



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 107576

(13) C2

(51) МПК

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/541 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

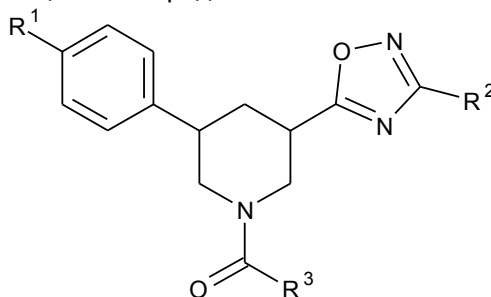
(21) Номер заявки: а 2011 15402
(22) Дата подання заявки: 18.05.2010
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 26.01.2015
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 10 2009 022 894.2
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 27.05.2009
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: DE
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.02.2012, Бюл.№ 3
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 26.01.2015, Бюл.№ 2
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/EP2010/003024, 18.05.2010

(72) Винахідник(и):
Хаймбах Дірк (DE),
Рьоріг Сусанне (DE),
Канчо Гранде Йоланда (ES/DE),
Бендер Еккхард (DE),
Ціммерманн Катя (DE),
Бухмюллер Аня (DE),
Гердес Крістоф (DE),
Гнот Марк Жан (DE),
Герікке Керстен Маттіас (DE),
Еске Маріо (DE)
(73) Власник(и):
БАЄР ІНТЕЛЛЕКЧУЕЛ ПРОПЕРТІ ГМБХ,
Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim,
Germany (DE)
(74) Представник:
Шамріна Олена Олексіївна, реєстр. №141
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
WO 2009/068214 A2 (BAYER SCHERING PHARMA AG [DE]; HEIMBACH DIRK [DE]; ROEHRIG SUSANNE [DE]), 04.06.2009
US 2006/004049 A1 (YAO WENQING [US] ET AL), 05.01.2006

(54) ЗАМІЩЕНІ ПІПЕРИДИНИ

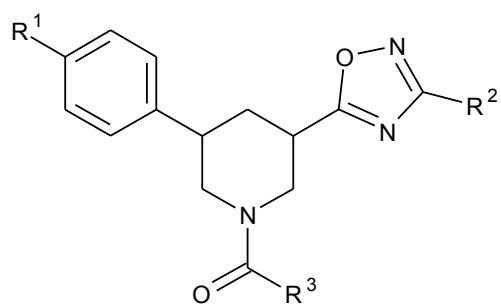
(57) Реферат:

Винахід стосується нових заміщених піперидинів



способу їх одержання, їх застосування для лікування та/або профілактики захворювань, а також їх застосування для одержання лікарських засобів для лікування та/або профілактики захворювань, зокрема серцево-судинних та пухлинних захворювань.

UA 107576 C2



Винахід стосується нових заміщених піперидинів, способу їх одержання, їх застосування для лікування та/або профілактики захворювань, а також їх застосування для одержання лікарських засобів для лікування та/або профілактики захворювань, зокрема серцево-судинних та пухлинних захворювань.

Тромбоцити є важливим фактором як при фізіологічній зупинці кровотечі (гемостаз), так і у випадку тромбоемболічних захворювань. Зокрема в артеріальній системі тромбоцити відіграють ключову роль у комплексній взаємодії між компонентами крові та стінками судин. Небажана активація тромбоцитів може призвести до утворення збагачених тромбоцитами тромбів та до подальшого виникнення тромбоемболічних захворювань і тромботичних ускладнень, що супроводжуються загрозливими для життя станами.

Одним із найсильніших активаторів тромбоцитів є протеаза згортання крові тромбін, який утворюється на ушкоджених стінках кровоносних судин та окрім утворення фібрину призводить до активації тромбоцитів, клітин ендотелію і мезенхімальних клітин (Vu TKH, Hung DT, Wheaton VI, Coughlin SR, Cell 1991, 64, 1057-1068). На прикладі тромбоцитів *in vitro* та у експериментальних моделях тварин інгібітори тромбіну уповільнюють накопичення тромбоцитів або відповідно утворення збагачених тромбоцитами тромбів. В організмі людини вдається успішно запобігати або лікувати артеріальні тромбози за допомогою інгібіторів функцій тромбоцитів, а також інгібіторів тромбіну (Bhatt DL, Topol EJ, Nat. Rev. Drug Discov. 2003, 2, 15-28). Тому існує висока вірогідність того, що антагоністи впливу тромбіну на тромбоцити зможуть зменшити утворення тромбів та виникнення клінічних наслідків, таких як інфаркт міокарда і апоплексія. Інші види клітинного впливу тромбіну, наприклад, на клітини ендотелію судин та клітини гладкої мускулатури судин, лейкоцити і фібробласти, ймовірно відповідають за запальні і проліферативні захворювання.

Клітинні ефекти тромбіну щонайменше частково опосередковані сім'єю рецепторів, поєднаних з G-протеїнами (Protease Activated Receptors, PARs, активовані протеазами рецептори), прототип яких представляє рецептор PAR-1. PAR-1 активується шляхом зв'язування з тромбіном і протеолітичного розщеплення його позаклітинного N-кінця. В результаті протеолізу утворюється новий N-кінець з амінокислотою послідовністю SFLLRN..., який як агоніст ("прив'язаний ліганд") призводить до внутрішньомолекулярної активації рецептора та передачі внутрішньоклітинних сигналів. Пептиди, похідні від послідовності прив'язаних лігандів, можуть бути використані як агоністи рецептора, вони спричиняють активацію і накопичення тромбоцитів. Інші протеази також здатні активувати PAR-1, сюди належать, наприклад, плазмін, фактор VIIa, фактор Ха, трипсин, активований протеїн С (aPC), триптаза, катепсин G, протеїназа 3, гранзим А, еластаза і матриксна металопротеїназа 1 (MMP-1).

На відміну від інгібування активності протеази тромбіну прямими інгібіторами тромбіну блокада PAR-1 повинна приводити до уповільнення активації тромбоцитів, не зменшуючи при цьому здатність до згортання крові (антикоагуляція).

Антитіла та інші селективні антагоністи PAR-1 уповільнюють індуковане тромбіном накопичення тромбоцитів *in vitro* при низьких-середніх концентраціях тромбіну (Kahn ML, Nakanishi-Matsui M, Shapiro MJ, Ishihara H, Coughlin SR, J. Clin. Invest. 1999, 103, 879-887). Ще один тромбіновий рецептор із можливим значенням для патофізіології тромботичних процесів, PAR-4, ідентифікується на тромбоцитах людини і тварини. В експериментальних моделях тромбозів тварин із подібним до людини зразком PAR-експресії антагоністи PAR-1 зменшують утворення збагачених тромбоцитами тромбів (Derian CK, Damiano BP, Addo MF, Darrow AL, D'Andrea MR, Nedelman M, Zhang H-C, Maryanoff BE, Andrade-Gordon P, J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003, 304, 855-861).

В останні роки була досліджена велика кількість речовин з огляду на їх здатність інгібувати функцію тромбоцитів, однак на практиці перевірку пройшли лише деякі з інгібіторів функції тромбінів. Тому існує потреба у лікарських засобах, які б специфічно інгібували зростаючу реакцію тромбоцитів, значно не збільшуючи ризик кровотечі і таким чином зменшуючи ризик тромбоемболічних ускладнень.

Ефекти тромбіну, опосередковані рецептором PAR-1, впливають на перебіг захворювання під час або після оперативного коронарного шунтування (CABG), а також інших операцій та зокрема операцій з екстракорпоральним кровообігом (наприклад, штучне серце і легені). В ході операції передопераційне або інтраопераційне медикаментозне лікування антикоагулянтами та/або речовинами, що уповільнюють накопичення тромбоцитів, може викликати кровотечі. Тому, наприклад, лікування клопідогрелем необхідно припинити за кілька днів до CABG. Крім того, як було зазначено (наприклад, через тривалий контакт крові і штучних поверхонь при застосуванні екстракорпоральної циркуляції або при переливанні крові) може спостерігатися

розповсюджене внутрішньосудинне згортання або коагулопатія споживання (ДВК), які можуть бути вторинними причинами кровотечі. На подальшому етапі часто виникає рестеноз накладених венозних або артеріальних шунтів (аж до повної закупорки) внаслідок тромбозу, фіброзу інтими, артеріосклерозу, стенокардії, інфаркту міокарда, серцевої недостатності, аритмії, транзиторної ішемічної атаки (ТІА) та/або апоплексії.

В організмі людини також інші клітини експресують рецептор PAR-1, зокрема, наприклад, клітини ендотелію, клітини гладкої мускулатури судин і пухлинні клітини. Злоякісні пухлинні захворювання (рак) характеризуються високою частотою нових випадків захворювання та загалом пов'язані з високою смертністю. За допомогою сучасних методів лікування лише у деяких пацієнтів спостерігається повна ремісія та зазвичай таке лікування пов'язане зі складними побічними ефектами. Тому існує велика потреба у більш ефективних і надійних методах лікування. Рецептор PAR-1 спричиняє виникнення, ріст, інвазивність і метастазування раку. Крім того PAR-1, експресований клітинами ендотелію, опосередковує сигнали, які викликають ріст судин ("ангіогенез"), процес, який є необхідною умовою для росту пухлини на понад 1 мм³. Ангіогенез також спричиняє виникнення або загострення інших захворювань, таких як, наприклад, гематопоеитичні ракові захворювання, дегенерація жовтої плями і діабетична ретинопатія, які призводять до втрати зору, запальні захворювання, такі як ревматоїдний артрит і коліт.

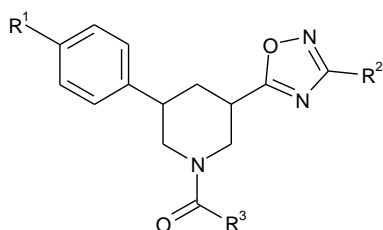
Сепсис (або септицемія) – це розповсюджене захворювання із високою летальністю. Початкові симптоми є зазвичай неспецифічними (наприклад, підвищена температура, погіршення самопочуття), однак надалі може спостерігатися загальна активація системи згортання крові (дисемінована внутрішньосудинна коагулопатія або "коагулопатія споживання" (ДВК)), що супроводжується мікротромбозом у різних органах і вторинними кровотечами. ДВК може також виникати незалежно від сепсису, наприклад, у рамках операцій або онкозахворювань.

Лікування сепсису, з одного боку, полягає у поступовому усуненні інфекційної причини, наприклад, шляхом оперативної санації осередку ураження і антибіозу. З іншого боку, лікування полягає у тимчасовій інтенсивній медичній підтримці уражених систем органів. Способи лікування різних стадій цього захворювання описані, наприклад, у наведених нижче публікаціях (Dellinger et al., Crit. Care Med. 2004, 32, 858-873). На сьогодні, як доведено, не існує ефективних методів лікування ДВК.

Тому задача даного винаходу полягала в одержанні нових антагоністів PAR-1 для лікування захворювань, таких як, наприклад, серцево-судинні захворювання та тромбоемболічні захворювання, а також пухлинні захворювання у людей і тварин.

WO 2006/012226, WO 2006/020598, WO 2007/038138, WO 2007/130898, WO 2007/101270 та US 2006/0004049 описують структурно подібні піперидини як інгібітори 11-β HSD1 для лікування зокрема діабету, тромбоемболічних захворювань та апоплексії.

Об'єктом даного винаходу є сполуки формули



солей, охоплені формулою (I) сполуки наведених нижче формул та їх солі, сольвати і сольвати солей, а також охоплені формулою (I) сполуки, визначені нижче як приклади виконання, та їх солі, сольвати і сольвати солей, якщо у випадку охоплених формулою (I) наведених нижче сполук вже не мають на увазі солі, сольвати і сольвати солей.

5 Сполуки згідно з винаходом залежно від їх структури можуть існувати у стереоізомерних формах (енантіомери, діастереомери). Тому винахід охоплює також енантіомери або діастереомери та їх відповідні суміші. Із таких сумішей енантіомерів та/або діастереомери стереоізомерні компоненти можуть бути виділені відомими способами.

10 Якщо сполуки згідно з винаходом можуть існувати у таутомерних формах, то даний винахід охоплює всі таутомерні форми.

Як солям в рамках даного винаходу перевагу надають фізіологічно прийнятним солям сполук згідно з винаходом. При цьому мають на увазі також солі, які самі непридатні для застосування у фармацевтичних цілях, однак можуть бути використані, наприклад, для виділення або очищення сполук згідно з винаходом.

15 Фізіологічно прийнятними солями сполук згідно з винаходом є кислотно-адитивні солі мінеральних, карбонових та сульфонових кислот, наприклад, солі хлорводневої, бромводневої, сірчаної, фосфорної, метансульфонові, етансульфонові, толуолсульфонові, бензолсульфонові, нафталіндисульфонові, оцтової, трифтороцтової, пропіонової, молочної, винної, яблучної, лимонної, фумарової, малеїнової та бензойної кислоти.

20 Фізіологічно прийнятними солями сполук згідно з винаходом є також солі звичайних основ, такі як, наприклад, і переважно солі лужних металів (наприклад, солі натрію і калію), солі лужноземельних металів (наприклад, солі кальцію і магнію) та солі амонію, похідні від аміаку або органічних амінів, що містять від 1 до 16 атомів вуглецю, як, наприклад, і переважно етиламін, діетиламін, триетиламін, етилдїізопропіламін, моноетаноламін, діетаноламін, триетаноламін, дициклогексиламін, диметиламіноетанол, прокаїн, дибензиламін, N-метилморфолін, аргінін, лізин, етилендіамін, N-метилпіперидин та холін.

Під сольватами в рамках даного винаходу розуміють такі форми сполук згідно з винаходом, які у твердому або рідкому стані шляхом координації з молекулами розчинника утворюють комплекс. Гідратами є спеціальна форма сольватів, в яких координація відбувається з водою.

30 Крім того даний винахід включає також проліки сполук згідно з винаходом. Поняття "проліки" включає сполуки, які самі можуть бути біологічно активними або неактивними, однак під час їх перебування у тілі перетворюються на сполуки згідно з винаходом (наприклад, метаболічно або гідролітично).

У формулі групи, яка може означати R^3 , кінцева точка лінії, біля якої стоїть *, означає не атом вуглецю або відповідно CH_2 -групу, а є складовою зв'язку із атомом, до якого приєднаний R^3 .

Перевагу надають сполукам формули (I), в якій

R^1 означає трифторметил, 1,1-дифторетил, 2,2-дифторетил, 2,2,2-трифторетил, дифторметокси, трифторметокси або етил,

40 R^2 означає 2-метоксиет-1-ил, циклопропіл або 1-метоксициклопроп-1-іл,

R^3 означає групу формули



причому

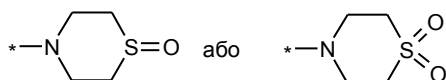
* означає місце приєднання до карбонільної групи, та їх солям, сольватам і сольватам їх солей.

45 Перевагу надають також сполукам формули (I), в якій

R^1 означає трифторметил, 2,2,2-трифторетил, трифторметокси або етил,

R^2 означає 2-метоксиет-1-ил, циклопропіл або 1-метоксициклопроп-1-іл,

R^3 означає групу формули



50

причому

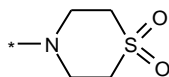
* означає місце приєднання до карбонільної групи, та їх солям, сольватам і сольватам їх солей.

55 Перевагу надають також сполукам формули (I), в якій

R^1 означає трифторметил, 2,2,2-трифторетил або трифторметокси,

R^2 означає циклопропіл або 1-метоксициклопроп-1-іл,

R³ означає групу формули



причому

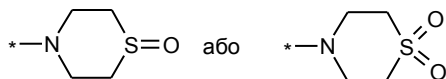
* означає місце приєднання до карбонільної групи, та їх солям, сольватам і сольватам їх солей.

Перевагу надають також сполукам формули (I), в якій

R¹ означає трифторметил, трифторметокси або етил,

R² означає 2-гідроксиет-1-ил, 2-метоксиет-1-ил, 2-етоксиет-1-ил або циклопропіл,

R³ означає групу формули



причому

* означає місце приєднання до карбонільної групи, та їх солям, сольватам і сольватам їх солей.

Перевагу надають також сполукам формули (I), в якій

R¹ означає трифторметил або етил,

R² означає 2-гідроксиет-1-ил, 2-метоксиет-1-ил або циклопропіл,

R³ означає групу формули



причому

* означає місце приєднання до карбонільної групи, та їх солям, сольватам і сольватам їх солей.

Перевагу надають також сполукам формули (I), в якій

R¹ означає трифторметил або етил,

R² означає 2-метоксиет-1-ил,

R³ означає групу формули



причому

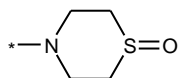
* означає місце приєднання до карбонільної групи, та їх солям, сольватам і сольватам їх солей.

Перевагу надають також сполукам формули (I), в якій

R¹ означає трифторметил або етил,

R² означає 2-метоксиет-1-ил,

R³ означає групу формули



причому

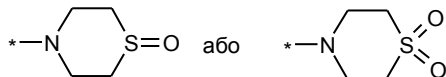
* означає місце приєднання до карбонільної групи, та їх солям, сольватам і сольватам їх солей.

Перевагу надають сполукам формули (I), в якій

R¹ означає трифторметокси,

R² означає 2-метоксиет-1-ил або циклопропіл,

R³ означає групу формули



причому

* означає місце приєднання до карбонільної групи, та їх солям, сольватам і сольватам їх солей.

Перевагу надають сполукам формули (I), в якій

R¹ означає трифторметокси,

R² означає циклопропіл,

R³ означає групу формули



причому

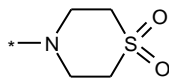
* означає місце приєднання до карбонільної групи, та їх солям, сольватам і сольватам їх солей.

Перевагу надають сполукам формули (I), в якій

R¹ означає трифторметокси,

R² означає 2-метоксиет-1-ил або циклопропіл,

R³ означає групу формули



причому

* означає місце приєднання до карбонільної групи, та їх солям, сольватам і сольватам їх солей.

Перевагу надають також сполукам формули (I), в якій фенільний замісник і 1,2,4-оксадіазол-5-ільний замісник, які приєднані до піперидинового кільця, знаходяться у цис-положення один відносно одного.

Перевагу надають також сполукам формули (I), в якій атом вуглецю, до якого приєднаний фенільний замісник, має S-конфігурацію та атом вуглецю, до якого приєднаний 1,2,4-оксадіазол-5-ільний замісник, також має S-конфігурацію.

Перевагу надають також сполукам формули (I), в якій R¹ означає трифторметил.

Перевагу надають також сполукам формули (I), в якій R¹ означає трифторметокси.

Перевагу надають також сполукам формули (I), в якій R¹ означає етил.

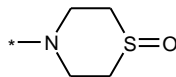
Перевагу надають також сполукам формули (I), в якій R² означає 2-метоксиет-1-ил.

