 5,19 (с, 2H), 6,63 (дд, 1H), 6,72 (с, 1H), 6,83 (шд, 1H), 7,16 (т, 1H), 7,46 (ш с, 2H), 7,60 (д, 2H); МС  $m/z$  (відносна інтенсивність) 479 ( $M^+$ , 25), 420 (20), 395 (20), 276 (20), 220 (60), 202 (42), 176 (45), 159 (100).

Суміш (3S)-3-[3-(1-метоксикарбоніл-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти 4-трифторметилбензилового естеру (2,43г, 5,0ммоль) і карбонату калію (1,38г, 10,0ммоль) в MeOH/H<sub>2</sub>O (10/3мл) кип'ятили під азотом протягом 1,5г. Після видалення розчинника, залишок перенесли у воду (40мл) і доводили до pH 2 обережно додаючи 3М HCl. Одержану суміш екстрагували етилацетатом (2×40мл). Органічний екстракт промивали розсолем (50мл), сушили над сульфатом натрію і концентрували одержуючи 2,40г клейкого світло-жовтого масла. Додавали гексан (24мл) до масляного залишку і суміш нагрівали при температурі кипіння при перемішуванні. Утворювалась біла тверда речовина і по краплям додавали етанол (1,6мл) до суміш, що кипить, до розчинення твердої речовини. Одержаний розчин охолоджували до кт при інтенсивному перемішуванні до попередження випадіння продукту як масла. Поступова утворювалась біла тверда речовина і її перемішування продовжували протягом ночі. Одержували першу порцію речовини масою 1,78г з 99,5% ee; друга порція важила 0,15г з 96,3% ee. Загалом одержували 1,93г (83%) (3S)-3-[3-(1-карбокси-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти 4-трифторметилбензилового естеру як білу кристалічну тверду речовину:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,58 (с, 8H), 1,77 (шм, 1H), 2,00 (шм, 1H), 2,61 (ш, 1H), 2,80 (шм, 2H), 4,19 (шс, 2H), 5,18 (с, 2H), 6,76 (д, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,89 (шд, 1H), 7,18 (т, 1H), 7,45 (шс, 2H), 7,59 (д, 2H); МС  $m/z$  466 ( $MH^+$ ).

Умови ВЕРХ аналізу: Daicel Chiralpak OJ, 4,6×250mm; гексани/2-пропанол/ТФО (90/10/0,1); 1,5мл/хв; 210нм.

#### Приклад 6-2

3-[3-(1-Карбокси-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти 4-циклопропілбензиловий естер

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,24-7,15 (м, 3H), 7,06 (д, 2H), 6,78-6,73 (м, 3H), 5,07 (с, 2H), 4,14 (д, 2H), 2,95-2,50 (м, 3H), 1,90-1,45 (м, 5H), 1,54 (с, 6H), 0,95 (м, 2H) 0,66 (м, 2H).

МС(PX-MC) 436,1 (M-H).

#### Приклад 7

(S)-3-[3-(1-карбокси-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти метиловий естер

L-(+)-тарtratну сіль (S)-2-метил-2-(3-піперидин-3-ілфенокси)пропіонової кислоти бензилового естеру (Приготування 3, Метод Е; 119мг, 0,24ммоль) розчиняли в 2мл метилехлориду і 1мл води. Додавали бікарбонат натрію (79мг, 0,95ммоль) і метилхлороформіат (37мл, 0,47ммоль) і біфазну суміш і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2г. Суміш розводили водою (50мл), підкислювали 1N водною хлорводневою кислотою і екстрагували діетиловим етером (2×50мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи 90мг (93%) (S)-3-[3-(1-Бензилоксикарбоніл-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти метилового естеру як прозоре масло.

PX-MC 412,3 (M+H)<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,30 (м, 2H), 7,25 (м, 3H), 7,09 (т, 1H), 6,83 (д, 1H), 6,70 (с, 1H), 6,60 (дд, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,18 (шд, 2H), 3,70 (с, 3H), 2,68 (м, 2H), 2,56 (м, 1H), 1,95 (м, 1H), 1,73 (м, 1H), 1,61 (с, 6H), 1,53 (м, 1H).

10% Паладій на вугіллі (18мг, 10ваг.%) додавали до розчину (S)-3-[3-(1-Бензилоксикарбоніл-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти метилового естеру (90мг, 0,22ммоль) в метанолі (3мл) і одержану суміш гідрували при атмосферному тиску протягом 3г. Реакційну суміш фільтрували крізь шар целіту і шар целіту добре промивали етилацетат. Об'єднані фільтрати концентрували при пониженому тиску одержуючи 65мг (92%) (S)-3-[3-(1-карбокси-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти метилового естеру як прозоре масло.

PX-MC 322,3 (M+H)<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,18 (т, 1H), 6,89 (д, 2H), 6,79 (с, 1H), 6,74 (дд, 1H), 4,11 (шд, 2H), 3,69 (с, 3H), 2,82 (ш, 2H), 2,61 (м, 1H), 1,95 (м, 1H), 1,78 (м, 1H), 1,65 (м, 1H) 1,55 (с, 6H).

Приклади 7-1-7-5 одержували з аналогічних вихідних матеріалів використовуючи методи аналогічні тим, що описані в Прикладі 7.

#### Приклад 7-1

(S)-3-[3-(1-Карбокси-1-метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти 2-метоксиетилловий естер

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,55(с, 6H), 1,68(м, 1H), 1,79(д, 1H), 1,97(д, 1H), 2,61 (т, 1H), 2,84(шм,

2H), 3,37(с, 3H), 3,60(т, 2H), 4,14(д, 2H), 4,21 (шс, 2H), 6,74(дд, 1H), 6,80(с, 1H), 6,89(д, 1H), 7,17(т, 1H).

PX-МС (M+1=366,4).

Приклад 7-2

(S)-3-[3-(1-Карбокси-1-

метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти ізобутиловий естер

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,25(с, 6H), 1,57(с, 6H), 1,67(к, 1H), 1,77(д, 1H), 1,97(д, 1H), 2,59(т, 1H), 2,83(шс, 2H), 4,12(д, 2H), 4,82(м, 1H), 6,74(дд, 1H), 6,79(с, 1H), 6,89(д, 1H), 7,18(т, 1H, 7,9Гц).

PX-МС(M+1=350,4).

Приклад 7-3

(S)-3-[3-(1-Карбокси-1-

метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти етиловий естер

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,25(т, 3H), 1,57(с, 6H), 1,67(к, 1H), 1,77(д, 1H), 1,97(д, 1H), 2,60(т, 1H), 2,83(шс, 2H), 4,12(м, 4H), 6,74(дд, 1H), 6,80(с, 1H), 6,89(д, 1H), 7,19(т, 1H).

PX-МС(M+1=336,3).

Приклад 7-4

(S)-3-[3-(1-Карбокси-1-

метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти ізобутиловий естер

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 0,95(д, 6H), 1,56(с, 6H), 1,67(к, 1H), 1,79(дд, 1H), 1,95(м, 2H), 2,61 (т, 1H), 2,86(шм, 2H), 3,86(д, 2H), 4,13(д, 2H), 6,75(дд, 1H), 6,80(с, 1H), 6,89(д, 1H), 7,19(т, 1H, 7,9Гц).

PX-МС(M+1 =364,3).

Приклад 7-5

(S)-3-[3-(1-Карбокси-1-

метилетокси)феніл]піперидин-1-карбонової кислоти циклогексилметиловий естер

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,02(к, 2H), 1,26(м, 3H), 1,56(с, 6H), 1,72(м, 7H), 1,99(д, 1H), 2,60(т, 1H), 2,88(шм, 2H), 3,89(д, 2H), 4,13(д, 2H), 6,75(дд, 1H), 6,80(с, 1H), 6,89(д, 1H), 7,19(т, 1H).

PX-МС(M+1=404,2).

Приклад 8

2-метил-2-[3-[1-(4-

трифторметилбензилкарбамоїл)піперидин-3-іл]фенокси}пропіонова кислота

До розчину 4-трифторметилбензиламіну (170мл, 1,19ммоль) в 5мл толуолу додавали 1,1'-карбонілдіімідазол (193мг, 1,19ммоль). Цей розчин перемішували 18г при кімнатній температурі. Додавали

2-метил-2-(3-піперидин-3-ілфенокси)пропіонової кислоти бензиловий естер (Приготування 2, Метод В; 421мг, 1,19ммоль) в 5мл толуолу і одержаний розчин перемішували 18г при кімнатній температурі. Реакцію розводили водою (100мл), підкислювали 1N водною хлорводневою кислотою і екстрагували етилацетатом (2×50мл). Органічні екстракти об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Одержане масло флеш хроматографували 35% етилацетат/гексани одержуючи 473мг (72%) бажаного 2-метил-2-[3-[1-(4-трифторметилбензилкарбамоїл)піперидин-3-іл]фенокси}пропіонової кислоти бензилового естеру як прозоре масло.

PX-МС 599,4 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,58 (д, 2H), 7,43 (д, 2H), 7,26 (м, 6H), 7,10 (т, 1H), 6,83 (д, 1H), 6,70 (с, 1H), 6,60 (дд, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,80 (м, 1H), 4,49 (д, 2H), 4,07 (д, 1H), 3,91 (д, 1H), 2,76 (м, 2H), 2,59 (м, 1H), 1,97 (м, 1H), 1,78 (м, 1H), 1,60, (с, 6H).

10% Паладій на вугіллі (53мг, 50ваг.%) додавали до розчину 2-метил-2-[3-[1-(4-трифторметилбензилкарбамоїл)піперидин-3-іл]фенокси}пропіонової кислоти бензилового естеру (111мг, 0,226ммоль) в метанолі (5мл) і одержану суміш гідрували при 50 псі протягом 4г. Реакційну суміш фільтрували крізь шар целіту і шар целіту добре промивали етилацетатом. Об'єднані фільтрати концентрували при пониженому тиску. Одержане масло флеш хроматографували 2% метанол/хлороформ одержуючи 46,6мг (51%) 2-метил-2-[3-[1-(4-трифторметилбензилкарбамоїл)піперидин-3-іл]фенокси}пропіонової кислоти як прозоре масло.

PX-МС 465,5 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,60 (д, 2H), 7,46 (д, 2H), 7,18 (т, 1H), 6,91 (д, 1H), 6,83 (с, 1H), 6,74 (дд, 1H), 4,42 (с, 2H), 4,09 (т, 1H), 2,85 (м, 2H), 2,64 (м, 1H), 1,99 (м, 1H), 1,81 (м, 1H), 1,70 (м, 2H), 1,54, (с, 6H).

Приклади 8-1-8-6 одержували з аналогічних вихідних матеріалів використовуючи методи аналогічні тим, що описані в Прикладі 8.

Приклад 8-1

2-[3-[1-(4-

Ізопропілбензилкарбамоїл)піперидин-3-іл]фенокси}-2-метилпропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,22(м, 6H), 1,55(с, 6H), 1,64(м, 1H), 1,78(д, 1H, 12,9Гц), 1,97(д, 1H), 2,62(т, 1H), 2,83(м, 2H), 4,08(м, 2H), 4,31 (с, 2H), 6,73(дд, 1H), 6,82(т, 1H), 6,91 (д, 1H), 7,18(м, 5H).

PX-МС (M+1=439,5).

Приклад 8-2

2-Метил-2-[3-[1-(4-

трифторметоксибензилкарбамоїл)піперидин-3-іл]фенокси}пропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,54(с, 6H), 1,59(м, 1H), 1,68(м, 1H), 1,79(д, 1H), 1,99(д, 1H), 2,64(т, 1H), 2,84(к, 2H), 4,08(т, 2H), 4,36(с, 1H), 6,74(дд, 1H), 6,82(т, 1H), 6,92(д, 1H), 7,18(м, 3H), 7,37(д, 1H).

PX-МС (M+1=481,3).

Приклад 8-3

(S)-2-Метил-2-[3-[1-(4-

трифторметоксибензилкарбамоїл)піперидин-3-іл]фенокси}пропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,54(с, 6H), 1,59(м, 1H), 1,68(м, 1H), 1,79(д, 1H), 1,99(д, 1H), 2,64(т, 1H), 2,84(к, 2H), 4,08(т, 2H), 4,36(с, 1H), 6,74(дд, 1H), 6,82(т, 1H), 6,92(д, 1H), 7,18(14,31-1), 7,37(д, 1H).

PX-МС(M+1=481,5).

Приклад 8-4

(S)-2-[3-[1-(4-

Ізопропілбензилкарбамоїл)піперидин-3-іл]фенокси}-2-метилпропіонова кислота

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,22(м, 6H), 1,55(с, 6H), 1,64(м, 1H), 1,78(д, 1H), 1,97(д, 1H), 2,62(т, 1H), 2,83(м, 2H), 4,08(м, 2H), 4,31 (с, 2H), 6,73(дд, 1H), 6,82(т, 1H), 6,91 (д, 1H), 7,18(м, 5H).

PX-МС(M+1=439,5).

## Приклад 8-5

(S)-2-{3-[1-

(Циклогексилметилкарбамоїл)піперидин-3-іл]фенокси}-2-метилпропіонова кислота

 $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0,91 (к, 2H), 1,23(м, 3H), 1,56(с, 6H), 1,70(м, 6H), 1,98(д, 1H), 2,61 (т, 1H), 2,80(к, 2H), 2,98(д, 2H), 4,04(т, 2H), 6,74(дд, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,91 (д, 1H), 7,18(т, 1H).

PX-МС(M+1=403,3).

## Приклад 8-6

2-{3-[1-(4-Ізопропілфенілкарбамоїл)піперидин-3-іл]фенокси}-2-метилпропіонова кислота

 $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,25-7,19 (м, 3H), 7,13 (д, 2H), 6,93 (д, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,81 (д, 1H), 6,38 (с, 1H), 4,06-3,98 (м, 2H), 2,91-2,73 (м, 4H), 2,02 (м, 1H), 1,82 (м, 1H), 1,70-1,50 (м, 2H), 1,21 (д, 6H).

PX-МС(M+1=425,3)

## Приклад 9

(R)-3-(3-карбокси-4-метилфеніл)піперидин-1-карбоної кислоти 4-трифторметилбензиловий естер

5-хлор-2-метилбензойну кислоту (5,04г, 29,5ммоль) розчиняли в 100мл етанолу в 250мл круглодонній колбі спорядженій водним холодильником. Додавали 0,5мл концентрованої сірчаної кислоти і розчин кип'ятили із зворотнім холодильником. Розчин нагрівали протягом 48г і охолоджували до кімнатної температури. Етанол видаляли при пониженому тиску. Одержане масло переносили в 300мл діетилового етеру і промивали насиченим водним бікарбонатом натрію (2×300мл). Органічний шар сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи 5,12 (87%) етил 5-хлор-2-метилбензоату як прозоре масло.

 $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,88 (д, 1H), 7,35 (дд, 1H), 7,18 (д, 1H), 4,36 (к, 2H), 2,56 (с, 3H), 1,40 (т, 3H).

Етил 5-хлор-2-метилбензоат (16,60г, 83,56ммоль) і діетил-(3-піридил)боран (13,52г, 91,92ммоль) розчиняли в 100мл тетрагідрофурану в 500мл круглодонній колбі спорядженій магнітною мішалкою. Додавали карбонат натрію (26,57г, 250,69ммоль) і 50мл води після чого ацетат паладію (0,38г, 1,67ммоль) і (2'-дициклогексилфосфанілбифеніл-2-іл)диметиламін (AmPhos, 0,92г, 2,51ммоль) і 25мл етанолу. Суміш нагрівали при температурі кипіння протягом 6г потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш розводили 600мл води і екстрагували діетиловим етером (2×300мл). Органічні фази об'єднували і екстрагували 1N HCl (3×200мл). Кислотні екстракти об'єднували і робили основними 5N водним гідроксидом натрію. Цей основний шар екстрагували діетиловим етером (3×500мл) і екстракти об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи 19,57г (97%) етил 5-(3-піридил)-2-метилбензоату як коричневе масло.

МС (PX-МС) 242,2 (M+H)<sup>+</sup>.
 $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,87 (д, 1H), 8,61 (дд, 1H), 8,13 (д, 1H), 7,95 (дд, 1H), 7,62 (дд, 1H), 7,44 (дд, 1H), 7,37 (д, 1H), 4,40 (т, 2H), 2,65 (с, 3H), 1,42 (к, 3H).

У 500мл колбу для гідрування завантажували 2,0г оксиду платини (II) і промивали азотом. Додавали етил 5-(3-піридил)-2-метилбензоат (19,57г, 81,10ммоль) як розчин в 200мл оцтової кислоти. Суспензію гідрували при 45 псі протягом 18г. Катализатор фільтрували крізь целіт і фільтрувальний шар промивали 200мл оцтової кислоти. Фільтрат концентрували при пониженому тиску. Одержане масло переносили в 500мл води і робили основним 5N водним гідроксидом натрію. Цей основний шар екстрагували етилацетатом (2×500мл) і екстракти об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Одержане масло переносили в 200мл гарячого етанолу. Додавали L-(+)-винну кислоту (12,17г, 81,1ммоль) в етанольний розчин і залишали перемішуватись при кімнатній температурі протягом 48г, білий осад, що утворився, збирали фільтруванням. Білу тверду речовину перекристалізували з гарячого 5%  $\text{H}_2\text{O}$ /етанол (300мл) і потім з 350мл гарячого 20%  $\text{H}_2\text{O}$ /етанол одержуючи 11,25г (35%, 95,8% ee) солі L-винної кислоти (S)-етил 5-(3-піперидиніл)-2-метилбензоату, як білу тверду речовину. Маткові розчини об'єднували і концентрували при пониженому тиску. Одержане масло переносили в 300мл води і робили основним 5N водним гідроксидом натрію. Цей основний шар екстрагували етилацетатом (2×300мл) і екстракти об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Одержане масло переносили в 200мл гарячого етанолу. Додавали D-(-)-винну кислоту (6,82г, 45,4ммоль) в етанольний розчин і залишали перемішуватись при кімнатній температурі протягом 48г, білий осад, що утворився, збирали фільтруванням. Білу тверду речовину перекристалізували з гарячого 5%  $\text{H}_2\text{O}$ /етанол (300мл) і потім з 350мл гарячого 20%  $\text{H}_2\text{O}$ /етанол одержуючи 13,51г (42%, 100% ee) солі D-винної кислоти (R)-етил 5-(3-піперидиніл)-2-метилбензоату, як білу тверду речовину.

МС (PX-МС) 248,2 (M+H)<sup>+</sup>.
 $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,73 (д, 1H), 7,24 (дц, 1H), 7,18 (д, 1H), 4,35 (к, 2H), 3,18 (т, 2H), 2,78 (т, 1H), 2,68 (м, 2H), 2,54 (с, 3H), 2,38 (ш, 1H), 2,01 (д, 1H), 1,82 (м, 1H), 1,64 (б, 2H), 1,40 (т, 3H).

ВЕРХ аналіз: Chiralcel AD, 1мл/хв, 10% етанол/гептан 0,025% діетиламін, чу = 8,36хв, 9,00хв

D-винної кислоти (R)-Етил 5-(3-піперидиніл)-2-метилбензоат (2,02г, 5,08ммоль) розчиняли в 100мл етилацетату і промивали 100мл насиченого водного  $\text{NaHCO}_3$ . Органічну фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при пониженому тиску. Одержане масло переносили в 10мл толуолу і додавали імідазол-1-карбоної кислоти 4-трифторметилбензиловий естер (1,37г, 5,08ммоль). Реакцію перемішували протягом 72г при кімнатній температурі під азотом. Реакцію розводили водою (200мл), підкислювали 1N водною хлорводневою кислотою і екстрагували діетиловим етером (2×150мл). Органічні екстракти об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Одержане масло флеш хроматогра-

фували 10% етилацетат/гексани одержуючи 2,12г (93%) бажаний (R)-3-(3-етоксикарбоніл-4-метилфеніл)піперидин-1-карбонової кислоти 4-трифторметилбензиловий естер як прозоре масло.

МС (PX-MC) 450,1 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,75 (шс, 1H), 7,60 (шс, 2H), 7,46 (шс, 2H) 7,23 (с, 1H), 7,18 (д, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,36 (к, 2H), 4,23 (шм, 2H), 2,92 (ш, 2H), 2,77 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,02 (д, 1H), 1,82 (д, 1H), 1,61 (м, 4H), 1,39 (т, 3H).

Суміш (R)-3-(3-етоксикарбоніл-4-метилфеніл)піперидин-1-карбонової кислоти 4-трифторметилбензилового естеру (2,12г, 4,72ммоль), карбонату калію (1,30г, 9,43ммоль), метанолу (25мл) і води (6мл) нагрівали при температурі кипіння протягом 3г, охолоджували до кімнатної температури і концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок переносили у воду (150мл), підкислювали 1N водною хлорводневою кислотою і екстрагували етилацетатом (2×100мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним хлорид натрію, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували, концентрували при пониженому тиску одержуючи 1,98г (99%) (R)-3-(3-карбокси-4-метилфеніл)піперидин-1-карбонової кислоти 4-трифторметилбензилового естеру як білу тверду речовину.

МС (PX-MC) 420,0 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,80 (д, 1H), 7,67 (д, 2H), 7,55 (шс, 2H), 7,32 (д, 1H), 7,22 (д, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,17 (д, 2H), 2,90 (шм, 2H), 2,72 (т, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,02 (д, 1H), 1,82 (м, 2H), 1,61 (м, 1H).

Приклад 9-1

(R)-2-метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}бензойна кислота

D-винної кислоти (R)-етил 5-(3-піперидиніл)-2-метилбензоат (Приклад 9; 2,13г, 5,36ммоль) розчиняли в 100мл етилацетату і промивали 100мл насиченого водного NaHCO<sub>3</sub>. Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при пониженому тиску. Одержане масло переносили в 20мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і додавали 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід (2,05г, 10,72ммоль) і 4-метил-2-[4-(трифторметилфеніл)-1,3-тіазол-5-карбоніву кислоту (1,69г, 5,90ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі під азотом протягом 72г. Реакцію розводили 200мл діетилового етеру і промивали водою (100мл), насиченим водним NaHCO<sub>3</sub> (2×100мл), 0,5 N HCl (2×100мл), водою (100мл) і розсоллом (100мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при пониженому тиску одержуючи (R)-2-метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}бензойної кислоти етиловий естер (2,62г, 95%) як прозоре масло.

МС (PX-MC) 517,1 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,02 (д, 2H), 7,75 (шс, 1H), 7,69 (д, 2H), 7,19 (м, 1H), 4,35 (к, 2H), 3,01 (шм, 1H), 2,79 (шм, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,52 (с, 3H), 2,12 (д, 1H), 1,92 (д, 1H), 1,78 (к, 1H), 1,63 (м, 2H), 1,38 (т, 3H).

Суміш (R)-2-метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}бензойної кислоти етилового естеру (3,31г, 6,41ммоль), карбонату калію (1,77г, 12,82ммоль), метанолу (25мл) і води (6мл) нагрівали при температурі кипіння протягом 3г, охолоджували до кімнатної температури і концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок переносили у воду (150мл), підкислювали 1N водною хлорводневою кислотою і екстрагували етилацетатом (2×100мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним хлорид натрію, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували, концентрували при пониженому тиску одержуючи 2,95г (94%) (R)-2-метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}бензойної кислоти як білу тверду речовину.

МС (PX-MC) 489,0 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,13 (д, 2H), 7,82 (шс, 1H), 7,79 (д, 2H), 7,35 (м, 1H), 7,24 (м, 1H), 2,84 (т, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,49 (с, 3H), 2,07 (д, 1H), 1,90 (м, 2H), 1,71 (м, 2H).

Приклади 9-2-9-31 одержували з аналогічних вихідних матеріалів використовуючи методи аналогічні тим, що описані в Прикладі 9 і 9-1.