Перевагу надають також сполукам формули (I), в якій R² означає циклопропіл.

Перевагу надають також сполукам формули (I), в якій R² означає 1-метокси-циклопроп-1-іл.

Перевагу надають також сполукам формули (I), в якій

R³ означає групу формули

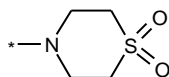


причому

* означає місце приєднання до карбонільної групи.

Перевагу надають також сполукам формули (I), в якій

R³ означає групу формули



причому

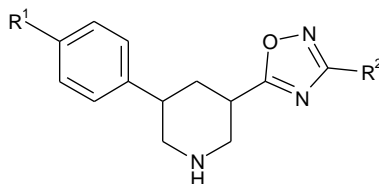
* означає місце приєднання до карбонільної групи.

Визначення залишків, окремо зазначені у відповідних звичайних або переважних комбінаціях, незалежно від відповідних наведених комбінацій, у будь-якій формі замінюють визначеннями залишками інших комбінацій.

Найбільшу перевагу надають комбінаціям двох або більше наведених вище областей переважних значень.

Ще одним об'єктом даного винаходу є спосіб одержання сполук формули (I) або їх солей, сольватів або сольватів їх солей, причому

[A] сполуки формули



(II)

в якій

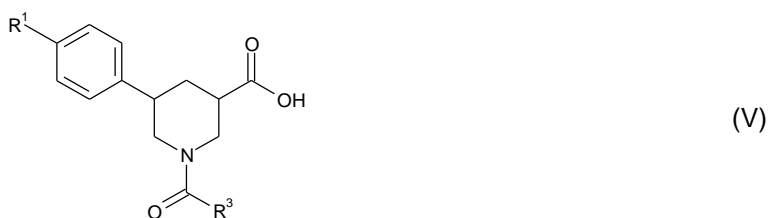
R^1 та R^3 мають вказані вище значення,
піддають взаємодії зі сполуками формули



- 5 в якій
 R^3 має вказані вище значення, а
 X^1 означає галоген, переважно бром або хлор, або гідрокси або 4-нітрофенокси,
 або
 [B] сполуки формули (II) на першій стадії піддають взаємодії з 4-нітрофенілхлороформатом,
 10 а на другій стадії – зі сполуками формули



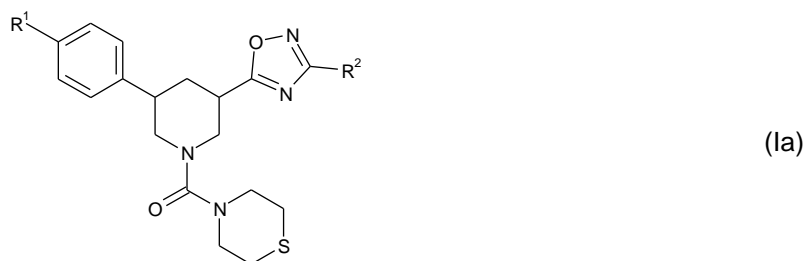
- 15 в якій
 R^3 має вказані вище значення,
 або
 [C] сполуки формули



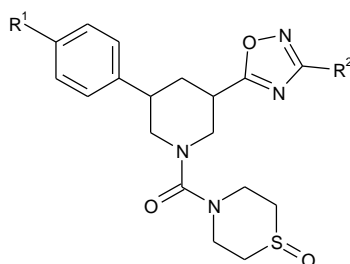
- 20 в якій
 R^1 та R^3 мають вказані вище значення,
 піддають взаємодії зі сполуками формули



- 25 в якій
 R^2 має вказані вище значення,
 або
 [D] сполуки формули



- 30 в якій
 R^1 та R^2 мають вказані вище значення,
 піддають взаємодії з 0,8-1,1 еквівалентами мета-хлорпербензойної кислоти до одержання
 сполук формули



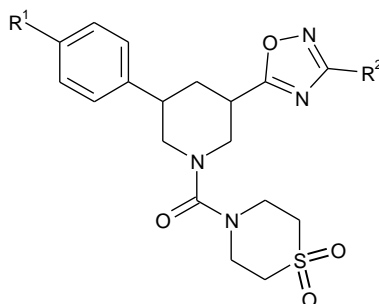
(Ib)

в якій

R¹ та R² мають вказані вище значення,

або

- 5 [E] сполуки формули (Ia) піддають взаємодії з 2,0-3,0 еквівалентами мета-хлорпербензойної кислоти до одержання сполук формули



(Ic)

в якій

- 10 R¹ та R² мають вказані вище значення.

Сполуки формул (Ia), (Ib) і (Ic) представляють собою підмножину сполук формули (I).

Якщо X¹ означає галоген, , взаємодію за способом [A] здійснюють загалом в інертних розчинниках, необов'язково в присутності основи, переважно при температурі від -30 °C до 50 °C при нормальному тиску.

- 15 Інертними розчинниками є, наприклад, тетрагідрофуран, метиленхлорид, піридин, діоксан або диметилформамід, переважно метиленхлорид.

Основами є, наприклад, триетиламін, діізопропілетиламін або N-метилморфолін, перевагу надають триетиламіну або діізопропілетиламіну.

- 20 Якщо X¹ означає гідрокси, взаємодію за способом [A] здійснюють загалом в інертних розчинниках, в присутності агенту дегідратації, необов'язково в присутності основи, переважно при температурі від -30 °C до 50 °C при нормальному тиску.

Інертними розчинниками є, наприклад, галогенвуглеводні, такі як дихлорметан або трихлорметан, вуглеводень, такий як бензол, ніторметан, діоксан, диметилформамід або ацетонітрil. Крім того можливо також використовувати суміші розчинників. Особливу перевагу

- 25 надають дихлорметану або диметилформаміду.
- Як агенти дегідратації придатними є, наприклад, карбодііміди, такі як, наприклад, N, N'-діетил-, N, N'-дипропіл-, N, N'-діізопропіл-, N, N'-дициклогексилкарбодіімід, N-(3-диметиламіноізопропіл)-N'-етилкарбодіімиду гідрохлорид (EDC), N-циклогексилкарбодіімід-N'-пропілоксиметил-полістирол (PS-карбодіімід) або карбонільні сполуки, такі як
- 30 карбонілдіімідазол, або сполуки 1,2-оксазолію, такі як 2-етил-5-феніл-1,2-оксазолію 3-сульфат або 2-трет-бутил-5-метилізоксазолію перхлорат, або ациламіносполуки, такі як 2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохінолін, або ангідрид пропанфосфоновної кислоти, або ізобутилхлороформат, або біс-(2-оксо-3-оксазолідиніл)фосфорилхлорид або
- 35 бензотриазоліокси-три(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфат, або O-(бензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (HBTU), 2-(2-оксо-1-(2H)-піридил)-1,1,3,3-тетраметилуронію тетрафторборат (TPTU) або O-(7-азабензо-триазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (HATU), або 1-гідроксибензотриазол (HOBt), або бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфат (BOP), або N-гідроксисукцинімід, або суміші згаданих вище речовин з основами.

- 40 Основами є, наприклад, карбонати лужних металів, такі як, наприклад, карбонат натрію або калію, або гідрокарбонати лужних металів, або органічні основи, такі як триалкіламіни, наприклад, триетиламін, N-метилморфолін, N-метилпіридин, 4-диметиламінопіридин або

діізопропілетиламін.

Переважно конденсацію з HATU або з EDC здійснюють в присутності HOBt.

Якщо X¹ означає 4-нітрофенокси, взаємодію за способом [A] здійснюють загалом в інертних розчинниках, необов'язково в присутності основи, необов'язково у мікрохвильовій печі, переважно при температурі від 50 °C до 200 °C при тиску від нормального до 5 бар.

Інертними розчинниками є, наприклад, N-метилпіролідон, діоксан або диметилформамід, переважно N-метилпіролідон.

Основами є, наприклад, триетиламін, діізопропілетиламін або N-метилморфолін, переважно триетиламін або діізопропілетиламін.

Сполуки формули (III) є відомими або можуть бути синтезовані відомими способами із відповідних вихідних сполук.

Взаємодію на першій стадії способу [B] здійснюють загалом в інертних розчинниках, в присутності основи, переважно при температурі від 0 °C до 50 °C при нормальному тиску.

Інертними розчинниками є, наприклад, галогенвуглеводні, такі як метиленхлорид, трихлорметан, тетрахлорметан або 1,2-дихлоретан, переважно метиленхлорид.

Основами є, наприклад, органічні основи, такі як триалкіламіни, наприклад, триетиламін, N-метилморфолін, N-метилпіперидин, 4-диметиламінопіридин або діізопропілетиламін, переважно триетиламін.

Взаємодію на другій стадії способу [B] здійснюють загалом в інертних розчинниках, в присутності основи, необов'язково у мікрохвильовій печі, переважно при температурі від 50 °C до 200 °C при тиску від нормального до 5 бар.

Інертними розчинниками є, наприклад, диметилсульфоксид, диметилформамід або N-метилпіролідон, переважно диметилформамід.

Основами є, наприклад, карбонати лужних металів, такі як, наприклад, карбонат натрію або калію, переважно карбонат калію.

Сполуки формули (IV) є відомими або можуть бути синтезовані відомими способами із відповідних вихідних сполук.

Взаємодію за способом [C] здійснюють загалом в інертних розчинниках, в присутності агента дегідратації, необов'язково в присутності основи, переважно при температурі від кімнатної до температури кипіння розчинників зі зворотнім холодильником при нормальному тиску.

Інертними розчинниками є, наприклад, галогенвуглеводні, такі як метиленхлорид, трихлорметан або 1,2-дихлоретан, етери, такі як діоксан, тетрагідрофуран або 1,2-диметоксиетан, або інші розчинники, такі як ацетон, диметилформамід, диметилацетамід, 2-бутанон або ацетонітрил. Крім того можливо також використовувати суміші розчинників. Перевагу надають диметилформаміду або суміші діоксану і диметилформаміду.

Як агенти дегідратації придатними є, наприклад, карбодііміди, такі як, наприклад, N, N'-діетил-, N, N'-дипропіл-, N, N'-діізопропіл-, N, N'-дициклогексилкарбодіімід, N-(3-диметиламіноізопропіл)-N'-етилкарбодііміду гідрохлорид (EDC), N-циклогексилкарбодіімід-N'-пропілоксиметил-полістирол (PS-карбодіімід) або карбонільні сполуки, такі як карбонілдіімідазол, або сполуки 1,2-оксазолію, такі як 2-етил-5-феніл-1,2-оксазолію 3-сульфат або 2-трет-бутил-5-метилізоксазолію перхлорат, або ациламіносполуки, такі як 2-етокси-1-етоксикарбоніл-1,2-дигідрохінолін, або ангідрид пропанфосфонові кислоти, або ізобутилхлороформат, або біс-(2-оксо-3-оксазолідиніл)фосфорилхлорид або бензотриазоліокси-три(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфат, або O-(бензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (HBTU), 2-(2-оксо-1-(2H)-піридил)-1,1,3,3-тетраметилуронію тетрафторборат (TPTU) або O-(7-азабензо-триазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (HATU), або 1-гідроксибензотриазол (HOBt), або бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфат (BOP), або бензотриазол-1-ілокси-трис(піролідино)фосфонію гексафторфосфат (PYBOP), або N-гідроксисукцинімід, або суміші згаданих вище речовин з основами.

Основами є, наприклад, карбонати лужних металів, такі як, наприклад, карбонат натрію або калію, або гідрокарбонати лужних металів, або органічні основи, такі як триалкіламіни, наприклад, триетиламін, N-метилморфолін, N-метилпіперидин, 4-диметиламінопіридин або діізопропілетиламін, переважно діізопропілетиламін.

Переважно конденсацію з HATU здійснюють в присутності діізопропілетиламіну або альтернативно лише з карбонілдіімідазолом.

Сполуки формули (VI) є відомими або можуть бути синтезовані відомими способами із відповідних вихідних сполук.

Взаємодію за способом [D] здійснюють загалом в інертних розчинниках, переважно при температурі від кімнатної до температури кипіння розчинників зі зворотнім холодильником при

нормальному тиску.

Мета-хлорпербензойну кислоту використовують переважно у кількості від 0,9 до 1,0 еквівалентів.

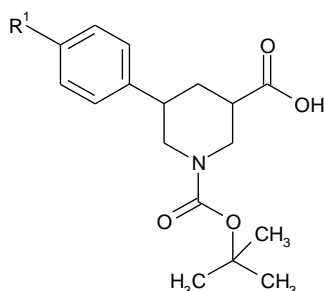
Інертними розчинниками є, наприклад, галогенвуглеводні, такі як метиленхлорид, трихлорметан або 1,2-дихлоретан. Перевагу надають метиленхлориду.

Взаємодію за способом [E] здійснюють загалом в інертних розчинниках, переважно при температурі від кімнатної до температури кипіння розчинників зі зворотнім холодильником при нормальному тиску.

Мета-хлорпербензойну кислоту використовують переважно у кількості від 2,3 до 2,6 еквівалентів, особливо переважно у кількості 2,5 еквівалентів.

Інертними розчинниками є, наприклад, галогенвуглеводні, такі як метиленхлорид, трихлорметан або 1,2-дихлоретан. Перевагу надають метиленхлориду.

Сполуки формули (II) є відомими або можуть бути одержані шляхом взаємодії сполук формули



(VII)

в якій

R^1 має вказані вище значення,

на першій стадії зі сполуками формули (VI), а на другій стадії з кислотою.

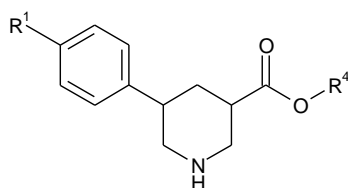
Взаємодію на першій стадії здійснюють, як описано у способі [C].

Взаємодію на другій стадії здійснюють загалом в інертних розчинниках, переважно при температурі від кімнатної до 60 °C при нормальному тиску.

Інертними розчинниками є, наприклад, галогенвуглеводні, такі як метиленхлорид, трихлорметан, тетрахлорметан або 1,2-дихлоретан, або етери, такі як тетрагідрофуран або діоксан, переважно метиленхлорид.

Основами є, наприклад, трифтороцтова кислота або хлороводень у діоксані, переважно трифтороцтова кислота.

Сполуки формули (VII) є відомими або можуть бути одержані шляхом взаємодії сполук формули



(VIII)

в якій

R^1 має вказані вище значення та

R^4 означає метил або етил,

на першій стадії з ди-трет-бутилдикарбоксилатом та

на другій стадії з основою.

Взаємодію на першій стадії здійснюють загалом в інертних розчинниках, в присутності основи, переважно при температурі від кімнатної до 50 °C при нормальному тиску.

Інертними розчинниками є, наприклад, галогенвуглеводні, такі як метиленхлорид, трихлорметан, тетрахлорметан або 1,2-дихлоретан, переважно метиленхлорид.

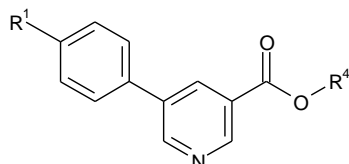
Основами є, наприклад, триетиламін, діізопропілетиламін або N-метилморфолін, переважно триетиламін або діізопропілетиламін.

Взаємодію на другій стадії здійснюють загалом в інертних розчинниках, в присутності основи, переважно при температурі від кімнатної до температури кипіння розчинників зі зворотнім холодильником при нормальному тиску.

Інертними розчинниками є, наприклад, галогенвуглеводні, такі як метиленхлорид, трихлорметан, тетрахлорметан або 1,2-дихлоретан, спирти, такі як метанол або етанол, етери, такі як діетиловий етер, метил-трет-бутиловий етер, 1,2-диметоксиетан, діоксан або тетрагідрофуран, або інші розчинники, такі як диметилформамід, диметилацетамід, ацетонітрил або піридин, або суміші розчинників, або суміші розчинників з водою, переважно переважно метанол або метанол з еквівалентом води або суміш тетрагідрофурану і води.

Основами є, наприклад, гідроксиди лужних металів, такі як гідроксид натрію, літію або калію, або карбонати лужних металів, такі як карбонат цезію, карбонат натрію або калію, або алкоholes, такі як трет-бутилат калію або натрію, перевагу надають гідроксиду літію або трет-бутилату калію.

Сполуки формули (VIII) є відомими або можуть бути одержані шляхом гідрування сполук формули



(IX)

в якій

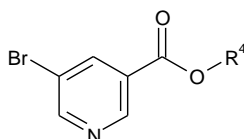
R^1 та R^4 мають вказані вище значення.

Гідрування здійснюють загалом з агентом відновлення в інертних розчинниках, необов'язково при додавання кислоти, такої як мінеральні кислоти та карбонові кислоти, переважно оцтова кислота, переважно при температурі від кімнатної до температури кипіння розчинників зі зворотнім холодильником та при тиску від нормального до 100 бар, переважно при нормальному тиску або при тиску від 50 до 80 бар.

Як агент відновлення переважно використовують водень з паладієм на активованому вугіллі, з родієм на активованому вугіллі, з рутенієм на активованому вугіллі або суміш цих каталізаторів, або водень з паладієм на оксиді алюмінію або з родієм на оксиді алюмінію, або водень з паладієм на активованому вугіллі і оксид платини (IV), переважно водень з паладієм на активованому вугіллі, або з родієм на активованому вугіллі, або водень з паладієм на активованому вугіллі і оксид платини (IV). Однак під тиском гідрування може відбуватися лише з воднем і оксидом платини (IV).

Інертними розчинниками є, наприклад, спирти, такі як метанол, етанол, н-пропанол, ізопропанол, н-бутанол або трет-бутанол, або концентрована оцтова кислота або метанол із додаванням концентрованої соляної кислоти, переважно метанол або етанол або концентрована оцтова кислота або метанол із додаванням концентрованої соляної кислоти.

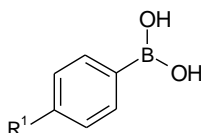
Сполуки формули (IX) є відомими або можуть бути одержані шляхом взаємодії сполук формули



(X)

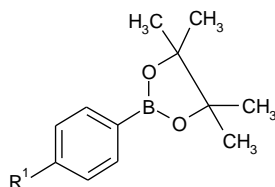
в якій

R^4 має вказані вище значення, та сполук формули



(XI)

або



(XIII)

в якій

R^1 має вказані вище значення.

Взаємодію здійснюють загалом в інертних розчинниках, в присутності каталізатора, необов'язково в присутності додаткового реагента, переважно при температурі від кімнатної до температури кипіння розчинника зі зворотнім холодильником при нормальному тиску.