Приклад 9-2

(S)-2-метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}бензойна кислота

МС (PX-MC) 489,0 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,13 (д, 2H), 7,82 (шс, 1H), 7,79 (д, 2H), 7,35 (м, 1H), 7,24 (м, 1H), 2,84 (т, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,49 (с, 3H), 2,07 (д, 1H), 1,90 (м, 2H), 1,71 (м, 2H).

Приклад 9-3

2-метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}бензойна кислота

МС (PX-MC) 489,0 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,13 (д, 2H), 7,82 (шс, 1H), 7,79 (д, 2H), 7,35 (м, 1H), 7,24 (м, 1H), 2,84 (т, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,49 (с, 3H), 2,07 (д, 1H), 1,90 (м, 2H), 1,71 (м, 2H).

Приклад 9-4

(S)-3-(3-карбокси-4-метилфеніл)піперидин-1-карбонової кислоти 4-трифторметилбензиловий естер

МС (PX-MC) 420,0 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,80 (д, 1H), 7,67 (д, 2H), 7,55 (шс, 2H), 7,32 (д, 1H), 7,22 (д, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,17 (д, 2H), 2,90 (шм, 2H), 2,72 (т, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,02 (д, 1H), 1,82 (м, 2H), 1,61 (м, 1H).

Приклад 9-5

3-(3-карбокси-4-метилфеніл)піперидин-1-карбонової кислоти 4-трифторметилбензиловий естер

МС (PX-MC) 420,0 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,80 (д, 1H), 7,67 (д, 2H), 7,55 (шс, 2H), 7,32 (д, 1H), 7,22 (д, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,17 (д, 2H), 2,90 (шм, 2H), 2,72 (т, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,02 (д, 1H), 1,82 (м, 2H), 1,61 (м, 1H).

Приклад 9-6

2-Метил-5-{1-[(4-трифторметоксифеніл)ацетил]піперидин-3-іл}бензойна кислота



МС (РХ-МС) 422,2 (М+Н)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ Ротамерна суміш: 7,80 (с, 0,5Н), 7,60 (с, 0,5Н), 7,34-7,09 (м, 6Н) 4,58 (т, 1Н), 3,98 (дд, 1Н), 3,88 (д, 0,5Н), 3,86 (с, 0,5Н), 3,74 (д, 1Н), 3,12 (д, 1Н), 2,67 (м, 1,5Н), 2,52 (с, 3Н), 2,26 (т, 0,5Н), 1,93 (дд, 1Н), 1,76 (м, 2Н), 1,47 (м, 1Н).

Приклад 9-7

5-[1-[(4-Ізопропілфеніл)ацетил]піперидин-3-іл]-2-метилбензойна кислота

МС (РХ-МС) 380,3 (М+Н)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ Ротамерна суміш: 7,47 (с, 0,5Н), 7,33-7,12 (м, 6Н) 6,97 (д, 0,5Н), 4,60 (дд, 1Н), 4,02 (д, 0,5Н), 3,90 (д, 0,5Н), 3,81 (д, 0,5Н), 3,76 (с, 1Н), 3,66 (д, 0,5Н), 3,02 (м, 1Н), 2,90 (м, 1Н), 2,67 (м, 1,5Н), 2,51 (д, 3Н), 2,03 (т, 0,5Н), 1,76 (м, 3Н), 1,45 (м, 1Н), 1,24 (дд, 6Н).

Приклад 9-8

2-Метил-5-[1-[(4-трифторметилфеніл)ацетил]піперидин-3-іл]бензойна кислота

МС (РХ-МС) 406,2 (М+Н)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ Ротамерна суміш: 7,80 (с, 0,5Н), 7,66 (д, 1Н), 7,60 (дд, 1Н), 7,46 (м, 1,5Н), 7,33 (дд, 0,5Н), 7,20 (дд, 1Н), 7,11 (дд, 0,5Н), 4,59 (т, 1Н), 4,01 (дд, 1Н), 3,95 (д, 0,5Н), 3,91 (с, 1Н), 3,81 (д, 0,5Н), 2,11 (м, 1Н), 2,73 (м, 1,5Н), 2,52 (д, 3Н), 2,26 (т, 0,5Н), 1,92 (дд, 1Н), 1,78 (м, 2Н), 1,51 (м, 1Н).

Приклад 9-9

2-Метил-5-[1-[3-(4-трифторметилфеніл)акрилоїл]піперидин-3-іл]бензойна кислота

МС (РХ-МС) 418,2 (М+Н)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,94 (м, 2Н), 7,73 (м, 3Н), 7,58-7,36 (м, 3Н), 7,25 (д, 1Н), 4,52 (т, 1Н), 4,32 (т, 1Н), 3,30 (с, 3Н), 3,19 (м, 1Н), 2,68 (м, 2Н), 1,90 (м, 1Н), 1,74 (м, 2Н), 1,47 (м, 1Н).

Приклад 9-10

5-[1-[3-(4-Ізопропілфеніл)акрилоїл]піперидин-3-іл]-2-метилбензойна кислота

МС (РХ-МС) 392,3 (М+Н)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,72 (д, 1Н), 7,61 (т, 2Н), 7,45 (д, 1Н), 7,37 (м, 1Н), 7,24 (м, 4Н), 4,52 (т, 1Н), 4,29 (т, 1Н), 3,30 (с, 3Н), 3,16 (дт, 1Н), 2,88 (м, 1Н), 2,68 (м, 2Н), 1,89 (шм, 1Н), 1,73 (м, 2Н), 1,48 (шм, 1Н), 1,18 (т, 6Н).

Приклад 9-11

2-Метил-5-[1-[3-(4-трифторметилфеніл)пропіоніл]піперидин-3-іл]бензойна кислота

МС (РХ-МС) 418,2 (М+Н)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,77 (дд, 1Н), 7,57 (дд, 2Н), 7,43 (дд, 2Н), 7,31 (дд, 1Н), 7,22 (дд, 1Н), 4,56 (д, 1Н), 3,92 (дд, 1Н), 3,05 (м, 3Н), 2,79 (м, 1Н), 2,67 (м, 2Н), 2,53 (с, 3Н), 2,42 (т, 1Н), 1,95 (т, 1Н), 1,78 (м, 2Н), 1,45 (т, 1Н).

Приклад 9-12

5-[1-[3-(4-Ізопропілфеніл)пропіоніл]піперидин-3-іл]-2-метилбензойна кислота

МС (РХ-МС) 394,3 (М+Н)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ ротамерна суміш: 7,78 (д, 0,5Н), 7,70 (д, 0,5Н), 7,31 (дд, 0,5Н), 7,21 (м, 1,5Н), 7,15 (м, 5Н), 4,58 (т, 1Н), 3,83 (дд, 1Н), 3,01 (т, 0,5Н), 2,90 (м, 3Н), 2,79 (м, 1Н), 2,62 (м,

1Н), 2,54 (м, 1Н), 2,52 (с, 3Н), 2,02 (т, 0,5Н), 1,89 (дд, 1Н), 1,70 (м, 2Н), 1,40 (м, 1Н), 1,21 (м, 6Н).

Приклад 9-13

3-(3-Карбокси-4-метилфеніл)піперидин-1-карбонової кислоти 4-ізопропілбензиловий естер

МС (РХ-МС) 394,1 (М+Н)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,78 (шс, 1Н), 7,24 (м, 6Н), 5,09 (с, 2Н), 4,14 (шм, 2Н), 2,89 (м, 3Н), 2,67 (ш, 1Н), 2,53 (с, 3Н), 1,97 (м, 1Н), 1,77 (т, 1Н), 1,72 (т, 1Н), 1,59 (м, 1Н), 1,23 (д, 6Н).

Приклад 9-14

(R)-2-Метил-5-[1-(4-трифторметилбензилкарбамоїл)піперидин-3-іл]бензойна кислота

МС (РХ-МС) 421,2 (М+Н)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,90 (д, 1Н), 7,58 (д, 2Н), 7,43 (д, 2Н), 7,39 (дд, 1Н), 7,31 (дд, 1Н), 7,22 (д, 1Н), 4,50 (с, 2Н), 4,01 (дд, 2Н), 2,88 (м, 3Н), 2,60 (с, 3Н), 2,04 (м, 1Н), 1,84 (м, 1Н), 1,69 (м, 2Н), 1,25 (т, 1Н).

Приклад 9-15

(S)-2-Метил-5-[1-(4-трифторметилбензилкарбамоїл)піперидин-3-іл]бензойна кислота

МС (РХ-МС) 421,2 (М+Н)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,90 (д, 1Н), 7,58 (д, 2Н), 7,43 (д, 2Н), 7,39 (дд, 1Н), 7,31 (дд, 1Н), 7,22 (д, 1Н), 4,50 (с, 2Н), 4,01 (дд, 2Н), 2,88 (м, 3Н), 2,60 (с, 3Н), 2,04 (м, 1Н), 1,84 (м, 1Н), 1,69 (м, 2Н), 1,25 (т, 1Н).

Приклад 9-16

(R)-3-(3-Карбокси-4-метилфеніл)піперидин-1-карбонової кислоти 2-(4-трифторметилфеніл)етилловий естер

МС (РХ-МС) 436,0 (М+Н)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,49 (ш, 1Н), 1,69 (м, 2Н), 1,94 (д, 1Н), 2,41 (с, 3Н), 2,53 (шм, 1Н), 2,79 (м, 2Н), 3,04 (т, 2Н), 4,07 (м, 2Н), 4,32 (шс, 2Н), 6,95 (шс, 1Н), 7,07 (д, 1Н), 7,31 (с, 1Н), 7,44 (шс, 2Н), 7,58 (шс, 2Н).

Приклад 9-17

2-Метил-4-[1-(4-трифторметилбензоїл)піперидин-3-іл]бензойна кислота

МС (РХ-МС) 392,2 (М+Н)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,19 (д, 1Н), 7,78 (д, 2Н), 7,62 (д, 1Н), 7,22 (м, 1Н), 7,04 (с, 1Н), 4,67 (д, 1Н), 3,62 (дд, 1Н), 3,20 (м, 1Н), 2,96 (к, 1Н), 2,86 (м, 1Н), 2,55 (дд, 3Н), 2,06 (д, 1Н), 1,86 (м, 1Н), 1,75 (м, 1Н), 1,63 (м, 1Н).

Приклад 9-18

2-Метил-4-[1-[(4-трифторметилфеніл)ацетил]піперидин-3-іл]бензойна кислота

МС (РХ-МС) 406,1 (М+Н)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ Ротамерна суміш: 7,84 (дд, 1Н), 7,65 (дд, 2Н), 7,46 (т, 2Н), 7,18 (с, 1Н), 6,94 (д, 0,5Н), 6,84 (с, 0,5Н), 4,59 (дд, 1Н), 4,04 (д, 0,5Н), 3,92 (с, 1Н), 3,89 (д, 0,5Н), 3,88 (дд, 1Н), 3,15 (т, 1Н), 2,78 (т, 0,5Н), 2,66 (к, 1Н), 2,54 (д, 3Н), 2,25 (т, 0,5Н), 1,94 (дд, 1Н), 1,78 (м, 2Н), 1,53 (м, 0,5Н), 1,41 (м, 0,5Н).

Приклад 9-19

2-Метил-4-{1-[3-(4-трифторметилфеніл)акрилоїл]піперидин-3-іл}бензойна кислота

МС (PX-МС) 418,2 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,67 (м, 1H), 1,89 (м, 2H), 2,05 (д, 1H), 2,57 (д, 3H), 2,82 (м, 2H), 3,24 (дд, 1H), 3,35 (т, 1H), 4,34 (дд, 1H), 4,67 (д, 1H), 7,21 (м, 2H), 7,32 (дд, 1H), 7,58 (к, 1H), 7,65 (м, 2H), 7,78 (д, 1H), 7,83 (д, 1H).

Приклад 9-20

2-Метил-4-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}бензойна кислота

МС (PX-МС) 489,1 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,15(дд, 2H), 7,90 (шс, 1H), 7,79 (д, 2H), 7,20 (м, 2H), 2,84 (т, 1H), 2,57 (с, 3H), 2,49 (с, 3H), 2,07 (д, 1H), 1,89 (к, 2H), 1,70 (м, 2H).