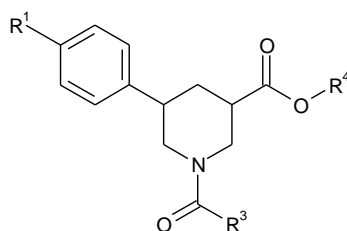
Інертними розчинниками є, наприклад, етери, такі як діоксан, тетрагідрофуран або 1,2-диметоксиетан, вуглеводні, такі як бензол, ксилол або толуол, або інші розчинники, такі як нітробензол, диметилформамід, диметилацетамід, диметилсульфоксид або N-метилпіролідон, необов'язково до розчинників додають незначну кількість води. Перевагу надають толуолу з водою або суміші 1,2-диметоксиетану, диметилформаміду і води.

Каталізаторами є, наприклад, паладієві каталізатори, звичайні для умов реакції Сузукі, перевагу надають таким каталізаторам, як, наприклад, дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій, тетракістрифенілфосфінпаладій(0), ацетат паладію (II) або хлорид біс-(дифенілфосфанфероценіл)паладію (II).

Додатковими реагентами є, наприклад, ацетат калію, карбонат цезію, калію або натрію, гідроксид барію, трет-бутилат калію, фторид цезію, фторид калію або фосфат калію або їх суміші, переважно фторид калію або карбонат натрію або суміш фториду калію і карбонату калію.

Сполуки формул (X), (XI) і (XIII) є відомими або можуть бути синтезовані відомими способами із відповідних вихідних сполук.

Сполуки формули (V) є відомими або можуть бути одержані шляхом взаємодії сполук формули



(XII)

в якій

R^1 та R^3 мають вказані вище значення, а

R^4 означає метил або етил,

та основи.

Взаємодію здійснюють загалом в інертних розчинниках, в присутності основи, переважно при температурі від кімнатної до температури кипіння розчинників зі зворотнім холодильником при нормальному тиску.

Інертними розчинниками є, наприклад, галогенвуглеводні, такі як метиленхлорид, трихлорметан, тетрахлорметан або 1,2-дихлоретан, спирти, такі як метанол або етанол, етери, такі як діетиловий етер, метил-трет-бутиловий етер, 1,2-диметоксиетан, діоксан або тетрагідрофуран, або інші розчинники, такі як диметилформамід, диметилацетамід, ацетонітрил або піридин, або суміші розчинників, або суміші розчинників з водою, переважно метанол або метанол з еквівалентом води або суміш тетрагідрофурану і води.

Основами є, наприклад, гідроксиди лужних металів, такі як гідроксид натрію, літію або калію, або карбонати лужних металів, такі як карбонат цезію, карбонат натрію або калію, або алкоголяти, такі як трет-бутилат калію або натрію, переважно гідроксид літію або трет-бутилат калію.

Сполуки формули (XII) є відомими або можуть бути одержані шляхом взаємодії сполук формули (VIII) та сполук формули (III).

Взаємодію здійснюють, як описано у способі [A].

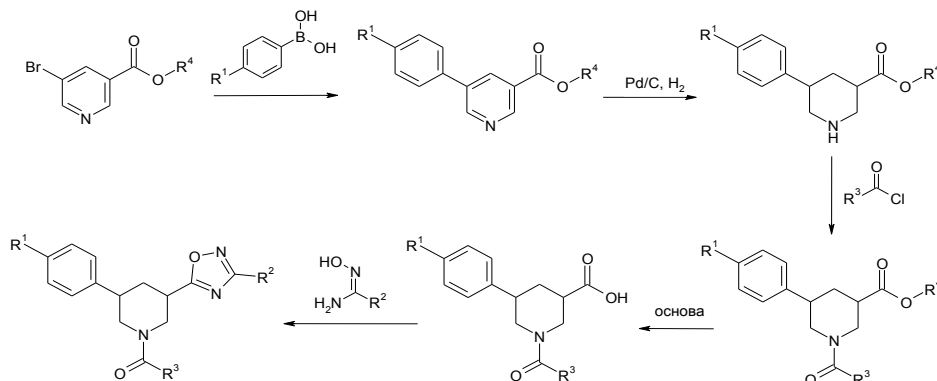
В альтернативному способі сполуки формули (XII) можуть бути одержані шляхом взаємодії сполук формули (VIII) на першій стадії з 4-нітрофенілхлорформатом та на другій стадії зі

сполуками формули (IV).

Взаємодію здійснюють, як описано у способі [B].

Процес одержання сполук формули (I) можна продемонструвати на такій схемі синтезу.

Схема:



Сполуки згідно з винаходом проявляють непередбачуваний, цінний спектр фармакологічної або фармакокінетичної дії. При цьому йдеться про селективні антагоністи рецептора PAR-1, які зокрема проявляють активність інгібіторів накопичення тромбоцитів, інгібіторів активації клітин ендотелію, інгібіторів проліферації клітин гладкої мускулатури та інгібіторів росту пухлин. Для деяких із зазначених захворювань, наприклад, серцево-судинних захворювань, з високим тромбоемболічним ризиком, велике значення має постійний захист за допомогою антагонізму PAR-1 при одночасному простому медикаментозному лікуванні. Антагоністи PAR-1 за даним винаходом проявляють довготривалу дію після одноразового перорального введення, тобто дію, яка триває щонайменше 16 годин

Тому вони можуть бути застосовані як лікарські засоби для лікування та/або профілактики захворювань у людей і тварин.

Іншим об'єктом даного винаходу є застосування відповідних винаходу сполук для лікування та/або профілактики захворювань, переважно тромбоемболічних захворювань та/або тромбоемболічних ускладнень.

До „тромбоемболічних захворювань“ в рамках даного винаходу належать зокрема такі захворювання, як інфаркт міокарда з підвищення сегменту ST (STEMI) і без підвищення сегменту ST (non-STEMI), стабільна стенокардія, нестабільна стенокардія, реоклюзії та рестенози після коронарних інтервенцій, таких як ангіопластика, імплантація стенту або аортокоронарне шунтування, облітерувальний ендартеріїт, емболії легеневих артерій, глибокі венозні тромбози та тромбози ниркової вени, транзиторні ішемічні атаки, а також тромботичний та тромбоемболічний інсульт.

Тому речовини є придатними також для запобігання та лікування кардіогенних тромбоемболій, таких як, наприклад, ішемії мозку, апоплексія (напад) та системні тромбоемболії і ішемії, у пацієнтів з гострими, інтермітувальними або персистувальними формами серцевої аритмії, такими як, наприклад, мерехтіння передсердь, а також такими, при яких необхідна дефібриляція серця, та у пацієнтів із захворюваннями серцевих клапанів або у пацієнтів, що мають внутрішньосудинні тіла, такі як, наприклад, штучні серцеві клапани, катетери, внутрішньоаортальна балонна контрпульсація та кардіостимулятори.

Тромбоемболічні ускладнення зустрічаються також у випадку мікроангіопатичних гемолітичних анемій, екстракорпоральних кровообігів, таких як, наприклад, гемодіаліз, гемофільтрація, за наявності пристроїв для механічної підтримки шлуночків серця (ventricular assist devices) і штучного серця, а також протезів серцевого клапана.

Крім того відповідні винаходу сполуки використовують також для впливу на загоєння ран, для профілактики та/або лікування атеросклеротичних уражень судин та запальних захворювань, таких як ревматичні захворювання опорно-рухомого апарату, ішемічні хвороби серця, серцевої недостатності, артеріальної гіпертонії, запальних захворювань, таких як, наприклад, астма, COPD, запальних захворювань легенів, гломерулонефриту та запальних захворювань кишечника, крім того також для профілактики та/або лікування хвороби Альцгеймера, аутоімунних захворювань, хвороби Крона та виразкового коліту.

Відповідні винаходу сполуки можуть бути використані також для інгібування росту пухлин і утворення метастаз, при мікроангіопатіях, обумовлених віком дегенераціях жовтої плями, діабетичній ретинопатії, діабетичній нефропатії та інших мікросудинних захворюваннях, а також для запобігання і лікування тромбоемболічних ускладнень, таких як, наприклад, венозні тромбоемболії, у онкологічних хворих, зокрема таких, які зазнали значних хірургічних втручань

або пройшли хіміо- або радіотерапію.

Крім того відповідні винаходи сполуки є придатними для лікування раку. Ракові захворювання включають зокрема такі: карциноми (серед яких рак грудної залози, гепатоцелюлярний рак, колоректальний рак, рак товстої кишки і меланома), лімфоми (наприклад, Неходжкінська лімфома і грибовидний мікоз), лейкомія, саркома, мезотеліома, рак мозку (наприклад, гліома), гермінома (наприклад, рак яєчка і рак яєчника), хоріокарцинома, рак нирок, рак підшлункової залози, рак щитовидної залози, рак голови і шиї, рак ендометрію, рак шийки матки, рак сечового міхура, рак шлунку та множинна мієлома.

Крім того PAR-1, експресований клітинами ендотелію, опосередковує сигнали, які викликають ріст судин ("ангіогенез"), процес, який є необхідною умовою для росту пухлини на понад 1 мм³. Індукція ангіогенезу є суттєвою також при інших захворюваннях, серед яких захворювання ревматичної групи (наприклад, ревматоїдний артрит), легеневі захворювання (наприклад, фіброз легенів, легенева гіпертонія, зокрема легенева артеріальна гіпертензія, захворювання, які характеризуються закупорюванням легневих судин), артеріосклероз, розрив атеросклеротичної бляшки, діабетична ретинопатія та волога дегенерація жовтої плями.

Відповідні винаходи сполуки є також придатними для лікування сепсису. Сепсис (або септицемія) – це розповсюджене захворювання із високою летальністю. Початкові симптоми сепсису є зазвичай неспецифічними (наприклад, підвищена температура, погіршення самопочуття), однак надалі може спостерігатися загальна активація системи згортання крові (дисемінована внутрішньосудинна коагулопатія або "коагулопатія споживання", надалі ДБК), що супроводжується мікротромбозом у різних органах і вторинними кровотечами. Крім того це може призвести до ушкодження ендотелію та пов'язаного з цим підвищення проникності судин і виходу рідини і протеїнів у позасудинний простір. На подальшому етапі розвитку захворювання може відбуватися дисфункція або відмова органу (наприклад, відмова нирок, печінки, органів дихання, порушення функцій центральної нервової системи і серцево-судинна недостатність) аж до відмови багатьох органів відразу. При цьому може страждати принципово кожен орган, найчастіше спостерігається дисфункція і відмова легенів, нирок, серцево-судинної системи, системи згортання крові, центральної нервової системи, ендокринних залоз і печінки. Сепсис може супроводжуватися гострим респіраторним дистрес-синдромом ("Acute Respiratory Distress Syndrome", який надалі позначають як ARDS). ARDS може також виникати незалежно від сепсису. "Септичний шок" означає зниження кров'яного тиску, яке підлягає обов'язковому лікуванню та спричиняє подальше ушкодження органів і пов'язане з цим погіршення прогнозу.

Збудниками захворювання можуть бути бактерії (грам-негативні і грам-позитивні), грибки, віруси та/або еукаріоти. Вхідними воротами або первинною інфекцією може бути, наприклад, пневмонія, інфекція сечових шляхів, перитоніт. Інфекція може, однак не обов'язково повинна бути пов'язана із бактеріємією.

Сепсис характеризується наявністю інфекції і синдрому системної запальної відповіді (який надалі позначають як "SIRS" - "systemic inflammatory response syndrome"). SIRS виникає в рамках інфекції, а також інших станів, таких як ушкодження, опіки, шок, операції, ішемія, панкреатит, реанімація або пухлини. Згідно з визначенням Комітету погоджувальної конференції ACCP/SCCM від 1992 року (Crit. Care Med. 1992, 20, 864-874) були описані симптоми, якими характеризується "SIRS" (зокрема зміна температури тіла, підвищена частота серцевих скорочень, утруднене дихання і змінена картина крові). На більш пізній Міжнародній конференції з питань визначення сепсису SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS (2001) критерії були наведені загалом, однак деталі були викладені в Levy et al., Crit. Care Med. 2003, 31, 1250-1256.

ДБК і SIRS можуть спостерігатися в рамках сепсису, а також внаслідок операцій, онкозахворювань, опіків або інших ушкоджень. У випадку ДБК на поверхні ушкоджених клітин ендотелію, поверхнях чужорідних тіл або ушкоджених екстраваскулярних тканин відбувається значна активація системи згортання. Як наслідок спостерігається згортання у малих судинах різних органів, що супроводжується гіпоксією і подальшою дисфункцією органів. Вторинно відбувається використання факторів згортання (наприклад, фактору X, протромбіну, фібриногену) і тромбоцитів, у результаті чого зменшується здатність до згортання крові та можуть спостерігатися складні кровотечі.

Крім того сполуки згідно з винаходом можуть бути застосовані для запобігання коагуляції ex vivo, наприклад, для консервації продуктів крові і плазми, для очищення/попередньої обробки катетерів та інших медичних допоміжних засобів і пристроїв, включаючи пристрої для екстракорпорального кровообігу, для нанесення покриття на штучні поверхні використовуваних in vivo або ex vivo медичних допоміжних засобів і пристроїв або у випадку біологічних проб, які містять тромбоцити.

Іншим об'єктом даного винаходу є застосування відповідних винаходу сполук для нанесення

на медичні інструменти і імпланти, наприклад, катетери, протези, стенти або штучні клапани серця. Сполуки згідно з винаходом можуть при цьому міцно зв'язуватися з поверхнею або через певний час вивільнятися із покриття носія у безпосереднє оточення для локальної дії.

5 Ще одним об'єктом даного винаходу є застосування відповідних винаходу сполук для лікування та/або профілактики захворювань, зокрема зазначених вище захворювань.

Ще одним об'єктом даного винаходу є застосування відповідних винаходу сполук для одержання лікарського засобу для лікування та/або профілактики захворювань, зокрема зазначених вище захворювань.

10 Ще одним об'єктом даного винаходу є спосіб лікування та/або профілактики захворювань, зокрема зазначених вище захворювань, при застосуванні терапевтично ефективної кількості сполуки згідно з винаходом.

Ще одним об'єктом даного винаходу є лікарські засоби, що містять відповідну винаходу сполуку і одну або кілька інших активних речовин, зокрема для лікування та/або профілактики зазначених вище захворювань. Придатними для комбінування активними речовинами є, 15 наприклад, переважно такі:

блокатори кальцієвих каналів, наприклад, амлодипіну бесилат (наприклад, Norvasc®), фелодипін, дилтіазем, верапаміл, нифедипін, нікардипін, нісолдипін і бепридил; іомеризин;

20 статини, наприклад, аторвастатин, флувастатин, ловастатин, пітавастатин, правастатин, розувастатин та симвастатин;

інгібітори накопичення холестерину, наприклад, езетиміб і AZD4121;

інгібітори протеїну, що переносить естери холестерину ("CETP"), наприклад, торцетрапіб;

низькомолекулярні гепарини, наприклад, дальтепарин натрій, ардепарин, цертопарин, еноксапарин, парнапарин, тинзапарин, ревіпарин і надропарин;

25 інші антикоагулянти, наприклад, варфарин, маркумар, фондапаринукс;

антиаритмічні засоби, наприклад, дофетилід, ібутилід, метопролол, метопрололтарtrat, пропранолол, атенолол, аймалін, дизопірамід, праймалін, прокаїнамід, хінідин, спартеїн, асприндин, лідокаїн, мексилетин, токамід, енкамід, флекамід, лоркамід, морицизин, пропafenон, ацебутолол, піндолол, аміодарон, бретилій-тозилат, бунафтин, соталол, аденозин, атропін і 30 дигоксин;

агоністи альфа-адренорецепторів, наприклад, доксазозин-мезилат, теразосон і празосин;

блокатори бета-адренорецепторів, наприклад, карведилол, пропранолол, тимолол, надолол, атенолол, метопролол, бісопролол, небіволол, бетаксол, ацебутолол і бісопролол;

антагоністи альдостерону, наприклад, еплеренон і спіронолактон;

35 інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту ("АПФ-інгібітори"), наприклад, моексиприл, хінаприл-гідрохлорид, раміприл, лізиноприл, беназеприл-гідрохлорид, еналапирл, каптоприл, спіраприл, периндоприл, фозиноприл і трандолаприл;

блокатори рецепторів ангіотензину II ("ARBs"), наприклад, олмесартан-медоксоміл, кандесартан, валсартан, телмісартан, ірбесартан, лозартан і епрозартан;

40 антагоністи ендотеліну, наприклад, тезосентан, босентан і ситаксентан-натрій;

інгібітори нейтральної ендопептидази, наприклад, кандоксатрил і екадотрил;

інгібітори фосфодіестерази, наприклад, мілринон, тіофілін, вінпоцетин, EHNA (еритро-9-(2-гідрокси-3-ноніл)аденін), силденафіл, варденафіл і тадалафіл;

фібринолітики, наприклад, ретеплаза, альтеплаза і тенектеплаза;

45 антагоністи GP IIb/IIIa, наприклад, інтегрилін, абциксимаб і тирофібан;

прямі інгібітори тромбіну, наприклад, AZD0837, аргатробан, бівалірудин і дабігатран;

непрямі інгібітори тромбіну, наприклад, одипарцил;

прямі і непрямі інгібітори фактора Ха, наприклад, фондапаринукс-натрій, апіксабан, разаксабан, ривароксабан (BAY 59-7939), KFA-1982, DX-9065a, AVE3247, отаміксабан 50 (XRP0673), AVE6324, SAR377142, ідрапаринукс, SSR126517, DB-772d, DT-831j, YM-150, 813893, LY517717 і DU-1766;

прямі і непрямі інгібітори фактора Ха/IIa, наприклад, еноксапарин-натрій, AVE5026, SSR128428, SSR128429 і BIBT-986 (таногітран);

модулятори ліпопротеїн-асоційованої фосфоліпази A2 ("LpPLA2");

55 діуретики, наприклад, хлорталідон, етакринова кислота, фуросемід, амілорид, хлоротіазид, гідрохлоротіазид, метилхлоротіазид і бензтіазид;

нітрати, наприклад, ізосорбід-5-мононітрат;

антагоністи тромбосану, наприклад, сератродаст, пікотамід і раматробан;

60 інгібітори накопичення тромбоцитів, наприклад, клопідогрель, тиклопідин, цилостазол, аспірин, абциксимаб, лімапрост, ептіфібатид і CT-50547;

інгібітори циклооксигенази, наприклад, мелоксикам, рофекоксиб і целекоксиб;
натрійуретичний пептид типу В, наприклад, неситид і уларитид;
модулятори NV1FGF, наприклад, XRP0038;
антагоністи HT1B/5-HT2A, наприклад, SL65.0472;

активатори гуанілатциклази, наприклад, атацигуат (HMR1766), HMR1069, ріоцигуат і
цинацигуат;

енхансери транскрипції e-NOS, наприклад, AVE9488 і AVE3085;

анти-атерогенні речовини, наприклад, AGI-1067;