Приклад 9-21

3-(4-Карбокси-3-метилфеніл)піперидин-1-карбонової кислоти 4-трифторметилбензиловий естер

МС (PX-МС) 420,0 (M-H)<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,86 (д, 1H), 7,66 (д, 2H), 7,54 (шс, 2H), 7,16 (м, 2H), 5,22 (с, 2H), 4,17 (м, 2H), 2,98 (шм, 1H), 2,90 (м, 1H), 2,71 (т, 1H), 2,56 (с, 3H), 1,99 (д, 1H), 1,78 (м, 2H), 1,61 (м, 1H).

Приклад 9-22

4-{1-(4-Ізопропілбензоїл)піперидин-3-іл}-2-метилбензойна кислота

МС (PX-МС) 366,2 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,89 (м, 1H), 7,35 (с, 4H), 7,24 (с, 1H), 7,04 (с, 1H), 4,65 (м, 1H), 3,78 (т, 1H), 3,18 (к, 1H), 2,94 (м, 2H), 2,82 (м, 1H), 2,55 (д, 3H), 2,04 (д, 1H), 2,00-1,60 (м, 3H), 1,26 (м, 6H).

Приклад 9-23

4-{1-[(4-Ізопропілфеніл)ацетил]піперидин-3-іл}-2-метилбензойна кислота

МС (PX-МС) 380,2 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ Ротамерна суміш: 1,25 (м, 6H), 1,49 (к, 1H), 1,72 (т, 1H), 1,82 (т, 1H), 1,94 (д, 0,5H), 2,08 (т, 0,5H), 2,53 (д, 3H), 2,64 (т, 0,5H), 2,75 (т, 0,5H), 2,91 (м, 1H), 3,03 (т, 0,5H), 3,09 (т, 0,5H), 3,68 (д, 0,5H), 3,70 (с, 3H), 3,78 (д, 0,5H), 3,88 (д, 0,5H), 4,02 (д, 0,5H), 4,55 (д, 0,5H), 4,64 (д, 0,5H), 6,77 (д, 1H), 7,18 (м, 4H), 7,25 (д, 1H), 7,77 (д, 0,5H), 7,86 (д, 0,5H).

Приклад 9-24

4-{1-[3-(4-Ізопропілфеніл)акрилоїл]піперидин-3-іл}-2-метилбензойна кислота

МС (PX-МС) 426,3 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ Ротамерна суміш: 7,89 (д, 1H), 7,54 (м, 3H), 7,22 (м, 4H), 7,11 (дд, 1H), 4,66 (д, 1H), 4,29 (дд, 1H), 3,32 (м, 0,5H), 3,19 (м, 0,5H), 2,83 (м, 3H), 2,58 (с, 3H), 2,03 (д, 1H), 1,86 (м, 3H), 1,63 (м, 1H), 1,23 (м, 6H).

Приклад 9-25

3-(4-Карбокси-3-метилфеніл)піперидин-1-карбонової кислоти 4-ізопропілбензиловий естер

МС (PX-МС) 394,1 (M-H)<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,85 (д, 1H), 7,27 (д, 2H), 7,22 (д, 2H), 7,13 (м, 2H), 5,08 (с, 2H), 4,15 (д, 2H), 2,89 (м, 3H), 2,67 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 1,97 (д, 1H), 1,75 (м, 2H), 1,58 (м, 1H), 1,23(д, 6H).

Приклад 9-26

2-Метил-4-{1-[3-(4-трифторметилфеніл)пропіоніл]піперидин-3-іл}бензойна кислота

МС (PX-МС) 420,2 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,86 (дд, 1H), 7,57 (м, 2H), 7,44 (дд, 2H), 7,17 (м, 1H), 7,12 (м, 1H), 4,57 (т, 1H), 3,93 (дд, 1H), 3,24 (дд, 1H), 3,09 (к, 1H), 3,01 (м, 2H), 2,80 (м, 1H), 2,69 (м, 1H), 2,56 (д, 3H), 1,95 (т, 1H), 1,78 (м, 2H), 1,46 (м, 1H).

Приклад 9-27

4-{1-[3-(4-Ізопропілфеніл)пропіоніл]піперидин-3-іл}-2-метилбензойна кислота

МС (PX-МС) 394,3 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,86 (т, 1H), 7,16 (м, 5H), 7,07 (м, 1H), 4,58 (дд, 1H), 3,84 (дд, 1H), 3,05-2,61 (м, 7H), 2,56 (д, 3H), 2,19 (т, 1H), 1,89 (т, 1H), 1,71 (м, 2H), 1,40 (м, 1H), 1,28 (м, 1H), 1,22 (д, 6H).

Приклад 9-28

Ізомер 2-метокси-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}бензойної кислоти з L-винної кислоти

Використовували оптично чистий вихідний матеріал:

L-(+)-винна кислота: 97,5% ее сіль L-винної кислоти метил 5-(3-піперидиніл)-2-метоксибензоату.

ВЕРХ аналіз: Chirobiotic V, 1мл/хв, 100% метанолу, 0,1% триетиламіну, 0,1% оцтової кислоти; чу = 6,29хв, 8,53хв.

МС (XIAT) 504,8 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,16 (д, 2H), 7,79 (д, 2H), 7,75 (ш, 1H), 7,47 (ш, 1H), 7,09 (д, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,82 (т, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,07 (д, 1H), 1,88 (м, 2H), 1,70 (м, 1H), 1,28 (с, 1H).

Приклад 9-29

Ізомер 2-метокси-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}бензойна кислота з D-винної кислоти

Використовували оптично чистий вихідний матеріал:

D-(-)-винна кислота: 91,8% ее сіль D-винної кислоти метил 5-(3-піперидиніл)-2-метоксибензоату

ВЕРХ аналіз: Chirobiotic V, 1мл/хв, 100% метанолу, 0,1% триетиламіну, 0,1% оцтової кислоти; чу=6,29хв, 8,53хв

МС (XIAT) 504,8 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,16 (д, 2H), 7,79 (д, 2H), 7,75 (ш, 1H), 7,47 (ш, 1H), 7,09 (д, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,82 (т, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,07 (д, 1H), 1,88 (м, 2H), 1,70 (м, 1H), 1,28 (с, 1H).

Приклад 9-30

2-Фтор-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}бензойна кислота

МС (PX-МС) 493,0 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,13 (д, 2H), 7,85 (ш с, 1H), 7,79 (д, 2H), 7,53 (шс, 1H), 7,15 (т, 1H), 2,89 (т, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,08 (д, 1H), 1,89 (м, 2H), 1,71 (м, 1H).

Приклад 9-31

3-(3-Карбокси-4-фторфеніл)піперидин-1-карбонової кислоти 4-трифторметилбензиловий естер

МС (PX-МС) 493,0 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,13 (д, 2H), 7,85 (ш с, 1H), 7,79 (д, 2H), 7,53 (шс, 1H), 7,15 (т, 1H), 2,89 (т, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,08 (д, 1H), 1,89 (м, 2H), 1,71 (м, 1H).

#### Приклад 10

{3-[4-метил-3-(1H-тетразол-5-іл)феніл]піперидин-1-іл}-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-іл]метанон

(R)-2-метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}бензойну кислоту (Приклад 9-1; 1,026г, 2,10ммоль) розчиняли в 20мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і обробляли оксалілхлоридом (0,22мл, 2,52ммоль) і 10мл диметилформаміду. Суміш залишали перемішуватись протягом 1г до розчинення всіх твердих речовин. Повільно додавали 10мл ТГФ насиченого аміаком. Утворювався тонкий білий осад. Суспензію перемішували протягом 20хв потім розводили діетиловим етером (100мл), промивали 100мл H<sub>2</sub>O, 0,2N водного HCl, насиченого водного NaHCO<sub>3</sub> і розсолу. Органічну фазу сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Одержане масло флеш хроматографували 50% етилацетат/гексани одержуючи 740мг (72%) бажаного 2-метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}бензаміду як прозоре масло.

МС (PX-МС) 488,6 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,02 (д, 2H), 7,69 (д, 2H), 7,33 (шс, 1H), 7,19 (шс, 2H), 5,85 (шс, 2H), 3,01 (ш, 2H), 2,79 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,08 (д, 1H), 1,89 (м, H), 1,77 (к, 1H), 1,67 (м, 1H).

(R)-2-метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}бензаміду (230мг, 0,47ммоль) розчиняли в піридині (5мл) і охолоджували до 0°C. По краплям додавали трифтороцтовий ангідрид (0,67мл, 4,72ммоль). Перемішували протягом 1г при 0°C після додавання. Реакцію розводили діетиловим етером (100мл) і промивали 1 N HCl (2×100мл) і насиченим NaHCO<sub>3</sub> (100мл). Органічну фазу сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Одержане масло флеш хроматографували 33% етилацетат/гексани одержуючи 262мг (97%) бажаного 2-метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}бензонітрилу як прозоре масло.

МС (PX-МС) 470,0 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,99 (д, 2H), 7,74 (д, 2H), 7,46 (шс, 1H), 7,35 (шс, 1H), 7,19 (м, 1H), 2,82 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,52 (с, 3H), 2,14 (д, 1H), 1,97 (м, H), 1,78 (м, 2H).

(R)-2-метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}бензонітрил (262мг, 0,56ммоль) розчиняли в толуолі (5мл). Додавали азид триметилолова (230мг, 1,12ммоль) і суміш нагрівали при температурі кипіння протягом 24г. Суміш розводили діетиловим етером (100мл) і промивали 0,1 N HCl (100мл). Органічну фазу сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Одержане масло флеш хроматографували 7,5% метанол/хлороформ (мо-

дифікований 0,5%гідроксиду амонію). Фракції продукту об'єднували і концентрували при пониженому тиску. Одержане масло переносили в 100мл етилацетату і екстрагували 0,1 N HCl (100мл). Органічну фазу сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи 132мг (46%) бажаного {3-[4-метил-3-(1H-тетразол-5-іл)феніл]піперидин-1-іл}-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-іл]метанону як прозоре масло.

МС (PX-МС) 513,0 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,13 (д, 2H), 7,79 (д, 2H), 7,56 (шс, 1H), 7,39 (м, 2H), 2,89 (т, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,44 (с, H), 2,10 (д, 1H), 1,90 (м, 2H), 1,72 (м, 1H).

#### Приклад 11

(S)-2-Метил-2-(2-метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}феноксипропіонова кислота

У 500мл пляшку Парра завантажували 2,0г 10% паладію на вугіллі (50% води) і заливали 50мл етанолу. 2-метил-5-нітроанізол (10,0г, 59,8ммоль) розчиняли в 100мл етанолу і додавали до суспензії каталізатору. Реакціюгідрували при 50 псі протягом 3г. Каталізатор фільтрували крізь шар целіту. Залишок на фільтрі промивали 150мл етанолу і фільтрат концентрували при пониженому тиску одержуючи 8,05г (98%) 5-аміно-2-метиланізолу як прозоре масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,90 (д, 1H), 6,23 (м, 2H), 3,78 (с, 3H), 2,11 (с, 3H).

5-аміно-2-метиланізол (8,05г, 58,7ммоль) розчиняли в 244мл води і 8,1мл концентрованої H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і охолоджували до 0 °C. По краплям при перемішуванні додавали NaNO<sub>2</sub> (4,86г, 70,4ммоль) в 61мл води. Реакцію перемішували 30 хвилин при 0°C. Додавали сечовину (0,70г, 11,7ммоль) і перемішування продовжували протягом ще 30 хвилин. Блідо-жовтий розчин переносили у крапельну воронку і повільно додавали до розчин йодиду калію (19,48г, 117,4ммоль) в 122мл води, що перемішується. Розчин перемішували при кімнатної температури протягом 1г після завершення додавання. Реакцію екстрагували діетиловим етером (3×300мл). Органічні екстракти об'єднували і промивали 1 M Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (2×200мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи 9,60г (66%) 5-йод-2-метиланізолу як коричневе масло.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,19 (дд, 1H), 7,10 (д, 1H), 6,86 (т, 1H), 3,81 (с, 3H), 2,15 (с, 3H).

5-йод-2-метиланізол (9,60г, 38,70ммоль) і діетил-(3-піридил)боран (5,70г, 38,70ммоль) розчиняли в 60мл тетрагідрофурану в 250мл круглодонній колбі спорядженій магнітною мішалкою. Додавали карбонат натрію (8,20г, 77,40ммоль) і 30мл води після чого тетракс(трифенілфосфін)паладію(0) (0,90г, 0,77ммоль) і 15мл етанолу. Суміш нагрівали при температурі кипіння протягом 24г під азотом потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш розводили 200мл води і екстрагували діетиловим етером (2×200мл). Органічні фази об'єднували і екстрагували 1N HCl (3×150мл). Кислотні екстракти об'єднували і робили основними 5N воднимгідроксидом натрію. Цей основний шар

екстрагували діетиловим етером (3×150мл) і екстракти об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи 7,71г (99%) 2-метил-5-(3-піридил)анізолу як коричневе масло.

МС (PX-MC) 200,1 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,87 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,03 (дд, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,25 (д, 1H), 7,08 (д, 1H), 7,00 (с, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,27 (с, 3H).

У 500мл л колбу для гідрування завантажували 0,77г оксиду платини (II) і промивали азотом. Додавали 2-метил-5-(3-піридил)анізол (7,71г, 38,7ммоль) як розчин в 150мл оцтової кислоти. Суспензію гідрували при 45 псі протягом 18г. Катализатор фільтрували крізь целіт і фільтрувальний шар промивали 200мл оцтової кислоти. Фільтрат концентрували при пониженому тиску. Одержане масло переносили в 300мл води і робили основним 5N водним гідроксидом натрію. Цей основний шар екстрагували етилацетатом (2×300мл) і екстракти об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Одержане масло переносили в 300мл гарячого етанолу. Додавали L-(+)-винну кислоту (5,81г, 38,7ммоль) в 50мл гарячого етанолу в етанольний розчин і залишали перемішуватись при кімнатній температурі протягом 24г, одержаний білий осад збирали фільтруванням. Білу тверду речовину перекристалізували з гарячого 5% H<sub>2</sub>O/етанол (200мл) одержуючи 4,88г (35%) солі L-винної кислоти 5-(3-піперидиніл)-2-метиланізолу як білу тверду речовину. Маткові розчини об'єднували і концентрували при пониженому тиску. Одержане масло переносили в 500мл діетилового етеру і промивали 300мл насиченого водного NaHCO<sub>3</sub>. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Одержане масло переносили в 200мл гарячого етанолу. Додавали D-(-)-винну кислоту (3,75г, 25,0ммоль) в 50мл гарячого етанолу і залишали перемішуватись при кімнатній температурі протягом 48г, одержаний білий осад збирали фільтруванням. Білу тверду речовину перекристалізували з гарячого 5% H<sub>2</sub>O/етанол (300мл) одержуючи 5,36г (39%) солі D-винної кислоти 5-(3-піперидиніл)-2-метиланізолу як білу тверду речовину.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,06 (д, 1H), 6,82 (д, 1H), 6,71 (дд, 1H), 3,87 (с, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,27 (м, 2H), 2,97 (т, 1H), 2,86 (к, 2H), 2,09 (с, 3H), 1,85 (д, 2H), 1,69 (м, 2H).

Сіль L-винної кислоти 3-(3-метокси-4-метилфеніл)-1H-піперидину (4,88г, 13,73ммоль) повільно розчиняли в бромводневій кислоті (50мл) і одержану суміш нагрівали при 140°C протягом 2г. Після охолодження до кімнатної температури, бромводневу кислоту і воду відганяли і одержане коричневе масло азеотропували толуолом (3×100мл) і сушили під високим вакуумом протягом 18г. Одержану жовто-коричневу тверду речовину гідробромідної солі (3-(3-гідрокси-4-метилфеніл)-1H-піперидину (3,74г, 13,73ммоль)) розчиняли в 25мл води і 50мл тетрагідрофурані. Додавали бікарбонат натрію (2,31г, 27,46ммоль) після чого дибензил-дикарбонат (3,93г,

13,73ммоль). Реакцію перемішували протягом 1г при кімнатній температурі потім розводили 300мл діетилового етеру і промивали 200мл 0,5 N HCl. Органічну фазу сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Одержане масло флеш хроматографували 33% етилацетат/гексани одержуючи 3,41г (76%) бажаного 3-(3-гідрокси-4-метилфеніл)піперидин-1-карбонової кислоти бензилового естеру як прозоре масло.

МС (PX-MC) 324,2 (M-H)<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,36 (м, 5H), 7,05 (д, 1H), 6,70 (дд, 1H), 6,63 (с, 1H), 5,14 (м, 2H), 4,22 (т, 2H), 2,79 (т, 2H), 2,61 (м, 1H), 2,21 (с, 3H), 1,97 (д, 1H), 1,76 (м, 1H), 1,57 (м, 2H).

ВЕРХ аналіз: Chiralcel OJ, 1мл/хв, 40% етанол/гептан 0,2% діетиламін, чу=10,22хв.

еє=90,4%.

До розчину 3-(3-гідрокси-4-метилфеніл)піперидин-1-карбонової кислоти бензилового естеру (2,02г, 6,21ммоль) в 15мл диметилформаміду додавали карбонат цезію (4,05г, 12,42ммоль) і етил-2-бромізобутират (3,64мл, 24,83ммоль). Суміш нагрівали при 60°C під N<sub>2</sub> при перемішуванні протягом 18г і охолоджували до кімнатної температури. Одержану коричневу суспензію розводили 300мл води і екстрагували діетиловим етером (2×200мл). Органічні фази об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Одержане масло флеш хроматографували 20% етилацетат/гексани одержуючи 1,36г (50%) бажаного 3-[3-(1-етоксикарбоніл-1-метилетокси)-4-метилфеніл]піперидин-1-карбонової кислоти бензилового естеру як прозоре масло.

МС (PX-MC) 462,1 (M+Na)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,34 (м, 5H), 7,06 (д, 1H), 6,73 (д, 1H), 6,52 (с, 1H), 5,13 (м, 2H), 4,22 (м, 4H), 2,74 (к, 1H), 2,70 (т, 1H), 2,57 (м, 1H), 2,19 (с, 3H), 1,96 (д, 1H), 1,76 (м, 1H), 1,57 (д, 6H), 1,53 (с, 2H), 1,22 (т, 3H).

У 250мл пляшку Парра завантажували 0,27г 10% паладію на вугіллі (50% води) і додавали 20мл етанолу. 3-[3-(1-етоксикарбоніл-1-метилетокси)-4-метилфеніл]піперидин-1-карбонової кислоти бензиловий естер (1,36г, 3,09ммоль) розчиняли в 50мл етанолу і додавали до суспензії катализатору. Реакцію гідрували при 50 псі протягом 2г. Катализатор фільтрували крізь шар целіту. Залишок на фільтрі промивали 150мл етанолу і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Одержане масло переносили в 20мл гарячого етанолу до якого додавали L-винну кислоту (464мг, 3,09ммоль) в 10мл гарячого етанолу. Розчин залишали перемішуватись 24г при кімнатній температурі. Білий кристалічний осад збирали фільтруванням одержуючи 805мг (57%) солі L-винної кислоти 2-метил-2-(2-метил-5-піперидин-3-ілфенокси)пропіонової кислоти як білу кристалічну речовину.

МС (PX-MC) 306,3 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,11 (д, 1H), 6,78 (д, 1H), 6,44 (с, 1H), 4,16 (к, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,21

(т, 2H), 2,78 (м, 2H), 2,10 (с, 3H), 1,81 (м, 2H), 1,69 (м, 1H), 1,56 (м, 1H), 1,51 (с, 6H), 1,14 (т, 3H).

ВЕРХ аналіз: Chiralpak AD, 1мл/хв, 5% ізопропанол/гептан 0,2% діетиламін, чу=9,75хв.  
еє=100%.

Сіль L-винної кислоти 2-метил-2-(2-метил-5-піперидин-3-ілфенокси)пропіонової кислоти (155мг, 0,34ммоль) розчиняли в 50мл етилацетату і промивали 50мл насиченого водного  $\text{NaHCO}_3$ . Органічну фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при пониженому тиску. Одержане масло переносили в 2мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і додавали 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід (130мг, 0,68ммоль) і 4-метил-2-[4-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-5-карбонову кислоту (98мг, 0,34ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі під азотом протягом 72г. Реакцію розводили 100мл діетилового етеру і промивали водою (100мл), 0,5 N HCl (2×100мл), насиченим водним  $\text{NaHCO}_3$  (2×100мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при пониженому тиску одержуючи 2-метил-2-(2-метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}фенокси)пропіонової кислоти етиловий естер (179мг, 91%) як прозоре масло.

МС (PX-МС) 575,0 (M-H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) δ 8,04 (д, 2H), 7,70 (д, 2H), 7,07 (д, 1H), 6,73 (м, 1H), 6,52 (м, 1H), 4,21 (м, 2H), 2,64 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,05 (м, 1H), 1,81 (м, 2H), 1,62 (м, 2H), 1,57 (м, 6H), 1,21 (м, 3H).

Суміш 2-метил-2-(2-метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}фенокси)пропіонової кислоти етилового естеру (179мг, 0,31ммоль), карбонату калію (86мг, 0,62ммоль), метанолу (10мл) і води (2мл) нагрівали при температурі кипіння протягом 3г, охолоджували до кімнатної температури і концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок переносили у воду (50мл), підкислювали 1N водною хлорводневою кислотою і екстрагували етилацетатом (2×50мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним хлорид натрію, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували, концентрували при пониженому тиску одержуючи 151 мг (89%) 2-метил-2-(2-метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}фенокси)пропіонової кислоти як білу тверду речовину.

МС (PX-МС) 547,0 (M-H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) δ 8,13 (д, 2H), 7,78 (д, 2H), 7,08 (д, 1H), 6,79 (м, 1H), 6,68 (м, 1H), 2,74 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 2,03 (д, 1H), 1,91 (шм, 2H), 1,79 (м, 2H), 1,54 (шс, 6H).

Приклад 11-1

(S)-3-[3-(1-Карбокси-1-метилетокси)-4-метилфеніл]піперидин-1-карбонової кислоти 4-трифторметилбензиловий естер

Сіль L-винної кислоти 2-метил-2-(2-метил-5-піперидин-3-ілфенокси)пропіонової кислоти етилового естеру (Приклад 11; 155мг, 0,34 ммоль) розчиняли в 50мл етилацетату і промивали 50мл насиченого водного  $\text{NaHCO}_3$ . Органічну фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували при пониженому тиску. Одержане масло переносили в 3мл толуолу і

додавали імідазол-1-карбонової кислоти 4-трифторметилбензиловий естер (92мг, 0,34ммоль). Реакцію перемішували протягом 18г при кімнатній температурі під азотом. Реакцію флеш хроматографували 15% етилацетат/гексани одержуючи 157мг (91%) бажаного 3-[3-(1-етоксикарбоніл-1-метилетокси)-4-метилфеніл]піперидин-1-карбонової кислоти 4-трифторметилбензилового естеру як прозоре масло.

МС (PX-МС) 525,2 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) δ 7,61 (д, 2H), 7,46 (д, 2H), 7,07 (д, 1H), 6,74 (м, 1H), 6,52 (с, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,21 (м, 2H), 2,73 (шм, 2H), 2,58 (м, 1H), 2,19 (с, 3H), 1,97 (д, 1H), 1,76 (м, 2H), 1,58 (м, 6H), 1,22 (м, 3H).

Суміш 3-[3-(1-етоксикарбоніл-1-метилетокси)-4-метилфеніл]піперидин-1-карбонової кислоти 4-трифторметилбензилового естеру (156мг, 0,31ммоль), карбонату калію (85 мг, 0,62ммоль), метанолу (10мл) і води (2мл) нагрівали при температурі кипіння протягом 3г, охолоджували до кімнатної температури і концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок переносили у воду (50мл), підкислювали 1N водною хлорводневою кислотою і екстрагували етилацетатом (2×50мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним хлоридом натрію, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували, концентрували при пониженому тиску одержуючи 139мг (94%) 3-[3-(1-карбокси-1-метилетокси)-4-метилфеніл]піперидин-1-карбонової кислоти 4-трифторметилбензилового естеру як білу тверду речовину.