інгібітори CPU, наприклад, AZD9684;

інгібітори реніну, наприклад, аліскірин і VNP489;

інгібітори накопичення тромбоцитів, індукованого аденозиндифосфатом, наприклад,
клопідогрель, тиклопідин, прасугрель, AZD6140, тикагрелор і еліногрель;

інгібітори NHE-1, наприклад, AVE4454 і AVE4890;

антибіотичне лікування: різні антибіотики або комбінації протигрибкових медикаментів

використовують як завчасне лікування (до одержання результатів мікробіологічного
дослідження) або як специфічне лікування; лікування рідинами, наприклад, кристалоїдами або

колоїдними рідинами; вазопресори, наприклад, норепінефрин, допамін або вазопресин;

інотропне лікування, наприклад, добутамін; кортикостероїди, наприклад, гідрокортизон або

флудрокортизон; рекомбінантний активований протеїн С людини, ксигрис; продукти крові,

наприклад, концентрати еритроцитів, концентрати тромбоцитів, еритропієтин або

свіжозаморожена плазма; штучна вентиляція легенів при індукованому сепсисом гострому

ушкодженні легенів (ALI-Acute Lung Injury) або гострому респіраторному дистрес-синдромі

(ARDS-Acute Respiratory Distress Syndrome), наприклад, пермісивна гіперкапнія, низький

дыхальний об'єм; заспокоєння: наприклад, діазепам, лоразепам, мідазолам або пропофол;

опіоїди: наприклад, фентаніл, гідроморфон, морфін, меперидин або реміфентаніл; NSAID (не

стероїдні протизапальні препарати): наприклад, кеторолак, ібупрофен або ацетамінофен;

нервово-м'язова блокада: наприклад, панкуроній; контроль рівня глюкози, наприклад, інсулін,

глюкоза; способи заміни нирок, наприклад, безперервна вено-венозна гемофільтрація або

періодичний гемодіаліз; допамін у низькій концентрації для ниркової протекції; антикоагулянти,

наприклад, для профілактики тромбозу або при заміні нирок, наприклад, нефракціонований

гепарин, гепарин з низькомолекулярною вагою, гепариноїди, гірудин, бівалірудин або

аргатробан; бікарбонатна терапія; профілактика стресової виразки, наприклад, інгібітори H2-

рецептора, антацидні засоби;

медикаменти для лікування проліферативних захворювань: урацил, хлорметил,

циклофосфамід, іфосфамід, мелфалан, хлорамбуцил, піпоброман, триєтиленмеламін,

триєтиленіофосфорамін, бусульфан, кармустин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин,

метотрексат, 5-фторурацил, флоксуридин, цитарабін, 6-меркаптопурин, 6-тіогуанін,

флударабіну фосфат, пентостатин, вінбластин, вінкрестин, віндесин, блеоміцин, дактиноміцин,

даунорубіцин, доксорубіцин, епірубіцин, ідарубіцин, паклітаксел, мітраміцин, деоксикоформіцин,

мітоміцин-С, L-аспарагіназа, інтерферон, етопозид, теніпозид, 17.альфа.-етинілестрадіол,

дієтилстильбестрол, тестостерон, преднізон, флуоксиместерон, дромостанолону пропіонат,

тестолактон, мегестролацетат, тамоксифен, метилпреднізолон, метилтестостерон,

преднізолон, триамцинолон, хлоротрианізен, гідроксипрогестерон, аміноглютетимід,

естранрустин, медроксипрогестеронацетат, леупролід, флутамід, тореміфен, гoserелін,

цисплатин, карбоплатин, гідроксикарбамід, амазакрин, прокарбазин, мітотан, мітоксантрон,

левамизол, навельбін, анастразол, летразол, капецитабін, релоксафін, дролоксафін,

гексаметилмеламін, оксаліплатин (Елоксатин®), іреса (гефмітиб, Zdl839), КСЕЛОДА®

(капецитабін), Тарцева® (ерлотиніб), азацитидин (5-азацитидин; 5-AzaC), темозоломід

(Темодар®), гемцитабін (наприклад, ГЕМЗАР® (гемцитабін HCl)), вазостатин або комбінація

двох або більше із зазначених вище медикаментів.

Ще одним об'єктом даного винаходу є спосіб запобігання згортанню крові in vitro, зокрема у
випадку консервованої крові або біологічних проб, що містять тромбоцити, який відрізняється
тим, що додають антикоагулянтно ефективну кількість сполуки згідно з винаходом.

Сполуки згідно з винаходом можуть проявляти систематичну та/або локальну дію. Для
досягнення цієї мети їх наносять відповідним чином, наприклад, перорально, парентерально,

легеневим способом, назально, під язик, на язик, за щоку, ректально, дермально,
трансдермально, кон'юнктивально, у вухо або у вигляді імплантату чи стенту.

Для таких видів застосування сполуки згідно з винаходом можуть бути використані у
відповідних формах.

Для перорального застосування згідно з рівнем техніки придатними є функціонуючі лікарські

форми, що характеризуються швидким та/або модифікованим вивільненням сполук згідно з винаходом та до складу яких ці сполуки входять у кристалічній та/або аморфній та/або розчиненій формі, такі як, наприклад, таблетки (непокриті або покриті оболонками, наприклад, оболонками, стійкими до шлункового соку, або оболонками, які повільно розчиняються або не розчиняються взагалі, що контролюють вивільнення сполуки згідно з винаходом), таблетки або плівки/облатки, плівки/ліофілізати, капсули, які швидко розчиняються у ротовій порожнині (наприклад, тверді або м'які желатинові капсули), драже, грануляти, гранули, порошки, емульсії, суспензії, аерозолі або розчини.

Парентеральне застосування може відбуватися при виключенні стадії всмоктування (наприклад, внутрішньовенно, внутрішньоартеріально, внутрішньосерцево, інтраспінально або інтралюмбально) або за умови включення стадії всмоктування (наприклад, внутрішньом'язово, підшкірно, у шкіру, перкутанно або внутрішньобрюшинно). Придатними для парентерального застосування є такі форми, як ін'єкційні та інфузійні композиції у вигляді розчинів, суспензій, емульсій, ліофілізатів або стерильних порошоків.

Перевагу надають пероральному застосуванню.

Для інших видів застосування придатними є, наприклад, лікарські засоби для інгаляції (а саме порошкові інгалятори, розпилювачі), краплі, розчини або спреї в ніс; таблетки на язик, під язик або за щоку, плівки/облатки або капсули, супозиторії, композиції для вух або очей, вагінальні капсули, водні суспензії (лосьйони, мікстури "бовтушки"), ліпофільні суспензії, мазі, креми, трансдермальні терапевтичні системи (такі як, наприклад, пластирі), молочко, паста, піни, присипки, імплантати або стенти.

Сполуки згідно з винаходом можуть бути переведені у згадані форми застосування. Це можна здійснювати відомими способами шляхом змішування з інертними, нетоксичними, фармацевтично придатними допоміжними речовинами. До таких допоміжних речовин належать зокрема носії (наприклад, мікрокристалічна целюлоза, лактоза, маніт), розчинники (наприклад, рідкі поліетиленгліколи), емульгатори та диспергатори або змочувальні агенти (наприклад, додецилсульфат натрію, олеат поліоксисорбіту), зв'язувальні агенти (наприклад, полівінілпіролідон), синтетичні та природні полімери (наприклад, альбумін), стабілізатори (наприклад, антиоксиданти, такі як аскорбінова кислота), барвники (наприклад, неорганічні пігменти, такі як оксиди заліза) та речовини, що коригують смак та/або запах.

Ще одним об'єктом даного винаходу є лікарські засоби, що містять щонайменше одну сполуку згідно з винаходом, переважно у комбінації з однією або кількома інертними, нетоксичними, фармацевтично прийнятними допоміжними речовинами, а також їх застосування для зазначених вище цілей.

Загалом виявили, що при парентеральному застосуванні для досягнення необхідних результатів кількість активної речовини повинна переважно становити від приблизно 5 до 250 мг кожні 24 години. При пероральному застосуванні кількість становить приблизно від 5 до 100 мг кожні 24 години.

Крім того при необхідності можна відступати від вказаних кількостей залежно від ваги тіла, форми застосування, індивідуальної реакції на активну речовину, виду композиції та моменту або інтервалу її застосування.

Показники в % у дослідженнях та прикладах, якщо не зазначено нічого іншого, означають мас. %; частини – масові частини. Співвідношення розчинників, коефіцієнти розчинення та показники концентрації розчинів рідина/рідина стосуються відповідно об'єму. Зазначення "мас./об." означає "маса/об'єм". Так, наприклад, "10 % мас./об." означає, що 100 мл розчину або суспензії містять 10 г речовини.

А) Приклади

Скорочення:

прибл.	приблизно
CDI	карбонілдіімідазол
Д	день(дні), дублет (в ЯМР)
ТШХ	тонкошарова хроматографія
ПХІ	пряма хімічна іонізація (у МС)
дд	дублет дублетів (в ЯМР)
DMAP	4-диметиламінопіридин
ДМФА	N, N-диметилформамід
DMCO	диметилсульфоксид
DPPA	дифенілфосфоразидат

прибл.	приблизно
DSC	дисукцинімідилкарбонат
від теор.	від теоретичного (виходу)
екв.	еквівалент(и)
ESI	іонізація при електростатичному розпилюванні (у МС)
год.	година(и)
HATU	O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуранію гексафторфосфат
ВЕРХ	високоєфективна рідинна хроматографія
PX-МС	рідинна хроматографія-мас-спектрометрія
ЛДА	літію діізопропіламід
м	мультиплет (в ЯМР)
хв.	хвилина(и)
МС	мас-спектрометрія
ЯМР	ядерний магнітний резонанс
РУВОР	бензотриазол-1-ілокси-трис(піролідино)фосфонію гексафторфосфат
кв	квартет (в ЯМР)
ОФ	обернена фаза (у ВЕРХ)
КТ	кімнатна температура
Ч _y	час утримання (у ВЕРХ)
с	синглет (в ЯМР)
т	триплет (в ЯМР)
ТГФ	тетрагідрофуран

Методи ВЕРХ:

- Метод 1А: прилад: HP 1100 з діодно-матричним детектором; колонка: Kromasil 100 RP-18, 60 мм x 2,1 мм, 3,5 мкм; елюент А: 5 мл хлорної кислоти (70 %-ної) / л води, елюент В: ацетонітрил; градієнт: 0 хв. 2 % В → 0,5 хв. 2 % В → 4,5 хв. 90 % В → 6,5 хв. 90 % В → 6,7 хв. 2 % В → 7,5 хв. 2 % В; потік: 0,75 мл/хв.; температура колонки: 30 °С; УФ-детектування: 210 нм.

РХ-МС-методи:

- Метод 1В: тип приладу МС: Micromass ZQ; тип приладу ВЕРХ: HP 1100; діодно-матричний УФ-детектор; колонка: Phenomenex Gemini 3 мкм, 30 мм x 3,0 мм; елюент А: 1 л води + 0,5 мл 50 %-ної мурашиної кислоти, елюент В: 1 л ацетонітрилу + 0,5 мл 50 %-ної мурашиної кислоти; градієнт: 0,0 хв. 90 %А → 2,5 хв. 30 %А → 3,0 хв. 5 %А → 4,5 хв. 5 %А; потік: 0,0 хв. 1 мл/хв., 2,5 хв./3,0 хв./4,5 хв. 2 мл/хв.; температура термостату: 50 °С; УФ-детектування: 210 нм.

- Метод 2В: прилад: Micromass QuattroPremier з Waters UPLC Acquity; колонка: Thermo Hypersil GOLD 1,9 мкм, 50 мм x 1 мм; елюент А: 1 л води + 0,5 мл 50 %-ної мурашиної кислоти, елюент В: 1 л ацетонітрилу + 0,5 мл 50 %-ної мурашиної кислоти; градієнт: 0,0 хв. 90 %А → 0,1 хв. 90 %А → 1,5 хв. 10 %А → 2,2 хв. 10 %А; температура термостату: 50 °С; потік: 0,33 мл/хв.; УФ-детектування: 210 нм.

- Метод 3В: тип приладу МС: Micromass ZQ; тип приладу ВЕРХ: Waters Alliance 2795; колонка: Phenomenex Synergi 2,5 мкм MAX-RP 100A Mercury, 20 мм x 4 мм; елюент А: 1 л води + 0,5 мл 50 %-ної мурашиної кислоти, елюент В: 1 л ацетонітрилу + 0,5 мл 50 %-ної мурашиної кислоти; градієнт: 0,0 хв. 90 %А → 0,1 хв. 90 %А → 3,0 хв. 5 %А → 4,0 хв. 5 %А → 4,01 хв. 90 %А; потік: 2 мл/хв.; температура термостату: 50 °С; УФ-детектування: 210 нм.

- Метод 4В: прилад: Micromass Quattro Micro МС з ВЕРХ Agilent серії 1100; колонка: Thermo Hypersil GOLD 3 мкм 20 мм x 4 мм; елюент А: 1 л води + 0,5 мл 50 %-ної мурашиної кислоти, елюент В: 1 л ацетонітрилу + 0,5 мл 50 %-ної мурашиної кислоти; градієнт: 0,0 хв. 100 %А → 3,0 хв. 10 %А → 4,0 хв. 10 %А → 4,01 хв. 100 %А → 5,00 хв. 100 %А; температура термостату: 50 °С; потік: 2 мл/хв.; УФ-детектування: 210 нм.

- Метод 5В: прилад: Waters ACQUITY SQD UPLC System; колонка: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 мкм 50 мм x 1 мм; елюент А: 1 л води + 0,25 мл 99 %-ної мурашиної кислоти, елюент В: 1 л ацетонітрилу + 0,25 мл 99 %-ної мурашиної кислоти; градієнт: 0,0 хв. 90 % А → 1,2 хв. 5 % А → 2,0 хв. 5 % А температура термостату: 50 °С; потік: 0,40 мл/хв.; УФ-детектування: 210-400 нм.

Метод 6В: тип приладу МС: Waters (Micromass) Quattro Micro; тип приладу ВЕРХ: Agilent

серії 1100; колонка: Thermo Hypersil GOLD 3 мкм 20 мм х 4 мм; елюент А: 1 л води + 0,5 мл 50 %-ної мурашиної кислоти, елюент В: 1 л ацетонітрилу + 0,5 мл 50 %-ної мурашиної кислоти; градієнт: 0,0 хв. 100 %А → 3,0 хв. 10 %А → 4,0 хв. 10 %А → 4,01 хв. 100 %А (потік: 2,5 мл/хв.) → 5,00 хв. 100 %А; температура термостату: 50 °С; потік: 2 мл/хв.; УФ-детектування: 210 нм.

5 Метод 7В: прилад: Micromass Quattro LCZ з BEPX Agilent серії 1100; колонка: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 мм х 3 мм, елюент А: 1 л води + 0,5 мл 50 %-ної мурашиної кислоти, елюент В: 1 л ацетонітрилу + 0,5 мл 50 %-ної мурашиної кислоти; градієнт: 0,0 хв. 90 %А → 2 хв. 65 %А → 4,5 хв. 5 %А → 6 хв. 5 %А; потік: 2 мл/хв.; температура термостату: 40 °С; УФ-детектування: 208-400 нм.

10 Метод 7В: тип приладу MC: Waters ZQ; тип приладу BEPX: Agilent серії 1100; діодно-матричний УФ-детектор; колонка: Thermo Hypersil GOLD 3 мкм 20 мм х 4 мм; елюент А: 1 л води + 0,5 мл 50 %-ної мурашиної кислоти, елюент В: 1 л ацетонітрилу + 0,5 мл 50 %-ної мурашиної кислоти; градієнт: 0,0 хв. 100 % А → 3,0 хв. 10 % А → 4,0 хв. 10 % А, температура термостату: 55 °С; потік: 2 мл/хв.; УФ-детектування: 210 нм.

15 Препаративне розділення енантіомерів:

Метод 1D: фаза: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250 мм х 20 мм; елюент: ізогексан/ізопропанол 25:75; потік: 15 мл/хв.; температура: 45 °С; УФ-детектування: 220 нм.

Метод 2D: фаза: Daicel Chiralpak IA, 5 мкм, 250 мм х 20 мм, елюент: метанол/ацетонітрил 25:75; потік: 15 мл/хв.; температура: 30 °С; УФ-детектування: 220 нм.

20 Метод 3D: фаза: Daicel Chiralpak IA, 5 мкм, 250 мм х 20 мм, елюент: метанол/ацетонітрил 50:50; потік: 15 мл/хв.; температура: 30 °С; УФ-детектування: 220 нм.

Метод 4D: фаза: Daicel Chiralpak IA, 5 мкм, 250 мм х 20 мм; елюент: трет-бутилметиловий етер/метанол 50:50; потік: 15 мл/хв.; температура: 30 °С; УФ-детектування: 220 нм.

25 Метод 5D: фаза: Daicel Chiralpak IA, 5 мкм, 250 мм х 20 мм, елюент: метанол/ацетонітрил 25:75; потік: 15 мл/хв.; температура: 30 °С; УФ-детектування: 220 нм.

Метод 6D: фаза: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250 мм х 20 мм, елюент: ізо-гексан/етанол 25:75; потік: 15 мл/хв.; температура: 45 °С; УФ-детектування: 220 нм.

Метод 7D: фаза: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250 мм х 20 мм, елюент: етанол 100 %; потік: 15 мл/хв.; температура: 45 °С; УФ-детектування: 220 нм.

30 Метод 8D: фаза: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250 мм х 20 мм, елюент: ізо-гексан/ізопропанол 30:70; потік: 15 мл/хв.; температура: 45 °С; УФ-детектування: 220 нм.

Метод 9D: фаза: Daicel Chiralpak IA, 5 мкм, 250 мм х 20 мм, елюент: ацетонітрил/метанол 70:30; потік: 15 мл/хв.; температура: 30 °С; УФ-детектування: 220 нм.

35 Метод 10D: фаза: Daicel Chiralpak IA, 5 мкм, 250 мм х 20 мм, елюент: ацетонітрил/метанол 70:30; потік: 20 мл/хв.; температура: 35 °С; УФ-детектування: 210 нм.

Метод 11D: фаза: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250 мм х 20 мм, елюент: ізо-гексан/етанол 70:30; потік: 15 мл/хв.; температура: 40 °С; УФ-детектування: 220 нм.

Аналітичне розділення енантіомерів:

40 Метод 1E: фаза: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250 мм х 4 мм; елюент: ізопропанол/ізогексан: 75:25; потік: 1 мл/хв.; температура: 45 °С; УФ-детектування: 220 нм.

Метод 2E: фаза: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250 мм х 4,6 мм; елюент: ізогексан/ізопропанол: 25:75+0,2 % трифтороцтової кислоти + 1 % води; потік: 1 мл/хв.; температура: 45 °С; УФ-детектування: 235 нм.