МС (PX-МС) 478,1 (M-H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) δ 7,66 (д, 2H), 7,54 (м, 2H), 7,07 (д, 1H), 6,77 (д, 1H), 6,67 (с, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,14 (м, 2H), 2,88 (шм, 2H), 2,58 (т, 1H), 2,17 (с, 3H), 1,96 (д, 1H), 1,77 (м, 2H), 1,62 (м, 1H), 1,57 (с, 6H).

Приклади 11-2 і 11-3 одержували з аналогічних вихідних матеріалів використовуючи методи аналогічні описаним в Прикладах 11 і 11-1.

Приклад 11-2

(R)-2-Метил-2-(2-метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)-тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}фенокси)пропіонова кислота

Сіль D-винної кислоти 3-(3-метокси-4-метилфеніл)-1 H-піперидину (Приклад 11; 5,36г, 15,08ммоль) повільно розчиняли в бромводневій кислоті (50мл) і одержану суміш нагрівали при 140°C протягом 2г. Після охолодження до кімнатної температури, бромводневу кислоту і воду відганяли і одержану коричневе масло азеотропували толуолом (3×100мл) і сушили під високим вакуумом протягом 18г. Одержану жовто-коричневу тверду речовину (гідробромідна сіль 3-(3-гідрокси-4-метилфеніл)-1H-піперидину (4,11 г, 15,08ммоль)) розчиняли в 25мл води і 50мл тетрагідрофурану.

Додавали бікарбонат натрію (2,54г, 30,16ммоль) після чого дибензил-дикарбонат (4,32г, 15,08ммоль). Реакцію перемішували протягом 1г при кімнатній температурі потім розводили 300мл діетилового етеру і промивали 200мл 0,5 N

HCl. Органічну фазу сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Одержане масло флеш хроматографували 33% етилацетат/гексани одержуючи 3,82г (78%) бажаного 3-(3-гідрокси-4-метилфеніл)піперидин-1-карбонової кислоти бензилового естеру як прозоре масло.

МС (PX-МС) 324,2 (M-H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,36 (м, 5H), 7,05 (д, 1H), 6,70 (дд, 1H), 6,63 (с, 1H), 5,14 (м, 2H), 4,22 (т, 2H), 2,79 (т, 2H), 2,61 (м, 1H), 2,21 (с, 3H), 1,97 (д, 1H), 1,76 (м, 1H), 1,57 (м, 2H).

ВЕРХ аналіз: Chiralcel OJ, 1мл/хв, 40% етанол/гептан 0,2% діетиламін, чу=8,55хв.

ee=85,8%.

До розчину 3-(3-гідрокси-4-метилфеніл)піперидин-1-карбонової кислоти бензилового естеру (2,24г, 6,88ммоль) в 15мл диметилформаміді додавали карбонат цезію (4,49г, 13,77ммоль) і етил-2-бромізобутират (4,04мл, 27,53ммоль). Суміш нагрівали при 60°C під N<sub>2</sub> при перемішуванні протягом 18г і охолоджували до кімнатної температури. Одержану коричневу суспензію розводили 300мл води і екстрагували діетиловим етером (2×200мл). Органічні фази об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Одержане масло флеш хроматографували 20% етилацетат/гексани одержуючи 1,36г (45%) бажаного 3-[3-(1-етоксикарбоніл-1-метилетокси)-4-метилфеніл]піперидин-1-карбонової кислоти бензилового естеру як прозоре масло.

МС (PX-МС) 462,1 (M+Na)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,34 (м, 5H), 7,06 (д, 1H), 6,73 (д, 1H), 6,52 (с, 1H), 5,13 (м, 2H), 4,22 (м, 4H), 2,74 (к, 1H), 2,70 (т, 1H), 2,57 (м, 1H), 2,19 (с, 3H), 1,96 (д, 1H), 1,76 (м, 1H), 1,57 (д, 6H), 1,53 (с, 2H), 1,22 (т, 3H).

У 250мл пляшку Парра завантажували 0,27г 10% паладію на вугіллі (50% води) і додавали 20мл етанолу. 3-[3-(1-етоксикарбоніл-1-метилетокси)-4-метилфеніл]піперидин-1-карбонової кислоти бензиловий естер (1,36г, 3,09ммоль) розчиняли в 50мл етанолу і додавали до суспензії каталізатору. Реакцію гідрували при 50 псі протягом 2г. Каталізатор фільтрували кризь шар целіту. Залишок на фільтрі промивали 150мл етанолу і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Одержане масло переносили в 20мл гарячого етанолу, до якого додавали D-винну кислоту (464мг, 3,09ммоль) в 10мл гарячого етанолу. Розчин залишали перемішуватись 24г при кімнатній температурі. Білий кристалічний осад збирали фільтруванням одержуючи 978мг (69%) солі D-винної кислоти 2-метил-2-(2-метил-5-піперидин-3-ілфенокси)пропіонової кислоти етилового естеру як білу кристалічну речовину.

МС (PX-МС) 306,3 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,11 (д, 1H), 6,78 (д, 1H), 6,44 (с, 1H), 4,16 (к, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,21 (т, 2H), 2,78 (м, 2H), 2,10 (с, 3H), 1,81 (м, 2H), 1,69 (м, 1H), 1,56 (м, 1H), 1,51 (с, 6H), 1,14 (т, 3H).

ВЕРХ аналіз: Chiralpak AD, 1мл/хв, 5% ізопропанол/гептан 0,2% діетиламін, чу=8,90хв.

ee=98%.

Сіль D-винної кислоти 2-метил-2-(2-метил-5-піперидин-3-ілфенокси)пропіонової кислоти етилового естеру обробляли використовуючи методики аналогічні описаним в Прикладі 11 одержуючи вказану в заголовку сполуку, (R)-2-метил-2-(2-метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}фенокси)пропіонова кислота

МС (PX-МС) 547,0 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,13 (д, 2H), 7,78 (д, 2H), 7,08 (д, 1H), 6,79 (м, 1H), 6,68 (м, 1H), 2,74 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 2,03 (д, 1H), 1,91 (шм, 2H), 1,79 (м, 2H), 1,54 (шс, 6H).

Приклад 11-3

(R)-3-[3-(1-Карбокси-1-метилетокси)-4-метилфеніл]піперидин-1-карбонової кислоти 4-трифторметилбензиловий естер

Вказану в заголовку сполуку одержували використовуючи вихідний матеріал одержаний в Прикладі 11-2 і використовуючи методики аналогічні описаним в Прикладі 11-1.

МС (PX-МС) 478,1 (M-H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,66 (д, 2H), 7,54 (м, 2H), 7,07 (д, 1H), 6,77 (д, 1H), 6,67 (с, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,14 (м, 2H), 2,88 (шм, 2H), 2,58 (т, 1H), 2,17 (с, 3H), 1,96 (д, 1H), 1,77 (м, 2H), 1,62 (м, 1H), 1,57 (с, 6H).

Приклади 11-4, 11-5 і 11-6 одержували використовуючи методи аналогічні тим, що описані в Прикладі 11 і 11-1.

Приклад 11-4

2-Метил-2-(2-метил-4-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}фенокси)пропіонова кислота

МС (PX-МС) 547,0 (M-H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,17 (д, 2H), 7,78 (д, 2H), 7,06 (м, 2H), 6,96 (ш, 1H), 6,73 (шм, 1H), 2,71 (т, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,18 (шс, 3H), 2,02 (д, 1H), 1,84 (м, 2H), 1,67 (м, 1H), 1,54 (с, 6H).

Приклад 11-5

3-[4-(1-Карбокси-1-метилетокси)-3-метилфеніл]піперидин-1-карбонової кислоти 4-трифторметилбензиловий естер

МС (PX-МС) 478,0 (M-H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,66 (д, 2H), 7,54 (м, 2H), 7,03 (с, 1H), 6,94 (д, 1H), 6,72 (д, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,14 (м, 2H), 2,89 (шм, 2H), 2,57 (т, 1H), 2,19 (с, 3H), 1,93 (д, 1H), 1,79 (д, 1H), 1,70 (к, 1H), 1,58 (м, 1H), 1,55 (с, 6H).

Приклад 11-6

(S)-3-[3-(1-Карбокси-1-метилетокси)-4-метилфеніл]піперидин-1-карбонової кислоти 2-(4-трифторметилфеніл)етилловий естер і (R)-3-[3-(11-Карбокси-1-метилетокси)-4-метилфеніл]піперидин-1-карбонової кислоти 2-(4-трифторметилфеніл)етилловий естер

МС (PX-МС) 494,3 (M-H)<sup>+</sup>.

Дані обертання для R-ізомеру [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> 50,7° (с 0,82, CH<sub>3</sub>OH)

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,57 (ш с, 2H), 7,43 (ш с, 2H), 7,07 (д, 1H), 6,75 (ш с, 1H), 6,63 (с, 1H), 4,34 (ш с, 2H), 4,05 (шм, 2H), 3,06 (т, 2H), 2,72 (шм, 1H), 2,43 (шм, 1H), 2,18 (с, 3H), 1,92 (д, 1H), 1,70 (м, 1H), 1,61 (т, 1H), 1,56 (м, 1H), 1,43 (ш, 1H).

## Приклад 12

(S)-(2-метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}фенокси)оцтової кислоти

До розчину 3-(3-гідрокси-4-метилфеніл)піперидин-1-карбонової кислоти бензилового естеру (Приклад 11; 2,08г, 6,39ммоль) в 15мл диметилформаміду додавали карбонат цезію (4,17г, 12,78ммоль) і етилбромацетат (1,42мл, 12,78ммоль). Суміш нагрівали при 60°C під N<sub>2</sub> при перемішуванні протягом 3г і охолоджували до кімнатної температури. Одержану коричневу суспензію розводили 300мл води і екстрагували діетиловим етером (2×200мл). Органічні фази об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Одержане масло флеш хроматографували 15% етилацетат/гексани одержуючи 1,42г (54%) бажаного 3-(3-етоксикарбонілметокси-4-метилфеніл)піперидин-1-карбонової кислоти бензилового естеру як прозоре масло.

МС (PX-МС) 462,1 (M+Na)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,35 (м, 5H), 7,09 (д, 1H), 6,76 (д, 1H), 6,56 (с, 1H), 5,14 (м, 2H), 4,61 (с, 2H), 4,23 (м, 2H), 2,78 (к, 2H), 2,62 (м, 1H), 2,25 (с, 3H), 1,98 (м, 1H), 1,76 (м, 1H), 1,56 (м, 3H), 1,29 (т, 3H).

У 250мл пляшку Парра завантажували 0,14г 10% паладію на вугіллі (50% води) і додавали 20мл етанолу. 3-(3-етоксикарбонілметокси-4-метилфеніл)піперидин-1-карбонової кислоти бензиловий естер (1,42г, 3,45ммоль) розчиняли в 50мл етанолу і додавали до суспензії каталізатору. Реакцію гідрували при 50 псі протягом 2г. Каталізатор фільтрували крізь шар целіту. Залишок на фільтрі промивали 150мл етанолу і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Одержане масло переносили в 20мл гарячого етанолу, до якого додавали L-винну кислоту (518мг, 3,45ммоль) в 10мл гарячого етанолу. Розчин залишали перемішуватись 24г при кімнатній температурі. Білий кристалічний осад збирали фільтруванням одержуючи 730мг (50%) солі L-винної кислоти (2-метил-5-піперидин-3-ілфенокси)оцтової кислоти етилового естеру як білу кристалічну речовину.

МС (PX-МС) 278,3 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,11 (д, 1H), 6,78 (д, 1H), 6,44 (с, 1H), 4,16 (к, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,21 (т, 2H), 2,78 (м, 2H), 2,10 (с, 3H), 1,81 (м, 2H), 1,69 (м, 1H), 1,56 (м, 1H), 1,51 (с, 6H), 1,14 (т, 3H).

ВЕРХ аналіз: Chiralpak AD, 1мл/хв, 5% ізопропанол/гептан 0,2% діетиламін, чу=4,01хв.

ee=99,3%.