45 Метод 3E: фаза: Daicel Chiralpak IA, 5 мкм, 250 мм х 4,6 мм; елюент: ацетонітрил/метанол: 75:25; потік: 1 мл/хв.; температура: 25 °С; УФ-детектування: 220 нм.

Метод 4E: фаза: Daicel Chiralpak IA, 5 мкм, 250 мм х 4,6 мм; елюент: ацетонітрил/метанол: 50:50; потік: 1 мл/хв.; температура: 25 °С; УФ-детектування: 220 нм.

Метод 5E: фаза: Daicel Chiralpak IA, 5 мкм, 250 мм х 4,6 мм; елюент: трет-бутилметиловий естер/метанол: 50:50; потік: 1 мл/хв.; температура: 25 °С; УФ-детектування: 220 нм.

50 Метод 6E: фаза: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250 мм х 4,6 мм; елюент: етанол 100 %; потік: 1 мл/хв.; температура: 45 °С; УФ-детектування: 220 нм.

Метод 7E: фаза: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250 мм х 4,6 мм, елюент: ізогексан/ізопропанол 30:70; потік: 1 мл/хв.; температура: 45 °С; УФ-детектування: 220 нм.

55 Метод 8E: фаза: Daicel Chiralpak IA, 5 мкм, 250 мм х 4,6 мм, елюент: ацетонітрил/метанол 70:30; потік: 15 мл/хв.; температура: 25 °С; УФ-детектування: 220 нм.

Метод 9E: фаза: Daicel Chiralpak IA, 5 мкм, 250 мм х 4,6 мм, елюент: ацетонітрил/метанол 70:30; потік: 15 мл/хв.; температура: 30 °С; УФ-детектування: 220 нм.

Метод 10E: фаза: Daicel Chiralpak IA, 5 мкм, 250 мм х 4,6 мм, елюент: ацетонітрил/метанол 70:30; потік: 1 мл/хв.; температура: 30 °С; УФ-детектування: 220 нм.

60 Метод 11E: фаза: Daicel Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250 мм х 4,6 мм, елюент: ізогексан/етанол

25:75+0,2 % трифтороцтової кислоти + 1 % води; потік: 1 мл/хв., температура: 45 °C; УФ-детектування: 220 нм.

Методи ГХ-МС:

Метод 1F: прилад: Micromass GCT, GC6890; колонка: Restek RTX-35, 15 м x 200 мкм x 0,33 мкм; постійний потік гелію: 0,88 мл/хв.; температура термостату: 70 °C; вхід: 250 °C; градієнт: 70 °C, 30 °C/хв. → 310 °C (3 хв. утримування).

Як мікрохвильовий реактор використовують "single mode" пристрій типу Emrys™ Optimizer.

Вихідні сполуки

Загальний метод 1A: утворення N'-гідроксиімідаміду

До розчину відповідного нітрилу (1,0 екв.) в етанолі (1,2 мл/ммоль) при кімнатній температурі додають хлорид гідроксиламонію (1,5 екв.) і триетиламін (1,2 екв.). Реакційну суміш протягом ночі перемішують при кімнатній температурі. Для обробки етанол видаляють у вакуумі, до реакційної суміші додають насичений водний розчин гідрокарбонату натрію та екстрагують етилацетатом. Органічну фазу сушать над сульфатом натрію та концентрують.

Залишок без додаткового очищення вводять у подальшу взаємодію.

Загальний метод 2A: утворення N'-гідроксиімідаміду

До розчину відповідного нітрилу (1,0 екв.) у суміші етанолу (1,9 мл/ммоль) і води (0,5 мл/ммоль) при кімнатній температурі додають хлорид гідроксиламонію (1,08 екв.) і гідроксид натрію (1,12 екв.). Реакційну суміш протягом 16 годин перемішують при кімнатній температурі. Для обробки реакційну суміш концентрують у вакуумі, додають дихлорметан та фільтрують. Фільтрат концентрують у вакуумі, а залишок без додаткового очищення вводять у подальшу взаємодію.

Загальний метод 3A: реакція Сузукі

До суміші відповідного бромпіридину в толуолі (1,8 мл/ммоль) в атмосфері аргону при кімнатній температурі додають тетракіс-(трифенілфосфін)паладій (0,02 екв.), розчин відповідної арилборної кислоти (1,2 екв.) в етанолі (0,5 мл/ммоль) та розчин фториду калію (2,0 екв.) у воді (0,2 мл/ммоль). Реакційну суміш протягом кількох годин перемішують до завершення реакції при кипінні зі зворотнім холодильником. Після додавання етилацетату та розділення фаз органічну фазу один раз промивають водою і один раз насиченим водним розчином хлориду натрію, сушать (сульфат магнію), фільтрують та концентрують у вакуумі. Неочищений продукт очищують флеш-хроматографією (силікагель-60, елюент: суміші дихлорметан-метанол).

Загальний метод 4A: гідрування піридину

До розчину піридину в етанолі (9 мл/ммоль) в атмосфері аргону додають паладій на активованому вугіллі (зволожений при бл. 50 % води, 0,3 г/ммоль) та при 60 °C протягом ночі гідрують в атмосфері 50 бар водню. Після цього каталізатор відфільтровують через фільтрувальний шар та кілька разів промивають етанолом. Об'єднані фільтрати концентрують у вакуумі.

Загальний метод 5A: омилення метилового естеру/епімеризація

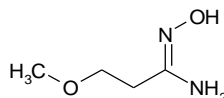
До розчину відповідного метилового естеру (1,0 екв.) в метанолі (35-40 мл/ммоль) при кімнатній температурі додають трет-бутилат калію (10 екв.). Суміш протягом ночі перемішують при 60 °C. В ході реакції додають воду (1,0 екв.) та перемішують до завершення реакції при 60 °C. Для обробки метанол видаляють у вакуумі, до залишку додають воду та підкислюють за допомогою водного розчину 1 N соляної кислоти (pH 1). Суміш екстрагують етилацетатом, органічну фазу сушать над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують у вакуумі.

Загальний метод 6A: утворення оксадіазолу

До розчину відповідної піперидин-3-карбонової кислоти в диметилформаміді (10-20 мл/ммоль) в атмосфері аргону при кімнатній температурі додають HATU (1,2 екв.), N, N-діізопропілетиламін (2,2 екв.) і відповідний N'-гідроксиімідамід (1,1 екв.). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі до завершення утворення проміжної стадії, потім знову перемішують при 120 °C до утворення бажаного продукту із цієї проміжної стадії. Після цього реакційну суміш очищують препаративною ВЕРХ.

Приклад 1A

N'-гідрокси-3-метоксипропанімідамід

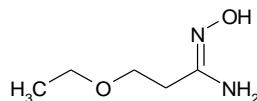


За загальним методом 1A у взаємодію вводять 20,0 г (235,0 ммоль) 3-метоксипропіонітрилу. Вихід: 18,1 г (49 % від теор., чистота 74 %).

ВЕРХ (метод 1A): Ч_у = 0,35 хв.; МС (ESI-поз): m/z=119 [M+H]⁺.

Приклад 2A

3-етокси-N'-гідроксипропанімідамід

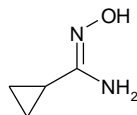


За загальним методом 2A у взаємодію вводять 5,0 г (50,4 ммоль) 3-етоксипропіонітрилу. Вихід: 0,6 г (8 % від теор., чистота 90 %).

5 ВЕРХ (метод 1A): $\chi_y = 0,60$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=133$ $[M+H]^+$.

Приклад 3A

N'-гідроксициклопропанкарбоксимідамід

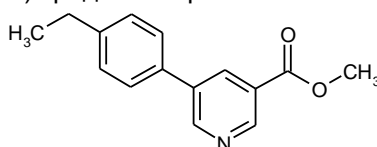


10 За загальним методом 2A у взаємодію вводять 7,2 г (107,3 ммоль) нітрилу циклопропан карбонової кислоти. Вихід: 4,8 г (44 % від теор.).

РХ-МС (метод 2B): $\chi_y = 0,16$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=101$ $[M+H]^+$.

Приклад 4A

Метилловий естер 5-(4-етилфеніл)піридин-3-карбонової кислоти



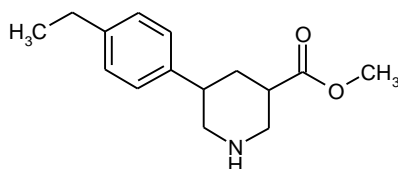
15 За загальним методом 3A 32 г (148 ммоль) метилового естеру 5-бромнікотинової кислоти піддають взаємодії з 27 г (178 ммоль, 1,2 екв.) 4-етилфенілборної кислоти. Вихід: 24 г (64 % від теор.).

РХ-МС (метод 3B): $\chi_y = 2,03$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=242$ $[M+H]^+$.

20 ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 9,13$ (д, 1H), 9,05 (д, 1H), 8,45 (т, 1H), 7,72 (д, 2H), 7,38 (д, 2H), 3,93 (с, 3H), 2,68 (кв, 2H), 1,22 (т, 3H).

Приклад 5A

Метилловий естер 5-(4-етилфеніл)піперидин-3-карбонової кислоти [суміш рацемічних цис-/транс-ізомерів]

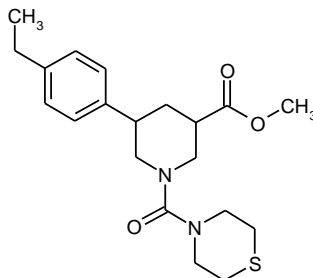


25 За загальним методом 4A підрують 24 г (94 ммоль) метилового естеру 5-(4-етилфеніл)піридин-3-карбонової кислоти. Вихід: 20 г (77 % від теор.).

РХ-МС (метод 4B): $\chi_y = 1,43$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=248$ $[M+H]^+$.

Приклад 6A

30 Метил-5-(4-етилфеніл)-1-(тіоморфолін-4-ілкарбоніл)піперидин-3-карбоксилат [суміш рацемічних цис-/транс-ізомерів]

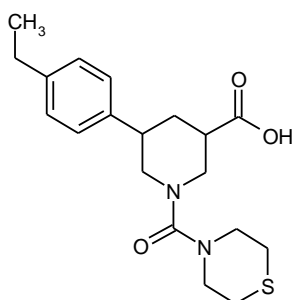


35 5,00 г (12,1 ммоль) 3-метил-1-(4-нітрофеніл)-5-(4-етилфеніл)піперидин-1,3-дикарбоксилату (приклад 30A), 3,57 г (36,4 ммоль) тіоморфоліну і 5,03 г (36,4 ммоль) карбонату калію поміщають в 76 мл ДМФА та 5 порціями при 150 °C протягом 1,5 години нагрівають у Single Mode-мікрохвильовій печі (Emrys Optimizer). Для обробки реакційні розчини об'єднують, фільтрують та залишок очищують препаративною ВЕРХ. Вихід: 3,07 г (67 % від теор.).

РХ-МС (метод 5B): $\chi_y = 1,16$ і 1,18 хв. (цис-/транс-ізомери); МС (ESI-поз): $m/z=377$ $[M+H]^+$.

Приклад 7A

5-(4-етилфеніл)-1-(тіоморфолін-4-ілкарбоніл)піперидин-3-карбонова кислота [рацемічний цис-ізомер]

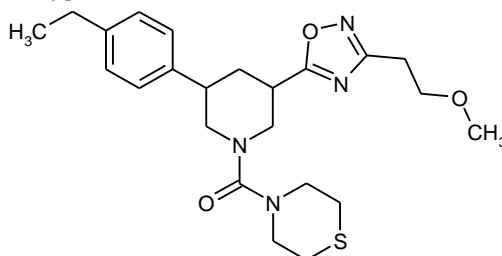


За загальним методом 5A 3,00 г (7,97 ммоль) сполуки з прикладу 6A піддають взаємодії з 8,94 г (79,7 ммоль) трет-бутилату калію. Реакцію здійснюють селективно до одержання цис-ізомеру. Вихід: 2,74 г (93 % від теор.).

РХ-МС (метод 5B): $\text{C}_y = 1,04$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z = 363$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Приклад 8A

{3-(4-етилфеніл)-5-[3-(2-метоксиетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]піперидин-1-іл}-(тіоморфолін-4-іл)метанон [рацемічний цис-ізомер]

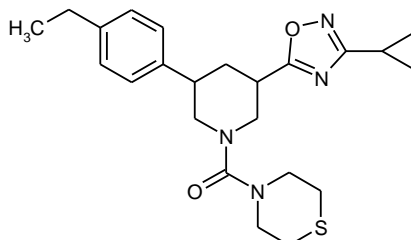


За загальним методом 6A 300 мг (0,828 ммоль) сполуки з прикладу 7A піддають взаємодії з 134 мг (0,910 ммоль) N'-гідрокси-3-метоксипропанімідаміду. Вихід: 185 мг (49 % від теор.).

РХ-МС (метод 5B): $\text{C}_y = 1,22$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z = 445$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Приклад 9A

[3-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-5-(4-етилфеніл)піперидин-1-іл]-(тіоморфолін-4-іл)метанон [рацемічний цис-ізомер]



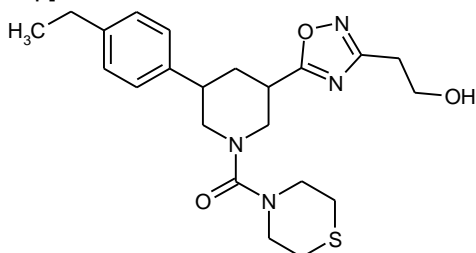
За загальним методом 6A 300 мг (0,828 ммоль) сполуки з прикладу 7A піддають взаємодії з 91 мг (0,91 ммоль) N'-гідроксициклопропанкарбоксимідаміду. Вихід: 141 мг (40 % від теор.).

РХ-МС (метод 5B): $\text{C}_y = 1,32$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z = 427$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 7,22$ (д, 2H), 7,15 (д, 2H), 3,92 (д, 1H), 3,52 (д, 1H), 3,44 (ш. с, 4H), 3,38-3,31 (м, 1H), 3,03-2,79 (м, 3H), 2,63-2,55 (м, 6H), 2,25 (д, 1H), 2,10 (тд, 1H), 1,91 (кв, 1H), 1,16 (т, 3H), 1,09-1,01 (м, 2H), 0,92-0,85 (м, 2H).

Приклад 10A

{3-(4-етилфеніл)-5-[3-(2-гідроксиетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]піперидин-1-іл}-(тіоморфолін-4-іл)метанон [рацемічний цис-ізомер]

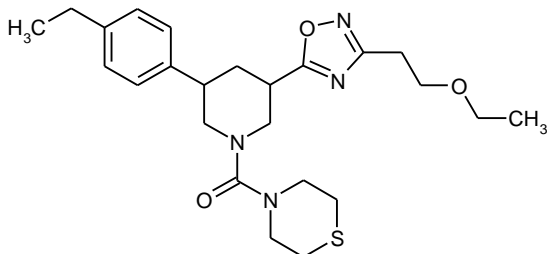


За загальним методом 6A 300 мг (0,828 ммоль) сполуки з прикладу 7A піддають взаємодії з 112 мг (1,08 ммоль) N',3-дигідроксипропанімідаміду [Graham A. Showell et al., J. Med. Chem., 1991, 34, 1086-1094]. Вихід: 248 мг (66 % від теор.).

РХ-МС (метод 5B): $\chi_y = 2,22$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=431$ $[M+H]^+$.

5 Приклад 11A

{3-[3-(2-етоксиетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-5-(4-етилфеніл)піперидин-1-іл}-(тіоморфолін-4-іл)метанон [рацемічний цис-ізомер]



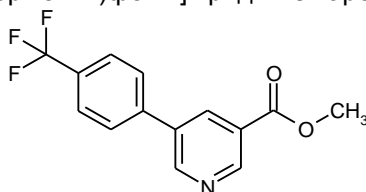
10 За загальним методом 6A 600 мг (1,655 ммоль) сполуки з прикладу 7A піддають взаємодії з 355 мг (прибл. 2,152 ммоль) 3-етокси-N'-гідроксипропанімідаміду. Вихід: 389 мг (49 % від теор.).

РХ-МС (метод 6B): $\chi_y = 2,61$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=459$ $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 7,23$ (д, 2H), 7,16 (д, 2H), 3,95 (д, 1H), 3,71 (т, 2H), 3,54 (д, 1H), 3,48-3,34 (м, 7H), 3,08-2,81 (м, 5H), 2,63-2,55 (м, 6H), 2,29 (д, 1H), 1,95 (кв, 1H), 1,16 (т, 3H), 1,07 (т, 3H).

15 Приклад 12A

Метилловий естер 5-[4-(трифторметил)феніл]піридин-3-карбонової кислоти

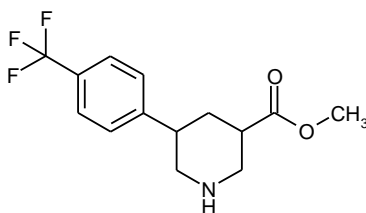


20 За загальним методом 3A 28 г (132 ммоль) метилового естеру 5-бромнікотинової кислоти піддають взаємодії з 30 г (158 ммоль, 1,2 екв.) 4-трифторметилфенілборної кислоти. Вихід: 32 г (85 % від теор.).

РХ-МС (метод 4B): $\chi_y = 2,27$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=282$ $[M+H]^+$.

Приклад 13A

Метилловий естер 5-[4-(трифторметил)феніл]піперидин-3-карбонової кислоти [суміш рацемічних цис-/транс-ізомерів]



25

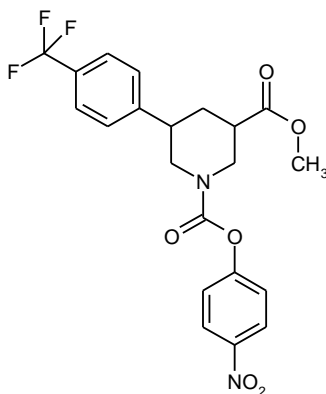
За загальним методом 4A гідрують 32 г (112 ммоль) метилового естеру 5-[4-(трифторметил)феніл]піридин-3-карбонової кислоти (приклад 12A). Вихід: 26 г (82 % від теор.).

РХ-МС (метод 1B): $\chi_y = 1,35$ і 1,41 хв. (цис-/транс-ізомери); МС (ESI-поз): $m/z=288$ $[M+H]^+$.

30 ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 9,22$ (д, 1H), 9,14 (д, 1H), 8,57 (т, 1H), 8,06 (д, 2H), 7,89 (д, 2H), 3,94 (с, 3H).

Приклад 14A

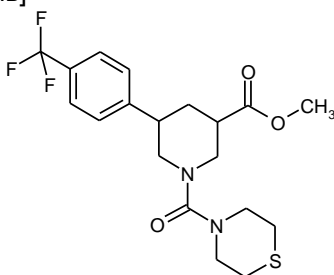
3-метил-1-(4-нітрофеніл)-5-[4-(трифторметил)феніл]піперидин-1,3-дикарбоксилат [суміш рацемічних цис-/транс-ізомерів]



20,0 г (69,6 ммоль) метил-5-[4-(трифторметил)феніл]піперидин-3-карбоксилату (приклад 13А) розчиняють в 1,0 л дихлорметану та при 0 °С додають 14,1 г (139 ммоль) триетиламіну. Після цього по краплях додають 14,0 г (69,6 ммоль) 4-нітрофенілхлоркарбонату. Реакційну суміш протягом 2 годин перемішують при 0 °С та після цього протягом 16 годин при кімнатній температурі. Для обробки промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують у вакуумі. Одержують 31,3 г неочищеного продукту, який без додаткового очищення вводять у подальшу взаємодію.

РХ-МС (метод 3В): $\chi_y = 2,44$ хв. і 2,48 хв. (цис-/транс-ізомери); МС (ESI-поз): $m/z=453$ $[M+H]^+$.
Приклад 15А

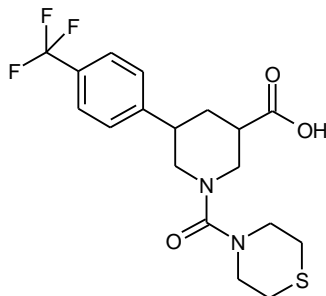
Метил-1-(тіоморфолін-4-ілкарбоніл)-5-[4-(трифторметил)феніл]піперидин-3-карбоксилат [суміш рацемічних цис-/транс-ізомерів]



10,0 г (22,1 ммоль) 3-метил-1-(4-нітрофеніл)-5-[4-(трифторметил)феніл]піперидин-1,3-дикарбоксилату, 6,84 г (66,3 ммоль) тіоморфоліну і 9,17 г (66,3 ммоль) карбонату калію поміщають в 150 мл ДМФА та 10 порціями при 150 °С протягом 1 години нагрівають у Single Mode-мікрохвильовій печі (Emrys Optimizer). Для обробки реакційні розчини об'єднують, фільтрують, а залишок очищують препаративною ВЕРХ. Вихід: 5,16 г (55 % від теор.).

РХ-МС (метод 5В): $\chi_y = 1,13$ і 1,16 хв. (цис-/транс-ізомери); МС (ESI-поз): $m/z=417$ $[M+H]^+$.
Приклад 16А

1-(тіоморфолін-4-ілкарбоніл)-5-[4-(трифторметил)феніл]піперидин-3-карбонова кислота [рацемічний цис-ізомер]

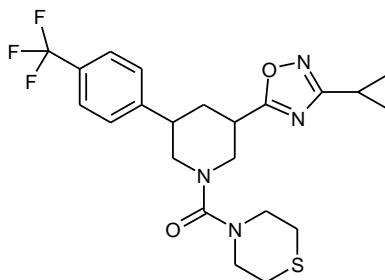


За загальним методом 5А 5,16 г (12,4 ммоль) сполуки з прикладу 15А піддають взаємодії з 13,9 г (124 ммоль) трет-бутилат калію. Реакцію здійснюють селективно до одержання цис-ізомеру. Вихід: 4,90 г (98 % від теор.).

РХ-МС (метод 5В): $\chi_y = 1,04$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=403$ $[M+H]^+$.

Приклад 17А

{3-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-5-[4-(трифторметил)феніл]піперидин-1-іл}-(тіоморфолін-4-іл)метанон [рацемічний цис-ізомер]



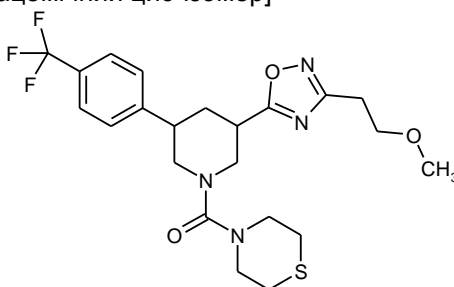
За загальним методом 6A 600 мг (1,491 ммоль) сполуки з прикладу 16A піддають взаємодії з 164 мг (1,640 ммоль) N'-гідроксициклопропанкарбоксимідаміду. Вихід: 352 мг (47 % від теор.).

РХ-МС (метод 5B): $\chi_y = 1,28$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=467$ $[M+H]^+$.

5 ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 7,70$ (д, 2H), 7,56 (д, 2H), 3,92 (д, 1H), 3,57 (д, 1H), 3,45 (ш. с, 4H), 3,40-3,34 (м, 1H), 3,08-2,95 (м, 3H), 2,59 (ш. с, 4H), 2,30 (д, 1H), 2,16-2,07 (м, 1H), 2,04-1,91 (м, 1H), 1,10-1,01 (м, 2H), 0,92-0,85 (м, 2H).

Приклад 18A

10 {3-[3-(2-метоксиетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-5-[4-(трифторметил)феніл]піперидин-1-іл}(тіоморфолін-4-іл)метанон [рацемічний цис-ізомер]



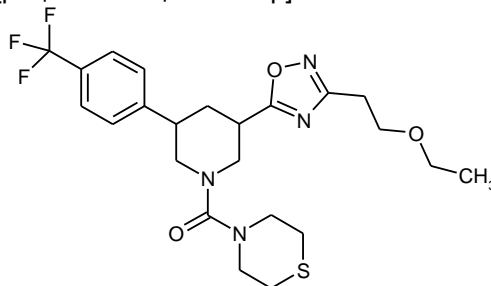
За загальним методом 6A 600 мг (1,491 ммоль) сполуки з прикладу 16A піддають взаємодії з 242 мг (1,640 ммоль) N'-гідрокси-3-метоксипропанімідаміду. Вихід: 350 мг (46 % від теор.).

РХ-МС (метод 5B): $\chi_y = 1,18$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=485$ $[M+H]^+$.

15 ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 7,70$ (д, 2H), 7,57 (д, 2H), 3,95 (д, 1H), 3,68 (т, 2H), 3,58 (д, 1H), 3,51-3,36 (м, 5H), 3,23 (с, 3H), 3,13-2,96 (м, 3H), 2,94 (т, 2H), 2,60 (ш. с, 4H), 2,33 (ш. д, 1H), 2,10-1,95 (м, 1H).

Приклад 19A

20 {3-[3-(2-етоксиетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-5-[4-(трифторметил)феніл]піперидин-1-іл}(тіоморфолін-4-іл)метанон [рацемічний цис-ізомер]



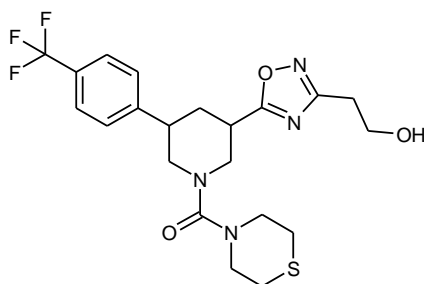
За загальним методом 6A 600 мг (1,491 ммоль) сполуки з прикладу 16A піддають взаємодії з 320 мг (прибл. 1,983 ммоль) 3-етокси-N'-гідроксипропанімідаміду. Вихід: 343 мг (46 % від теор.).

РХ-МС (метод 6B): $\chi_y = 2,57$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=499$ $[M+H]^+$.

25 ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 7,70$ (д, 2H), 7,57 (д, 2H), 3,96 (д, 1H), 3,71 (т, 2H), 3,58 (д, 1H), 3,49-3,37 (м, 7H), 3,11-2,97 (м, 3H), 2,93 (т, 2H), 2,60 (ш. с, 4H), 2,34 (ш. д, 1H), 2,02 (кв, 1H), 1,07 (т, 3H).

Приклад 20A

30 {3-[3-(2-гідроксиетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-5-[4-(трифторметил)феніл]піперидин-1-іл}(тіоморфолін-4-іл)метанон [рацемічний цис-ізомер]

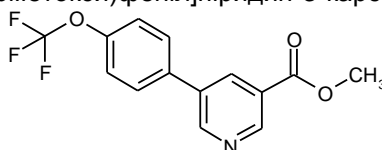


За загальним методом 6A 600 мг (1,491 ммоль) сполуки з прикладу 16A піддають взаємодії з 201 мг (1,938 ммоль) N',3-дигідроксипропанімідаміду. Вихід: 494 мг (68 % від теор.).

PX-МС (метод 5B): $\chi_y = 1,04$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=471$ $[M+H]^+$.

5 Приклад 21A

Метилловий естер 5-[4-(трифторметокси)феніл]піридин-3-карбонової кислоти



За загальним методом 3A 23 г (105 ммоль) метилового естеру 5-бромнікотинової кислоти піддають взаємодії з 26 г (126 ммоль, 1,2 екв.) 4-трифторметоксифенілборної кислоти. Вихід: 14 г (41 % від теор.).

PX-МС (метод 1B): $\chi_y = 2,44$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=298$ $[M+H]^+$.

Альтернативний синтез:

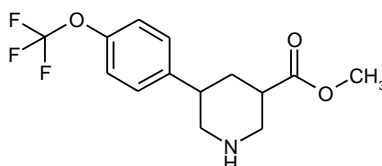
До розчину 26 г (121 ммоль) метилового естеру 5-бромнікотинової кислоти в толуолі (220 мл) в атмосфері аргону при кімнатній температурі додають 2,8 г (2,4 ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)паладію та після цього додають розчин 30 г (146 ммоль) 4-трифторметоксифенілборної кислоти в етанолі (58 мл). Після додавання 14 г (243 ммоль) фторид калію у воді (58 мл) протягом ночі перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником, додають ще 0,70 г (0,61 ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)паладію та протягом 24 годин перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником. Після нового додавання 1,4 г (1,2 ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)паладію протягом 20 годин перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником, до реакційного розчину додають етилацетат та промивають водою і насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують у вакуумі. Залишок очищують колонковою хроматографією (силікагель, циклогексан/дихлорметан 1:1 → дихлорметан). Вихід: 31 г (86 % від теор.).

PX-МС (метод 4B): $\chi_y = 2,32$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=298$ $[M+H]^+$;

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 9,17$ (д, 1H), 9,10 (д, 1H), 8,51 (т, 1H), 7,95 (д, 2H), 7,52 (д, 2H), 3,94 (с, 3H).

Приклад 22A

Метилловий естер 5-[4-(трифторметокси)феніл]піперидин-3-карбонової кислоти [суміш рацемічних цис-/транс-ізомерів]



До 14 г (45 ммоль) метилового естеру 5-[4-(трифторметокси)феніл]піридин-3-карбонової кислоти в етанолі (500 мл) додають 17 г зволоженого каталізатору паладію на активованому вугіллі (10 % паладію, 50 % води) та після цього протягом ночі гідрують в атмосфері водню при 50 бар і 60 °С. Реакційний розчин фільтрують, залишок на фільтрі промивають етанолом, а фільтрат концентрують у вакуумі. Залишок очищують колонковою хроматографією (силікагель, дихлорметан/метанол 600:1 → 10:1). Вихід: 8 г (59 % від теор.).

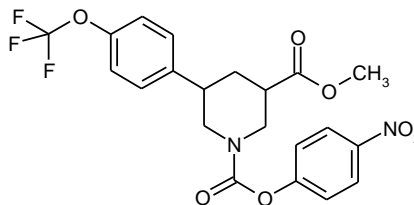
PX-МС (метод 1B): $\chi_y = 1,29$ хв. і 1,33 хв. (цис-/транс-ізомери); МС (ESI-поз): $m/z=304$ $[M+H]^+$;

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 7,43$ -7,35 (м, 4H), 7,31-7,25 (м, 4H), 3,60 (с, 3H), 3,40-3,21 (м, 5H), 3,16 (д, 1H), 3,01-2,89 (м, 3H), 2,88-2,78 (м, 2H), 2,78-2,65 (м, 4H), 2,17 (д, 1H), 2,09 (д, 1H), 1,82 (тд, 1H), 1,68 (кв, 1H), суміш цис-/транс-ізомерів при бл. 1:1,3, два протони перекриті.

Приклад 23A

3-метил-1-(4-нітрофеніл)-5-[4-(трифторметокси)феніл]піперидин-1,3-дикарбоксилат [суміш

рацемічних цис-/транс-ізомерів]

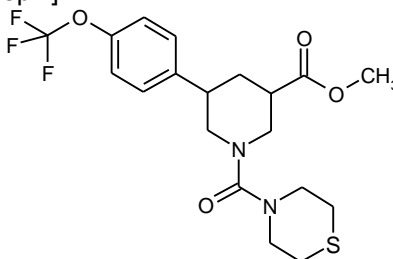


До 8,0 г (26,4 ммоль) метилового естеру 5-(4-(трифторметокси)феніл)піперидин-3-карбонової кислоти (приклад 22А) і 5,34 г (26,3 ммоль) триетиламіну в 666 мл дихлорметану повільно при 0 °С додають 5,32 г (26,4 ммоль) 4-нітрофенілхлороформату. Суміш протягом 2 годин перемішують при кімнатній температурі. Для обробки реакційну суміш промивають спочатку насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, а потім водою. Органічну фазу сушать над сульфатом натрію та концентрують у вакуумі. Залишок очищують флеш-хроматографією на силікагелі (розчинник: циклогексан/етилацетат від 1:2 до 1:1). Вихід: 7,32 г (54 % від теор.).

РХ-МС (метод 3В): $\chi_y = 2,47$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=469$ $[M+H]^+$.

Приклад 24А

Метил-1-(тіоморфолін-4-ілкарбоніл)-5-[4-(трифторметокси)феніл]піперидин-3-карбоксилат [суміш рацемічних цис-/транс-ізомерів]



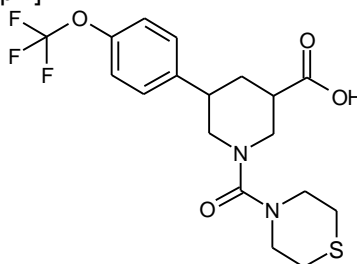
12,0 г (25,1 ммоль) 3-метил-1-(4-нітрофеніл)-5-[4-(трифторметокси)феніл]-піперидин-1,3-дикарбоксилату, 7,77 г (75,3 ммоль) тіоморфоліну та 10,4 г (75,3 ммоль) карбонату калію поміщають в 180 мл ДМФА та 12 порціями при 150 °С протягом 2 годин нагрівають у Single Mode-мікрохвильовій печі (Emrys Optimizer). Для обробки реакційні розчини об'єднують, фільтрують, а залишок очищують препаративною ВЕРХ. Вихід: 7,88 г (73 % від теор.).

РХ-МС (метод 5В): $\chi_y = 1,16$ і $1,18$ хв. (цис-/транс-ізомери); МС (ESI-поз): $m/z=433$ $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 7,46$ -7,39 (м, 4Н), 7,32 (д, 4Н), 3,84 (дд, 2Н), 3,64 (с, 3Н), 3,63 (с, 3Н), 3,55-3,34 (м, 10Н), 3,09 (дд, 1Н), 3,06-2,96 (м, 1Н), 2,92-2,81 (м, 6Н), 2,76-2,67 (м, 1Н), 2,65-2,56 (м, 7Н), 2,25-2,10 (м, 2Н), 1,95-1,84 (м, 1Н), 1,76 (кв, 1Н), суміш цис-/транс-ізомерів при бл. 1:1).

Приклад 25А

1-(тіоморфолін-4-ілкарбоніл)-5-[4-(трифторметокси)феніл]піперидин-3-карбонова кислота [суміш рацемічних цис-/транс-ізомерів]



До розчину 7,85 г (18,2 ммоль) сполуки з прикладу 24А в метанолі (650 мл) при кімнатній температурі додають 20,4 г (182 ммоль) трет-бутилату калію. Суміш протягом ночі перемішують при 60 °С. Для обробки метанол видаляють у вакуумі, до залишку додають воду та підкислюють водним розчином 1 н соляної кислоти (рН 1). Суміш екстрагують етилацетатом, органічну фазу сушать сульфатом магнію, фільтрують та концентрують у вакуумі. Реакцію здійснюють до одержання суміші цис-/транс-ізомерів 85:15. Вихід: 7,70 г (99 % від теор.).

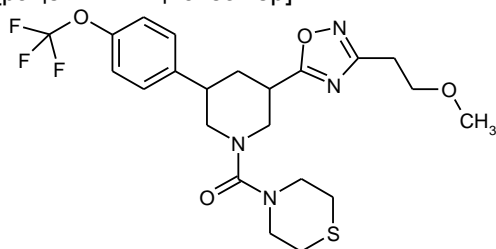
РХ-МС (метод 5В): $\chi_y = 1,03$ (транс-ізомер) і $1,04$ хв. (цис-ізомер); МС (ESI-поз): $m/z=419$ $[M+H]^+$;

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 12,44$ (ш. с, 1Н), 7,47-7,39 (м, 2Н), 7,31 (д, 2Н), 3,79 (д, 1Н), 3,56-3,48 (м, 1Н), 3,46-3,37 (м, 4Н), 2,91-2,73 (м, 3Н), 2,63-2,55 (м, 5Н), 2,14 (д, 1Н), 1,81-1,66 (м,

1Н).

Приклад 26А

{3-[3-(2-метоксиетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-5-[4-(трифторметокси)феніл]піперидин-1-іл}(тіоморфолін-4-іл)метанон [рацемічний цис-ізомер]



5

За загальним методом 6А 600 мг (1,43 ммоль) сполуки з прикладу 25А піддають взаємодії з 232 мг (1,58 ммоль) N'-гідрокси-3-метоксипропанімідаміду. Вихід: 398 мг (53 % від теор.).

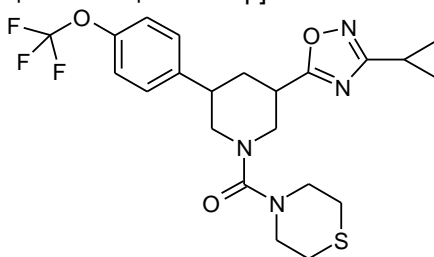
PX-МС (метод 5В): $\chi_y = 1,21$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=501$ $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 7,47$ (д, 2Н), 7,33 (д, 2Н), 3,95 (д, 1Н), 3,68 (т, 2Н), 3,56 (д, 1Н), 3,50-3,35 (м, 5Н), 3,23 (с, 3Н), 3,08-2,86 (м, 5Н), 2,60 (ш. с, 4Н), 2,32 (д, 1Н), 1,97 (кв, 3Н).

10

Приклад 27А

{3-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-5-[4-(трифторметокси)феніл]піперидин-1-іл}(тіоморфолін-4-іл)метанон [рацемічний цис-ізомер]



15

За загальним методом 6А 300 мг (0,717 ммоль) сполуки з прикладу 25А піддають взаємодії з 79 мг (0,789 ммоль) N'-гідроксициклопропанкарбоксимідаміду. Вихід: 135 мг (39 % від теор.).