Сіль L-винної кислоти (2-метил-5-піперидин-3-ілфенокси)оцтової кислоти (147мг, 0,34ммоль) розчиняли в 50мл етилацетату і промивали 50мл насиченого водного NaHCO<sub>3</sub>. Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при пониженому тиску. Одержане масло переносили в 2мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і додавали 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід (132мг, 0,69ммоль) і 4-метил-2-[4-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-5-карбоніву кислоту (99мг, 0,34ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі під азотом протягом 24г.

Реакцію розводили 100мл діетилового етеру і промивали водою (100мл), 0,5 N HCl (2×100мл), насиченим водним NaHCO<sub>3</sub> (2×100мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при пониженому тиску одержуючи (2-метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}фенокси)оцтової кислоти етиловий естер (146мг, 76%) як прозоре масло.

МС (PX-МС) 547,1 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,03 (д, 2H), 7,69 (д, 2H), 7,10 (д, 1H), 6,76 (шс, 1H), 6,57 (шс, 1H), 4,62 (шс, 2H), 4,25 (к, 2H), 2,97 (шм, 1H), 2,72 (м, 1H), 2,52 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,09 (м, 1H), 1,91 (м, 1H), 1,70 (м, 4H), 1,28 (т, 3H).

Суміш (2-метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}фенокси)оцтової кислоти етилового естеру (146мг, 0,26ммоль), карбонату калію (71 мг, 0,52ммоль), метанолу (10мл) і води (2мл) нагрівали при температурі кипіння протягом 3г, охолоджували до кімнатної температури і концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок переносили у воду (50мл), підкислювали 1N водною хлорводневою кислотою і екстрагували етилацетатом (2×50мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним хлорид натрію, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували, концентрували при пониженому тиску одержуючи 130мг (94%) (S)-(2-метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}фенокси)оцтової кислоти як білу тверду речовину.

МС (PX-МС) 450,1 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,13 (д, 2H), 7,78 (д, 2H), 7,06 (м, 1H), 6,75 (шм, 2H), 4,66 (шс, 2H), 2,76 (т, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,04 (д, 1H), 1,83 (м, 2H), 1,67 (м, 1H).

## Приклад 12-1

(S)-3-(3-карбоксиметокси-4-метилфеніл)піперидин-1-карбонової кислоти 4-трифторметилбензиловий естер

Сіль L-винної кислоти (2-метил-5-піперидин-3-ілфенокси)оцтової кислоти етилового естеру (Приклад 12; 147мг, 0,34ммоль) розчиняли в 50мл етилацетату і промивали 50мл насиченого водного NaHCO<sub>3</sub>. Органічну фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували при пониженому тиску. Одержане масло переносили в 3мл толуолу і додавали імідазол-1-карбонової кислоти 4-трифторметилбензиловий естер (93мг, 0,34ммоль). Реакцію перемішували протягом 18г при кімнатній температурі під азотом. Реакцію флеш хроматографували 15% етилацетат/гексани одержуючи 118мг (74%) бажаного 3-(3-етоксикарбонілметокси-4-метилфеніл)піперидин-1-карбонової кислоти 4-трифторметилбензилового естеру як прозоре масло.

МС (PX-МС) 502,1 (M+Na)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,61 (д, 2H), 7,46 (д, 2H), 7,10 (д, 1H), 6,76 (д, 1H), 6,56 (с, 1H), 5,19 (м, 2H), 4,62 (с, 2H), 4,25 (м, 2H), 2,79 (шм, 2H), 2,63 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 2,02 (м, 1H), 1,80 (м, 2H), 1,56 (м, 4H), 1,28 (т, 3H).

Суміш 3-(3-етоксикарбонілметокси-4-метилфеніл)піперидин-1-карбонової кислоти 4-

трифторметилбензилового естеру (118мг, 0,25ммоль), карбонату калію (68 мг, 0,49ммоль), метанолу (10мл) і води (2мл) нагрівали при температурі кипіння протягом 3г, охолоджували до кімнатної температури і концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок переносили у воду (50мл), підкислювали 1N водною хлорводневою кислотою і екстрагували етилацетатом (2×50мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним хлорид натрію, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували, концентрували при пониженому тиску одержуючи 110мг (97%) (S)-3-(3-карбоксиметокси-4-метилфеніл)піперидин-1-карбонової кислоти 4-трифторметилбензилового естеру як білу тверду речовину.

МС (PX-MC) 450,1 (M-H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,66 (д, 2H), 7,54 (м, 2H), 7,06 (д, 1H), 6,76 (д, 1H), 6,69 (с, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,66 (с, 2H), 4,15 (м, 2H), 2,88 (шм, 2H), 2,62 (т, 1H), 2,21 (с, 3H), 1,96 (д, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,69 (т, 1H), 1,58 (м, 1H).

Приклад 12-2

(R)-(2-Метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}фенокси)оцтова кислота

До розчину 3-(3-гідрокси-4-метилфеніл)піперидин-1-карбонової кислоти бензилового естеру (Приклад 11-2; 2,34г, 7,19ммоль) в 15мл диметилформаміду додавали карбонат цезію (4,69г, 14,38ммоль) і етилбромацетат (1,60мл, 14,38ммоль). Суміш нагрівали при 60°C під N<sub>2</sub> при перемішуванні протягом 3г і охолоджували до кімнатної температури. Одержану коричневу суспензію розводили 300мл води і екстрагували діетиловим етером (2×200мл). Органічні фази об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Одержане масло флеш хроматографували 15% етилацетат/гексани одержуючи 1,78г (60%) бажаного 3-(3-етоксикарбонілметокси-4-метилфеніл)піперидин-1-карбонової кислоти бензилового естеру як прозоре масло.

МС (PX-MC) 462,1 (M+Na)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,35 (м, 5H), 7,09 (д, 1H), 6,76 (д, 1H), 6,56 (с, 1H), 5,14 (м, 2H), 4,61 (с, 2H), 4,23 (м, 2H), 2,78 (к, 2H), 2,62 (м, 1H), 2,25 (с, 3H), 1,98 (м, 1H), 1,76 (м, 1H), 1,56(м, 3H), 1,29 (т, 3H).

У 250мл пляшку Парра завантажували 0,18г 10% паладію на вугіллі (50% води) і додавали 20мл етанолу. 3-(3-етоксикарбонілметокси-4-метилфеніл)піперидин-1-карбонової кислоти бензиловий естер (1,78г, 4,33ммоль) розчиняли в 50мл етанолу і додавали до суспензії каталізатору. Реакцію ігдували при 50 псі протягом 2г. Каталізатор фільтрували кризь шар целіту. Залишок на фільтрі промивали 150мл етанолу і фільтрат концентрували при пониженому тиску. Одержане масло переносили в 20мл гарячого етанолу, до якого додавали D-винну кислоту (650мг, 4,33ммоль) в 10мл гарячого етанолу. Розчин залишали перемішуватись 24г при кімнатній температурі. Білий кристалічний осад збирали фільтруванням одержуючи 1,014г (55%) солі D-винної кислоти (2-

метил-5-піперидин-3-ілфенокси)оцтової кислоти етилового естеру як білу кристалічну речовину.

МС (PX-MC) 278,3 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,11 (д, 1H), 6,78 (д, 1H), 6,44 (с, 1H), 4,16 (к, 2H), 3,81 (с, 2H), 3,21 (т, 2H), 2,78 (м, 2H), 2,10 (с, 3H), 1,81 (м, 2H), 1,69 (м, 1H), 1,56 (м, 1H), 1,51 (с, 6H), 1,14 (т, 3H).

ВЕРХ аналіз: Chiralpak AD, 1мл/хв, 5% ізопропанол/гептан 0,2% діетиламін, чу=3,18.

ee=98,9.

Сіль D-винної кислоти (2-метил-5-піперидин-3-ілфенокси)оцтової кислота етилового естеру обробляли використовуючи методики аналогічні описаним в Прикладі 12 одержуючи вказану в заголовку сполуку, (R)-(2-метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}фенокси)оцтова кислота.

МС (PX-MC) 450,1 (M-H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,13 (д, 2H), 7,78 (д, 2H), 7,06 (м, 1H), 6,75 (шм, 2H), 4,66 (шс, 2H), 2,76 (т, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 2,04 (д, 1H), 1,83 (м, 2H), 1,67 (м, 1H).

Приклад 12-3

(R)-3-(3-Карбоксиметокси-4-метилфеніл)піперидин-1-карбонової кислоти 4-трифторметилбензиловий естер

Вказану в заголовку сполуку одержували використовуючи вихідний матеріал одержаний в Прикладі 12-2 і використовуючи методики аналогічні описаним в Прикладі 12-1.

МС (PX-MC) 450,1 (M-H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,66 (д, 2H), 7,54 (м, 2H), 7,06 (д, 1H), 6,76 (д, 1H), 6,69 (с, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,66 (с, 2H), 4,15 (м, 2H), 2,88 (шм, 2H), 2,62 (т, 1H), 2,21 (с, 3H), 1,96 (д, 1H), 1,79 (м, 1H), 1,69 (т, 1H), 1,58 (м, 1H).

Приклади 12-4 і 12-5 одержували використовуючи методи аналогічні тим, що описані в Прикладі 12 і 12-1.

Приклад 12-4

(2-Метил-4-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}фенокси)оцтова кислота

МС (PX-MC) 519,0 (M-H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,13 (д, 2H), 7,78 (д, 2H), 7,03 (ш с, 2H), 6,74 (шм, 1H), 4,64 (шс, 2H), 2,74 (т, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,22 (шс, 3H), 2,02 (д, 1H), 1,84 (м, 2H), 1,67 (м, 1H).

Приклад 12-5

3-(4-Карбоксиметокси-3-метилфеніл)піперидин-1-карбонової кислоти 4-трифторметилбензиловий естер

МС (PX-MC) 450,0 (M-H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,66 (д, 2H), 7,54 (м, 2H), 7,03 (с, 1H), 6,99 (д, 1H), 6,73 (д, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,64 (с, 2H), 4,15 (м, 2H), 2,89 (шм, 2H), 2,58 (т, 1H), 2,23 (с, 3H), 1,94 (д, 1H), 1,79 (д, 1H), 1,69 (к, 1H), 1,58 (м, 1H).

Приклад 13

C,C-Трифтор-N-(2-метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}феніл)метансульфонамід

2-Нітро-4-бромтолуол (8,74г, 40,46ммоль) розчиняли в 75мл діоксану і 25мл води, до яких додавали діетил-(3-піридил)боран (5,95г, 40,46ммоль),



карбонат натрію (8,58г, 80,91ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (0,94г, 0,81ммоль). Суміш нагрівали при температурі кипіння протягом 18г потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш розводили 600мл води і екстрагували діетиловим етером (2×300мл). Органічні фази об'єднували і екстрагували 0,3 N HCl (3×200мл). Кислотні екстракти об'єднували і робили основними 5N водним гідроксидом натрію. Цей основний шар екстрагували діетиловим етером (2×300мл) і екстракти об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи 6,39г (74%) 2-нітро-4-(3-піридил)толуол як коричневе масло.

МС(PX-МС) 215,1 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,87 (д, 1H), 8,66 (д, 1H), 8,20 (д, 1H), 7,92 (д, 1H), 7,73 (дд, 1H), 7,44 (м, 2H), 2,66 (с, 3H).

У 500мл колбу для гідрування завантажували 0,64г оксиду платини (II) і промивали азотом. Додавали 2-нітро-4-(3-піридил)толуол (19,57г, 81,10ммоль) як розчин в 150мл оцтової кислоти. Суспензію гідрували при 45 псі протягом 18г. Катализатор фільтрували крізь целіт і фільтрувальний шар промивали 300мл етилацетат. Фільтрат концентрували при пониженому тиску. Одержане масло переносили в 300мл води і робили основним 5N водним гідроксидом натрію. Цей основний шар екстрагували етилацетатом (2×300мл) і екстракти об'єднували і сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи 5,38г (95%) 2-аміно-4-(3-піперидиніл)толуол як коричневе масло.