PX-МС (метод 2В): $\chi_y = 1,44$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=483$ $[M+H]^+$.

Альтернативний синтез:

До 600 мг (1,43 ммоль) сполуки з прикладу 25А в диметилформаміді (29,0 мл) при кімнатній температурі додають 654 мг (1,72 ммоль) НАТУ і 0,55 мл (498 мг, 3,16 ммоль) N, N-діізопропілетиламіну та перемішують протягом 30 хвилин. Після цього додають 158 мг (1,58 ммоль) N'-гідроксициклопропанкарбоксимідаміду та протягом ночі перемішують при кімнатній температурі. Реакційний розчин нагрівають до 120 °С та при цій температурі перемішують протягом 1 години. Потім реакційний розчин очищують безпосередньо препаративною ВЕРХ.

20

Вихід: 315 мг (45 % від теор.).

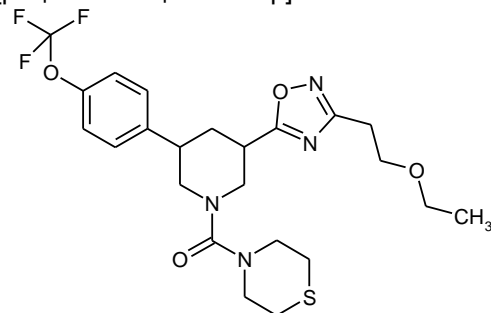
PX-МС (метод 5В): $\chi_y = 1,30$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=483$ $[M+H]^+$;

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 7,46$ (д, 2Н), 7,33 (д, 2Н), 3,91 (д, 1Н), 3,55 (д, 1Н), 3,45 (ш. с, 4Н), 3,39-3,32 (м, 1Н), 3,05-2,91 (м, 3Н), 2,59 (ш. с, 4Н), 2,28 (д, 1Н), 2,17-2,08 (м, 1Н), 1,93 (кв, 1Н), 1,10-1,02 (м, 2Н), 0,92-0,84 (м, 2Н).

25

Приклад 28А

{3-[3-(2-етоксиетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-5-[4-(трифторметокси)феніл]піперидин-1-іл}(тіоморфолін-4-іл)метанон [рацемічний цис-ізомер]



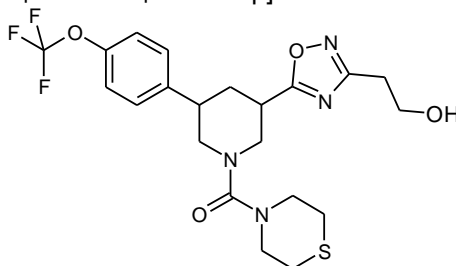
За загальним методом 6А 600 мг (1,434 ммоль) сполуки з прикладу 25А піддають взаємодії з 307 мг (прибл. 1,864 ммоль) 3-етокси-N'-гідроксипропанімідаміду. Вихід: 403 мг (55 % від теор.).

35

PX-МС (метод 6В): $\chi_y = 2,61$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=515$ $[M+H]^+$.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ = 7,47 (д, 2H), 7,33 (д, 2H), 3,95 (д, 1H), 3,71 (т, 2H), 3,56 (д, 1H), 3,50-3,35 (т, 7H), 3,10-2,88 (м, 5H), 2,60 (ш. с, 4H), 2,32 (д, 1H), 2,02-1,92 (м, 1H), 1,07 (т, 3H).
Приклад 29А

5 {3-[3-(2-гідроксиетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-5-[4-(трифторметокси)феніл]піперидин-1-іл}(тіоморфолін-4-іл)метанон [рацемічний цис-ізомер]

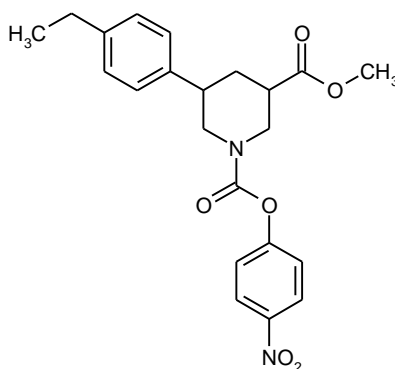


За загальним методом 6А 1,00 г (2,390 ммоль) сполуки з прикладу 25А піддають взаємодії з 323 мг (3,107 ммоль) N',3-дигідроксипропанімідаміду. Вихід: 848 мг (69 % від теор.).

РХ-МС (метод 6В): Ч_у = 2,26 хв.; МС (ESI-поз): m/z=487 [M+H]⁺.

10 Приклад 30А

3-метил-1-(4-нітрофеніл)-5-(4-етилфеніл)піперидин-1,3-дикарбоксилат [суміш рацемічних цис-/транс-ізомерів]

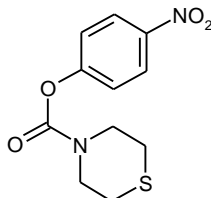


15 3,0 г (12,1 ммоль) сполуки з прикладу 5А поміщують в 30 мл дихлорметану, охолоджують 0 °С та додають 3,4 мл (2,4 г, 12,1 ммоль) триетиламіну, а також 2,4 г (12,1 ммоль) 4-нітрофенілового естеру хлормурашиної кислоти. Реакційну суміш залишають повільно нагріватися до кімнатної температури та потім протягом 16 годин перемішують при кімнатній температурі. Кілька разів промивають водою, сушать над сульфатом натрію, фільтрують та концентрують у вакуумі. Залишок очищують колонковою хроматографією на силікагелі (розчинник дихлорметан → дихлорметан/метанол 100:2). Вихід: 4,7 г (83 % від теор., чистота 89 %).

20 ВЕРХ (метод 1А): Ч_у = 4,94 хв. і 5,00 хв. (цис-/транс-ізомер); МС (ESI-поз): m/z=413 [M+H]⁺.

Приклад 31А

4-нітрофенілтіоморфолін-4-карбоксилат



25

7,7 г (74,4 ммоль) тіоморфоліну поміщують в 100 мл дихлорметану та при охолодженні на льодяній бані додають 20,7 мл (15,1 г, 148,8 ммоль) триетиламіну. Потім порціями додають 10,0 г (49,6 ммоль) 4-нітрофенілового естеру хлормурашиної кислоти. Реакційну суміш протягом однієї години перемішують при кімнатній температурі додають воду і етилацетат. Органічну фазу відокремлюють, промивають 1 N соляною кислотою, а також насиченим водним розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію, фільтрують та концентрують у вакуумі. Вихід: 13,2 г (99 % від теор.).

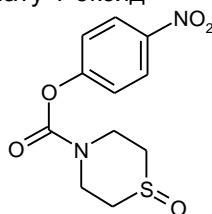
30

РХ-МС (метод 5В): Ч_у = 0,98 хв.; МС (ESI-поз): m/z=269 [M+H]⁺.

35 ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ = 8,28 (д, 2H), 7,46 (д, 2H), 3,86 (ш. с, 2H), 3,72 (ш. с, 2H), 2,71 (ш. д, 4H).

Приклад 32A

4-нітрофенілтіоморфолін-4-карбоксилату 1-оксид



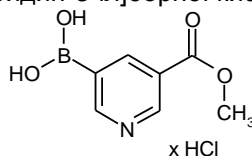
13,1 г (49,0 ммоль) 4-нітрофенілтіоморфолін-4-карбоксилату поміщають в 135 мл дихлорметану та при 0 °С порціями додають 7,6 г (44,1 ммоль) м-хлорпербензойної кислоти. Протягом 2 годин перемішують при кімнатній температурі, додають воду та органічну фазу відокремлюють. Органічну фазу швидко промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, фільтрують та концентрують у вакуумі. Неочищений продукт очищують препаративною ВЕРХ. Вихід: 7,8 г (56 % від теор.).

PX-МС (метод 5В): $\chi_y = 0,69$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z = 285$ $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 8,30$ (д, 2H), 7,49 (д, 2H), 4,20-3,70 (м, 4H), 3,03 (дт, 2H), 2,85 (д, 2H).

Приклад 33A

Гідрохлорид [5-(метоксикарбоніл)піридин-3-іл]борної кислоти

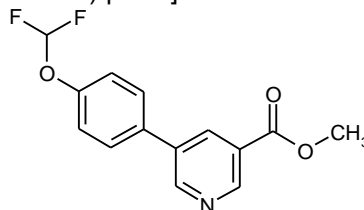


17,6 г (81,4 ммоль) метилового естеру 5-бромнікотинової кислоти в атмосфері аргону поміщають в 375 мл ДМФА, додають 26,9 г (105,8 ммоль) 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі-1,3,2-діоксaborолану, 3,0 г (3,6 ммоль) трис(добензиліденацетон)-дипаладію (0), 1,8 г (6,5 ммоль) трициклогексилфосфіну і 32,0 ммоль (325,9 ммоль) ацетату калію. Реакційну суміш протягом 20 годин перемішують при 100 °С. Потім розчинник видаляють у вакуумі, до залишку додають 40 мл води і 140 мл трет-бутилметилового етеру та органічну фазу відокремлюють. Водну фазу тричі екстрагують відповідно 80 мл трет-бутилметилового етеру. Об'єднані органічні екстракти промивають насиченим водним розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують. Залишок поміщають в 360 мл метанолу та додають 36 мл концентрованої соляної кислоти. Реакційну суміш протягом 22 годин кип'ятять зі зворотнім холодильником та після цього протягом 12 годин перемішують при кімнатній температурі. Приблизно половину розчинника видаляють у вакуумі, розчин фільтрують та концентрують у вакуумі. Масляний залишок двічі перекристалізують із ацетону, залишок поміщають в 10 мл ацетону та додають 100 мл трет-бутилметилового етеру. Через 16 годин утворений осад відокремлюють від розчину. Потім цей осад змішують з 50 мл ацетону, залишають на 5 тижнів при кімнатній температурі, після чого розчин знову розділяють. Розчини об'єднують, концентрують та розчиняють в 50 мл трет-бутилметилового етеру. Залишають на 5 тижнів при кімнатній температурі, після чого осад відокремлюють. Осад тричі промивають трет-бутилметилним етером та сушать у вакуумі у сушильній шафі.

PX-МС (метод 4В): $\chi_y = 0,91$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z = 182$ $[M+H]^+$.

Приклад 34A

Метилловий естер 5-[4-(дифторметокси)феніл]нікотинової кислоти

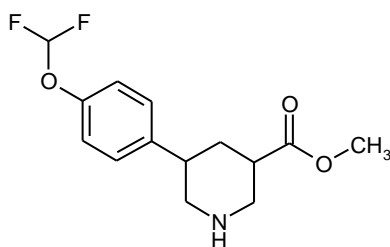


10,0 г (44,8 ммоль) 4-(дифторметокси)бромбензолу за загальним методом 3A піддають взаємодії з 14,6 г (67,3 ммоль) гідрохлориду [5-(метоксикарбоніл)піридин-3-іл]борної кислоти. Вивільнення гідрохлориду досягають шляхом додаткового введення 6,80 г (49,3 ммоль) карбонату калію. Вихід: 8,6 г (67 % від теор.).

PX-МС (метод 2В): $\chi_y = 1,15$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z = 280$ $[M+H]^+$.

Приклад 35A

Метилловий естер 5-[4-(дифторметокси)феніл]піперидин-3-карбонової кислоти [суміш рацемічних цис-/транс-ізомерів]

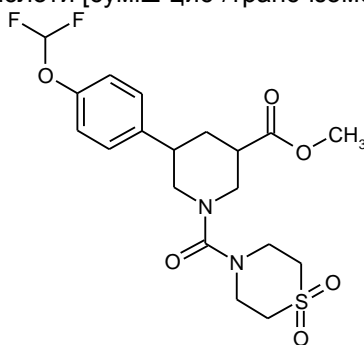


До розчину 8,6 г (30,9 ммоль) метилового естеру 5-[4-(дифторметокси)феніл]-нікотинової кислоти у концентрованій оцтовій кислоті (112 мл) додають 841 мг паладію на активованому вугіллі (10 % паладію) і 1,12 г оксиду платини (IV). Після цього гідрують в атмосфері водню протягом 24 годин при нормальному тиску. Реакційний розчин концентрують у вакуумі. Залишок поміщають у воду, підкислюють 1 N соляною кислотою (pH=1), екстрагують діетиловим етером, потім підлучнюють насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (pH > 10) та кілька разів екстрагують етилацетатом. Об'єднані фільтрати сушать над сульфатом натрію, фільтрують та концентрують у вакуумі. Вихід: 6,6 г (74 % від теор.).

PX-МС (метод 5B): $\chi_y = 0,65$ хв. і 0,66 хв. (цис-/транс-ізомери); МС (ESI-поз): $m/z=286$ [M+H]⁺.

Приклад 36A

Метилловий естер 5-[4-(дифторметокси)феніл]-1-[(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)-карбоніл]піперидин-3-карбонової кислоти [суміш цис-/транс-ізомерів]

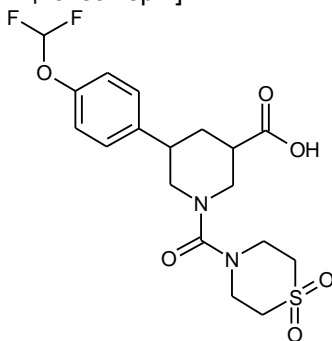


2,2 г (7,7 ммоль) метилового естеру 5-[4-(дифторметокси)феніл]піперидин-3-карбонової кислоти розчиняють в 14 мл N-метилпіролідону, додають 4,0 мл (3,0 г, 23,0 ммоль) N, N-діізопропілетиламіну і 3,5 г (11,5 ммоль) 4-нітрофенілтіоморфолін-4-карбоксилату 1,1-діоксиду. Реакційну суміш піддають взаємодії протягом 7 хвилин при 180 °C у мікрохвильовій печі. Потім додають воду і етилацетат, водну фазу відокремлюють та кілька разів екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивають водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію, фільтрують та концентрують у вакуумі. Залишок поміщають у діетиловий етер, фільтрують, а фільтрат очищують препаративною ВЕРХ. Вихід: 2,0 г (51 % від теор.).

PX-МС (метод 5B): $\chi_y = 0,92$ хв. і 0,94 хв. (цис-/транс-ізомери); МС (ESI-поз): $m/z=447$ [M+H]⁺.

Приклад 37A

5-[4-(дифторметокси)феніл]-1-[(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)карбоніл]піперидин-3-карбонова кислота [суміш рацемічних цис-ізомерів]

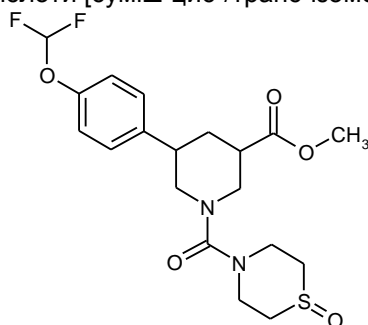


За загальним методом 4A 2,7 г (6,1 ммоль) метилового естеру 5-[4-(дифторметокси)феніл]-1-[(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)карбоніл]піперидин-3-карбонової кислоти піддають взаємодії з 6,9 г (61,3 ммоль) трет-бутилату калію. Вихід: 2,1 г (77 % від теор.).

PX-МС (метод 5В): $\chi_y = 0,82$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=433$ $[M+H]^+$.

Приклад 38А

Метилловий естер 5-[4-(дифторметокси)феніл]-1-[(1-оксидотіоморфолін-4-іл)-карбоніл]піперидин-3-карбонової кислоти [суміш цис-/транс-ізомерів]



5

2,2 г (7,7 ммоль) метилового естеру 5-[4-(дифторметокси)феніл]піперидин-3-карбонової кислоти розчиняють в 14 мл N-метилпіролідону, додають 4,0 мл (3,0 г, 23,0 ммоль) N, N-діізопропілетиламіну і 3,3 г (11,5 ммоль) 4-нітрофенілтіоморфолін-4-карбоксилату 1-оксиду. Реакційну суміш піддають взаємодії протягом 7 хвилин при 180 °C у мікрохвильовій печі. Потім додають воду і етилацетат, водну фазу відокремлюють та кілька разів екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивають водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію, фільтрують та концентрують у вакуумі. Залишок очищують препаративною ВЕРХ. Вихід: 2,2 г (59 % від теор.).

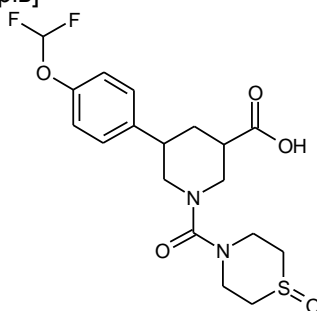
10

PX-МС (метод 5В): $\chi_y = 0,90$ хв. und 0,92 хв. (цис-/транс-ізомери); МС (ESI-поз): $m/z=431$ $[M+H]^+$.

15

Приклад 39А

5-[4-(дифторметокси)феніл]-1-[(1-оксидотіоморфолін-4-іл)карбоніл]піперидин-3-карбонова кислота [суміш рацемічних цис-ізомерів]



20

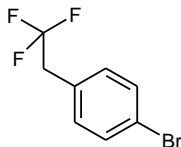
За загальним методом 4А 2,7 г (6,3 ммоль) метилового естеру 5-[4-(дифторметокси)феніл]-1-[(1-оксидотіоморфолін-4-іл)карбоніл]піперидин-3-карбонової кислоти піддають взаємодії з 7,1 г (63,3 ммоль) трет-бутилату калію. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, залишок суспендують у воді та підкислюють концентрованою соляною кислотою. Осад відфільтровують, промивають водою та сушать у вакуумі. Вихід: 1,1 г (34 % від теор.).

25

PX-МС (метод 5В): $\chi_y = 0,75$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=417$ $[M+H]^+$.

Приклад 40А

1-бром-4-(2,2,2-трифторетил)бензол



30

До розчину 25,0 г (100 ммоль) 4-бромбензилброміду в 1-метил-2-піролідоні (121 мл) при кімнатній температурі додають 4,95 г (26,0 ммоль) йодиду міді (I) і 37,5 г (195 ммоль) метил-2,2-дифтор-2-(фторсульфоніл)ацетату. Нагрівають до 80 °C та після цього перемішують протягом ночі. Реакційний розчин поміщають у воду, екстрагують діетиловим етером та органічну фазу сушать над сульфатом натрію. Після фільтрування і концентрування органічної фази у вакуумі залишок очищують колонковою хроматографією (силікагель, циклогексан/етилацетат 20:1).