МС(PX-МС) 191,2 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,97 (д, 1H), 6,56 (дд, 1H), 6,54 (д, 1H), 3,57 (шс, 1H), 3,12 (дд, 2H), 2,61 (м, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,95 (шс, 2H), 1,75 (м, 1H), 1,57 (м, 2H).

2-Аміно-4-(3-піперидиніл)толуол (1,25г, 6,57ммоль) розчиняли в 25мл тетрагідрофурану. Додавали 1N гідроксид натрію (13,14мл, 13,14ммоль) після чого дибензил-дикарбонат (1,88г, 6,57ммоль). Реакцію перемішували протягом 2г при кімнатній температурі, потім розводили 200мл діетилового етеру і промивали 200мл води. Органічну фазу сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Одержане масло флеш хроматографували 20% етилацетат/гексан одержуючи 1,414г (66%) бажаного 3-(3-аміно-4-метилфеніл)піперидин-1-карбонові кислоти бензилового естеру як прозоре масло.

МС (PX-МС) 325,2 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР(400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,34 (м, 5H), 6,81 (д, 1H), 6,45 (с, 1H), 6,32 (д, 1H), 5,06 (с, 2H), 4,02 (м, 2H), 2,76 (шм, 1H), 2,41 (т, 1H), 1,97 (с, 3H), 1,82 (д, 2H), 1,69 (д, 1H), 1,54 (к, 1H), 1,44 (т, 1H).

3-(3-Аміно-4-метилфеніл)піперидин-1-карбонові кислоти бензиловий естер (470мг, 1,45ммоль) розчиняли в 10мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і охолоджували до 0°C. Додавали триетиламін (0,4мл, 2,90ммоль) після чого по краплям додавали ангідрид трифторметансульфонові кислоти (0,24мл, 1,45ммоль) і реакцію перемішували протягом 0,5г при 0°C. Суміш концентрували при пониженому

тиску і переносили в 50мл води. Водну суспензію робили кислою 1 N HCl і екстрагували 50мл етилацетату. Органічну фазу сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Одержане масло флеш хроматографували 15% метанол/хлороформ (модифікований 1%гідроксиду амонію). Фракції продукту об'єднували і концентрували при пониженому тиску. Одержане масло переносили в 50мл води, робили кислим 1 N HCl і екстрагували 50мл етилацетату. Органічну фазу сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи 403мг (61%) бажаного 3-[4-метил-3-(трифторметансульфоніламіно)феніл]-піперидин-1-карбонові кислоти бензилового естеру як прозоре масло.

МС (PX-МС) 455,1 (M-H)<sup>-</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,35 (м, 5H), 7,22 (д, 1H), 7,18 (шс, 2H), 5,13 (с, 2H), 4,15 (д, 2H), 2,89 (шм, 2H), 2,65 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,00 (д, 1H), 1,76 (д, 1H), 1,69 (к, 1H), 1,58 (т, 1H).

У 250мл пляшку Парра завантажували 80мг 10% паладію на вугіллі (50% води) і додавали 10мл етанолу. 3-[4-метил-3-(трифторметансульфоніламіно)феніл]піперидин-1-карбонові кислоти бензиловий естер (403мг, 0,88ммоль) розчиняли в 20мл етанолу і додавали до суспензії катализатору. Реакцію гідрували при 45 псі протягом 2г. Додавали воду (50мл) до розчинення білого осаду і катализатор фільтрували крізь шар целіту. Залишок на фільтрі промивали 200мл 25% води/етанол і фільтрат концентрували при пониженому тиску одержуючи 275мг (97%) с,с,с-трифтор-N-(2-метил-5-піперидин-3-ілфеніл)метансульфонамід як білу кристалічну речовину.

МС (PX-МС) 323,2 (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,58 (шс, 1H), 8,29 (шс, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,92 (д, 1H), 6,56 (д, 1H), 3,24 (м, 2H), 2,87 (шм, 2H), 2,70 (т, 1H), 2,06 (с, 3H), 1,83 (т, 2H), 1,66 (м, 2H).

До 10мл круглодонної колби додавали с,с,с-трифтор-N-(2-метил-5-піперидин-3-ілфеніл)метансульфонамід (64мг, 0,20ммоль), 3мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід (76мг, 0,40ммоль) і 4-метил-2-[4-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-5-карбонові кислоти (57мг, 0,20ммоль). Суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 72г. Реакцію фільтрували і фільтрат флеш хроматографували 10% метанол/хлороформ (модифікований 1% гідроксиду амонію). Фракції продукту об'єднували і концентрували при пониженому тиску. Одержане масло переносили в 50мл води, робили кислим 1 N HCl і екстрагували 50мл етилацетату. Органічну фазу сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи 28мг (24%) с,с,с-трифтор-N-(2-метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}феніл)метансульфонамід як білу тверду речовину.

МС (PX-МС) 592,0 (M-H)<sup>-</sup>.

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,13 (д, 2H), 7,79 (д, 1H), 7,22 (шм, 3H), 2,81 (т, 1H), 2,48(с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,07 (д, 1H), 1,85 (м, 2H), 1,69 (м, 2H).

Приклад 13-1

3-[3-(Карбоксиметиламіно)-4-метилфеніл]піперидин-1-карбонової кислоти 4-трифторметилбензиловий естер

3-(3-Аміно-4-метилфеніл)піперидин-1-карбонової кислоти бензиловий естер (Приклад 13; 230мг, 0,71ммоль) розчиняли в 5мл диметилформаміду. Додавали карбонат цезію (462мг, 1,42 моль) і етилбромацетат (86мкл, 0,78ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 72г. Додавали ще 86мкл етилбромацетату і реакцію перемішували ще 24г. Суміш розводили 100мл води і екстрагували діетиловим етером (2×50мл). Органічні екстракти об'єднували, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску. Одержане масло флеш хроматографували 20% етилацетат/гексани одержуючи 152мг (52%) 3-[3-(етоксикарбонілметил-аміно)-4-метилфеніл]піперидин-1-карбонової кислоти бензилового естеру як прозоре масло.

МС (PX-МС) 411,2 (M+H)<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,37 (м, 5H), 7,03 (д, 1H), 6,84 (шм, 1H), 6,78 (шм, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,22 (к, 2H), 3,98 (с, 2H), 2,79 (м, 2H), 2,63 (м, 1H), 2,25 (с, 3H), 1,99 (д, 1H), 1,83 (д, 1H), 1,58 (м, 2H), 1,28 (т, 3H).

У 100мл пляшку Парра завантажували 30мг 10% паладію на вугіллі (50% води) і додавали 10мл етанолу. 3-[3-(етоксикарбонілметил-аміно)-4-метилфеніл]піперидин-1-карбонової кислоти бензиловий естер (152мг, 0,37ммоль) розчиняли в 10мл етанолу і додавали до суспензії каталізатору. Реакцію ідрували при 45 псі протягом 2г. Каталізатор фільтрували крізь шар целіту. Залишок на фільтрі промивали 30мл етанолу і фільтрат концентрували при пониженому тиску одержуючи 126мг (100%) (2-метил-5-піперидин-3-ілфеніламіно)оцтової кислоти етиловий естер як прозоре масло.

МС (PX-МС) 277,2 (M+H)<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,80 (шс, 1H), 9,56 (шс, 1H), 7,02 (д, 1H), 6,55 (шм, 1H), 6,36 (шм, 1H), 4,22 (к, 2H), 3,93 (с, 2H), 3,52 (т, 2H), 3,13 (м, 1H), 2,87 (м, 2H), 2,02 (д, 1H), 1,98 (д, 1H), 1,59 (м, 2H), 1,23 (т, 3H).

(2-Метил-5-піперидин-3-ілфеніламіно)оцтової кислоти етиловий естер (63мг, 0,23ммоль) розчиняли в 3мл толуолу і додавали імідазол-1-карбонової кислоти 4-трифторметилбензиловий естер (93мг, 0,34ммоль). Реакцію перемішували протягом 18г при кімнатній температурі під азотом. Реакцію флеш хроматографували 15% етилацетат/гексани одержуючи 40мг (37%) бажаного 3-[3-(етоксикарбонілметил-аміно)-4-метилфеніл]піперидин-1-карбонової кислоти 4-трифторметилбензилового естеру як прозоре масло.

МС (PX-МС) 479,1 (M+H)<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,66 (д, 2H), 7,54 (м, 2H), 6,94 (д, 1H), 6,51 (д, 1H), 6,32 (м, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,21 (м, 2H), 3,96 (с, 2H), 2,91 (м, 2H), 2,58

(т, 1H), 2,13 (с, 3H), 1,97 (д, 1H), 1,80 (д, 1H), 1,72 (м, 1H), 1,58 (м, 1H), 1,23 (м, 3H).

Суміш 3-[3-(етоксикарбонілметиламіно)-4-метилфеніл]піперидин-1-карбонової кислоти 4-трифторметилбензилового естеру (40 мг, 0,084ммоль), карбонату калію (23 мг, 0,167ммоль), метанолу (5мл) і води (1мл) нагрівали при температурі кипіння протягом 3г, охолоджували до кімнатної температури і концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок переносили у воду (50мл), підкислювали 1N водною хлорводневою кислотою і екстрагували етилацетатом (2×50мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним хлоридом натрію, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували, концентрували при пониженому тиску одержуючи 40мг (99%) 3-[3-(карбоксиметил-аміно)-4-метилфеніл]піперидин-1-карбонової кислоти 4-трифторметилбензилового естеру як білу тверду речовину.

МС (PX-МС) 451,0 (M+H)<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,67 (д, 2H), 7,54 (шс, 2H), 6,94 (д, 1H), 6,50 (д, 1H), 6,35 (шс, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,15 (шм, 2H), 3,92 (с, 2H), 3,92 (м, 1H), 3,81 (м, 1H), 2,57 (т, 1H), 2,13 (с, 3H), 1,95 (д, 1H), 1,78 (д, 1H), 1,72 (к, 1H), 1,58 (т, 1H).

Приклад 13-2

(2-Метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}феніламіно)оцтова кислота

(2-Метил-5-піперидин-3-ілфеніламіно)оцтової кислоти етиловий естер (Приклад 13-1; 63мг, 0,23ммоль) розчиняли в 2мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і додавали 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід (87мг, 0,46ммоль) і 4-метил-2-[4-(трифторметил)феніл]-1,3-тіазол-5-карбоніву кислоту (65мг, 0,23ммоль). Реакцію перемішували при кімнатній температурі під азотом протягом 24г. Реакцію флеш хроматографували 30% етилацетат/гексани одержуючи 19мг (15%) бажаного (2-метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}феніламіно)оцтової кислоти етилового естеру як прозоре масло.

МС (PX-МС) 546,0 (M+H)<sup>+</sup>.

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,14 (д, 2H), 7,79 (д, 2H), 6,91 (м, 1H), 6,51 (м, 1H), 6,34 (м, 1H), 4,19 (шм, 2H), 3,97 (шс, 2H), 2,69 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 2,02 (д, 1H), 1,85 (м, 2H), 1,64 (м, 1H), 1,24 (шм, 3H).

Суміш

(2-метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-3-іл}феніламіно)оцтової кислоти етилового естеру (19мг, 0,035ммоль), карбонату калію (10мг, 0,07ммоль), метанолу (5мл) і води (1мл) нагрівали при температурі кипіння протягом 3г, охолоджували до кімнатної температури і концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок переносили у воду (50мл), підкислювали 1N водною хлорводневою кислотою і екстрагували етилацетатом (2×50мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним хлоридом натрію, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували, концентрували при пониженому тиску одержуючи 20мг (99%) (2-метил-5-{1-[4-метил-2-(4-трифторметилфеніл)тіазол-5-карбоніл]піперидин-

3-іл}феніламіно)оцтової кислоти як білу тверду речовину.

МС(РХ-МС) 518,0 (М-Н)⁻.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,13 (д, 2Н), 7,79 (д, 2Н), 6,97 (м, 1Н), 6,54 (м, 1Н), 6,37 (м, 1Н), 3,91 (шс, 2Н), 2,71 (т, 1Н), 2,69 (м, 1Н), 2,47 (с, 3Н), 2,12 (с, 3Н), 2,03 (д, 1Н), 1,87 (м, 2Н), 1,65 (м, 1Н).