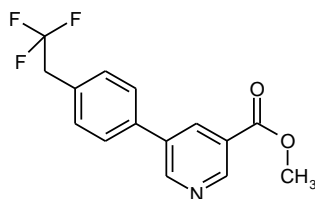
35

Вихід: 16,1 г (67 % від теор.).

ГХ-МС (метод 1F): $\chi_y = 2,66$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=240$ $[M+H]^+$.

Приклад 41А

Метил-5-[4-(2,2,2-трифторетил)феніл]нікотинат

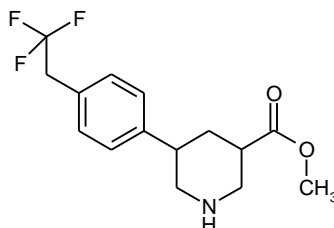


До розчину 8,00 г (33,5 ммоль) сполуки з прикладу 40А у толуолі (304 мл) в атмосфері аргону при кімнатній температурі додають 10,9 г (50,2 ммоль) сполуки з прикладу 33А в етанолі (100 мл) і 5,10 г (36,8 ммоль) карбонату калію. Через 10 хвилин перемішування додають 3,87 г (3,35 ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)паладію та після цього 5,83 г (100 ммоль) фториду калію у воді (64 мл). Протягом 8 годин перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником, реакційний розчин охолоджують та розріджують етилацетатом. Реакційний розчин промивають водою, органічну фазу сушать над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують у вакуумі. Залишок очищують колонковою хроматографією (силікагель, дихлорметан/метанол 100:1 → 80:1). Вихід: 9,20 г (69 % від теор., чистота 75 %).

РХ-МС (метод 5В): $\chi_y = 1,06$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z = 296$ $[M+H]^+$.

Приклад 42А

Метил-5-[4-(2,2,2-трифторетил)феніл]піперидин-3-карбоксилат [суміш рацемічних цис-/транс-ізомерів]

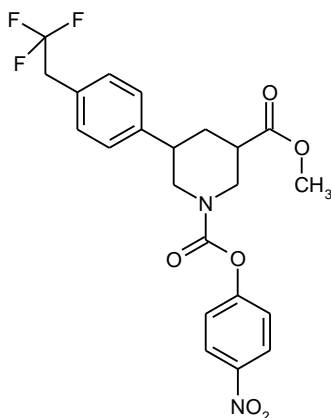


До розчину 9,20 г (23,4 ммоль) сполуки з прикладу 41А у концентрованій оцтовій кислоті (192 мл) додають 1,94 г паладію на активованому вугіллі (10 % паладію) і 2,23 г оксиду платини (IV). Потім протягом 6 годин гідрують в атмосфері водню при нормальному тиску, після цього ще раз додають 1,00 г паладію на активованому вугіллі (10 % паладію) і 2,00 г оксиду платини (IV) та протягом ночі гідрують в атмосфері водню при нормальному тиску. Потім додають ще 1,00 г паладію на активованому вугіллі (10 % паладію) і 3,00 г оксиду платини (IV) та протягом наступних 24 годин гідрують в атмосфері водню при нормальному тиску. Реакційний розчин фільтрують через целіт, залишок на фільтрі промивають сумішшю метанол/вода та об'єднані фільтрати концентрують у вакуумі. Залишок поміщають у дихлорметан та після цього промивають 1 N водним розчином карбонату натрію. Органічну фазу сушать над сульфатом натрію, фільтрують та концентрують у вакуумі. Вихід: 6,64 г (85 % від теор., чистота 90 %).

РХ-МС (метод 2В): $\chi_y = 0,83$ і $0,84$ хв. (цис-/транс-ізомери); МС (ESI-поз): $m/z = 302$ $[M+H]^+$.

Приклад 43А

3-метил-1-(4-нітрофеніл)-5-[4-(2,2,2-трифторетил)феніл]піперидин-1,3-дикарбоксилат [суміш рацемічних цис-/транс-ізомерів]



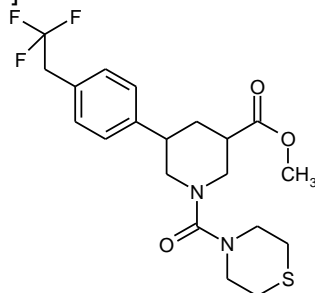
До розчину 6,62 г (19,8 ммоль, чистота 90 %) сполуки з прикладу 42А у дихлорметані (211 мл) додають 9,65 мл (7,00 г, 69,2 ммоль) триетиламіну та після цього при 0 °C додають 3,99 г (19,8 ммоль) 4-нітрофенілового естеру хлормурашиної кислоти. Нагрівають до кімнатної температури та перемішують протягом 1 години. Реакційний розчин промивають насиченим

водним розчином гідрокарбонату натрію і водою, органічну фазу сушать над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують у вакуумі. Вихід: 10,3 г (91 % від теор., чистота 81 %).

РХ-МС (метод 2В): $\text{C}_y = 1,40$ і $1,42$ хв. (цис-/транс-ізомери); МС (ESI-поз): $m/z=467$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 44А

- 5 Метил-1-(тіоморфолін-4-ілкарбоніл)-5-[4-(2,2,2-трифторетил)феніл]піперидин-3-карбоксилат [суміш рацемічних цис-/транс-ізомерів]

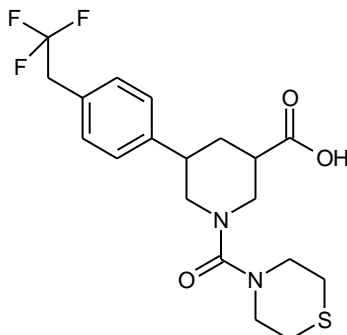


- 10 До розчину 10,3 г (17,9 ммоль, чистота 81 %) сполуки з прикладу 43А в 1-метил-2-піролідоні (65 мл) додають 12,6 мл (13,7 г, 132 ммоль) тіоморфоліну і 11,5 мл (8,56 г, 66,2 ммоль) N, N-діізопропілетиламіну та після цього 5 порціями при 150 °С протягом 1 години нагрівають у Single Mode-мікрохвильовій печі (Emrys Optimizer). Для обробки реакційні розчини об'єднують та очищують безпосередньо препаративною ВЕРХ. Вихід: 5,63 г (71 % від теор.).

РХ-МС (метод 5В): $\text{C}_y = 1,13$ і $1,16$ хв. (цис-/транс-ізомери); МС (ESI-поз): $m/z=431$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 45А

- 15 1-(тіоморфолін-4-ілкарбоніл)-5-[4-(2,2,2-трифторетил)феніл]піперидин-3-карбонова кислота [рацемічний цис-ізомер]

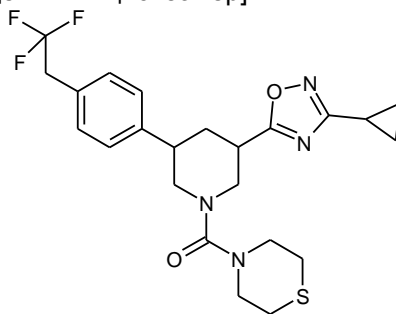


- 20 До розчину 2,97 г (6,90 ммоль) сполуки з прикладу 44А в метанолі (83 мл) при кімнатній температурі додають 7,74 г (69,0 ммоль) трет-бутилату калію. Суміш протягом ночі перемішують при 60 °С. Для обробки метанол видаляють у вакуумі, до залишку додають воду та підкислюють водним розчином 1 N соляної кислоти (pH=1). Суміш екстрагують етилацетатом, органічну фазу сушать над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують у вакуумі. Вихід: 2,61 г (76 % від теор., чистота 84 %).

РХ-МС (метод 5В): $\text{C}_y = 1,02$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=417$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 25 Приклад 46А

{3-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-5-[4-(2,2,2-трифторетил)феніл]піперидин-1-іл}(тіоморфолін-4-іл)метанон [рацемічний цис-ізомер]



- 30 За загальним методом 6А 300 мг (0,720 ммоль) сполуки з прикладу 45А піддають взаємодії з 79,3 мг (0,792 ммоль) N'-гідроксипропанкарбоксимідаміду. Вихід: 160 мг (45 % від теор.).

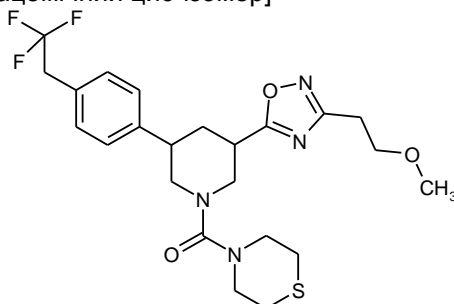
РХ-МС (метод 5В): $\text{C}_y = 1,23$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=481$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 7,32$ (с, 4H), 3,92 (д, 1H), 3,68-3,52 (м, 3H), 3,44 (ш. с, 4H),

3,39-3,33 (м, 1H), 3,03-2,85 (м, 3H), 2,59 (ш. с, 5H), 2,28 (д, 1H), 2,16-2,06 (м, 1H), 1,92 (кв, 1H), 1,10-1,01 (м, 2H), 0,92-0,85 (м, 2H).

Приклад 47А

5 {3-[3-(2-метоксиетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-5-[4-(2,2,2-трифторетил)феніл]-піперидин-1-іл}(тіоморфолін-4-іл)метанон [рацемічний цис-ізомер]

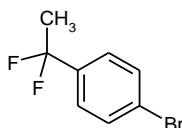


За загальним методом 6А 300 мг (0,720 ммоль) сполуки з прикладу 45А піддають взаємодії з 93,6 мг (0,792 ммоль) N'-гідрокси-3-метоксипропанімідаміду. Вихід: 231 мг (63 % від теор.,

10 прикл. 15 % транс-ізомеру). РХ-МС (метод 5В): $\chi_y = 1,14$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=499$ $[M+H]^+$.

Приклад 48А

1-бром-4-(1,1-дифторетил)бензол

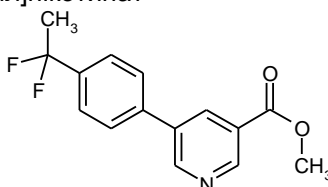


15 До розчину 10,0 г (50,2 ммоль) 4-бромацетофенону в тетрагідрофурані (20 мл) додають 50,0 мл (151 ммоль, 50 %-ного у тетрагідрофурані) біс-(2-метоксиетил)-аміносурфуртрифториду (деоксофтор) і 3 краплі метанолу та після цього протягом 4 днів перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником. Реакційну суміш обережно по краплях додають до суміші насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію і льоду (1:1), після чого екстрагують діетиловим етером. Органічну фазу сушать над сульфатом натрію, фільтрують та концентрують у вакуумі. Залишок

20 очищують колонковою хроматографією (силікагель, петролейний етер/дихлорметан 3:1). Вихід: 8,46 г (76 % від теор.). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 7,70$ (д, 2H), 7,52 (д, 2H), 1,96 (т, 3H).

Приклад 49А

Метил-5-[4-(1,1-дифторетил)феніл]нікотинат

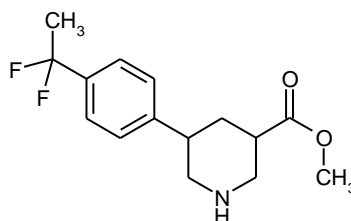


25 До розчину 2,98 г (13,3 ммоль) сполуки з прикладу 48А у толуолі (25,0 мл) в атмосфері аргону при кімнатній температурі додають 3,62 г (16,7 ммоль) сполуки з прикладу 33А в етанолі (8,4 мл) і 2,03 г (14,7 ммоль) карбонату калію. Через 10 хвилин перемішування додають 1,54 г (1,34 ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)паладію та потім 2,33 г (40,0 ммоль) фториду калію у воді (5,8 мл). Протягом 8 годин перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником, реакційний розчин охолоджують та розріджують етилацетатом. Реакційний розчин промивають водою, органічну фазу сушать над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують у вакуумі. Залишок очищують колонковою хроматографією (силікагель, дихлорметан/метанол 100:1 → 80:1). Вихід: 2,62 г (69 % від теор., суміш метилового і етилового естеру 4:1).

35 РХ-МС (метод 2В): $\chi_y = 1,20$ хв. (метиловий естер) і 1,28 хв. (етиловий естер); МС (ESI-поз): $m/z=278$ $[M+H]^+$ (метиловий естер) і 292 $[M+H]^+$ (етиловий естер).

Приклад 50А

Метил-5-[4-(1,1-дифторетил)феніл]піперидин-3-карбоксилат [суміш рацемічних цис-/транс-ізомерів]

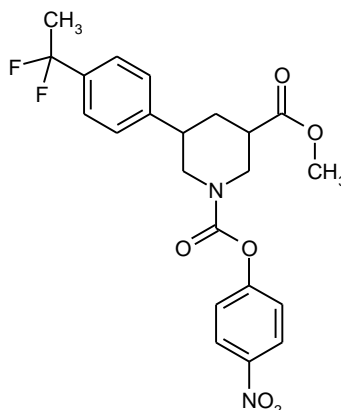


До розчину 2,30 г (8,30 ммоль) сполуки з прикладу 49A в метанолі (52 мл) і концентрованого розчину соляної кислоти (6,5 мл) додають 1,05 г паладію на активованому вугіллі (10 % паладію) і 1,92 г оксиду платини (IV) та протягом ночі гідрують в атмосфері водню при нормальному тиску. Реакційний розчин фільтрують через целіт, залишок на фільтрі промивають сумішшю метанол/вода та об'єднані фільтрати концентрують у вакуумі. Залишок поміщають у дихлорметан та після цього промивають 1 N водним розчином карбонату натрію. Органічну фазу сушать над сульфатом натрію, фільтрують та концентрують у вакуумі. Вихід: 2,30 г (81 % від теор., чистота 82 %).

PX-МС (метод 2B): $\chi_y = 0,80$ і $0,81$ хв. (цис-/транс-ізомери); МС (ESI-поз): $m/z=284$ $[M+H]^+$.

Приклад 51A

3-метил-1-(4-нітрофеніл)-5-[4-(1,1-дифторетил)феніл]піперидин-1,3-дикарбоксилат [суміш рацемічних цис-/транс-ізомерів]

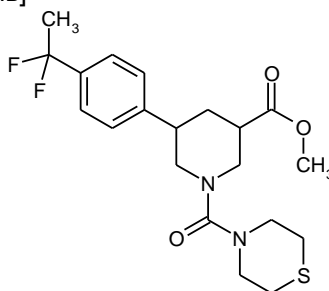


До розчину 1,30 г (3,78 ммоль, чистота 82 %) сполуки з прикладу 50A у дихлорметані (44 мл) додають 1,84 мл (1,34 г, 13,2 ммоль) триетиламіну та після цього при 0°C додають 762 мг (3,78 ммоль) 4-нітрофенілового естеру хлормурашиної кислоти. Нагрівають до кімнатної температури та перемішують протягом 2 днів. Реакційний розчин промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і водою, органічну фазу сушать над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують у вакуумі. Вихід: 1,93 г (92 % від теор., чистота 81 %, суміш метилового і етилового естеру 2:1).

PX-МС (метод 5B): $\chi_y = 2,58$ хв. і $2,61$ (метиловий естер, цис-/транс-ізомери) та $2,68$ і $2,70$ (етиловий естер, цис-/транс-ізомери); МС (ESI-поз): $m/z=278$ $[M+H]^+$ (метиловий естер) і 292 $[M+H]^+$ (етиловий естер).

Приклад 52A

Метил-5-[4-(1,1-дифторетил)феніл]-1-(тіоморфолін-4-ілкарбоніл)піперидин-3-карбоксилат [суміш рацемічних цис-/транс-ізомерів]

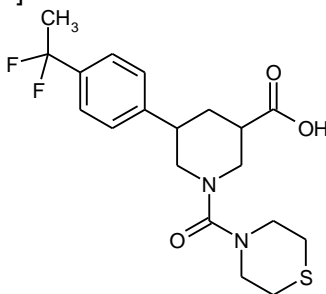


До розчину 1,94 г (3,50 ммоль, чистота 81 %) сполуки з прикладу 51A в 1-метил-2-піролідоні (18 мл) додають 1,99 мл (2,17 г, 21,0 ммоль) тіоморфоліну і 1,83 мл (1,36 г, 10,5 ммоль) N, N-діізопропілетиламіну та після цього 3 порціями при 150°C протягом 45 хвилин нагрівають у Single Mode-мікрохвильовій печі (Emrys Optimizer). Для обробки реакційні розчини об'єднують та очищують безпосередньо препаративною ВЕРХ. Вихід: 530 мг (34 % від теор.).

РХ-МС (метод 5В): $\text{C}_y = 2,28$ і $2,35$ хв. (цис-/транс-ізомери); МС (ESI-поз): $m/z=413$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 53А

5-[4-(1,1-дифторетил)феніл]-1-(тіоморфолін-4-ілкарбоніл)піперидин-3-карбонова кислота
[суміш рацемічних цис-/транс-ізомерів]



5

До розчину 528 мг (1,28 ммоль) сполуки з прикладу 52А в 15 мл метанолу при кімнатній температурі додають 1,44 г (12,8 ммоль) трет-бутилату калію. Суміш протягом ночі перемішують при 60 °С. Для обробки метанол видаляють у вакуумі, до залишку додають воду та підкислюють водним розчином 1 N соляної кислоти (рН=1). Суміш екстрагують етилацетатом, органічну фазу сушать над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують у вакуумі. Вихід: 471 мг (91 % від теор., суміш цис-/транс-ізомерів 2:1).

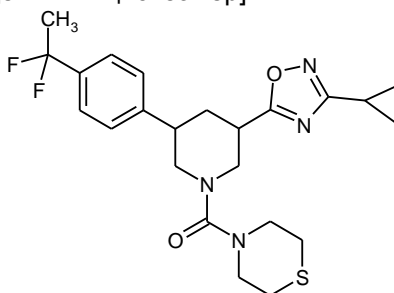
10

РХ-МС (метод 5В): $\text{C}_y = 0,99$ і $1,01$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=399$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 54А

{3-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-5-[4-(1,1-дифторетил)феніл]піперидин-1-іл}(тіоморфолін-4-іл)метанон [рацемічний цис-ізомер]

15



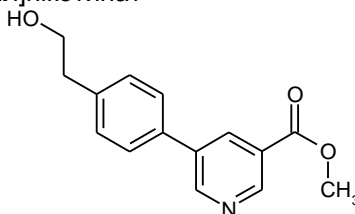
За загальним методом 6А 150 мг (0,376 ммоль) сполуки з прикладу 53А піддають взаємодії з 41,5 мг (0,414 ммоль) N'-гідроксициклопропанкарбоксимідаміду. Вихід: 77,9 мг (44 % від теор.).

РХ-МС (метод 2В): $\text{C}_y = 1,37$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=463$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

Приклад 55А

Метил-5-[4-(2-гідроксиетил)феніл]нікотинат



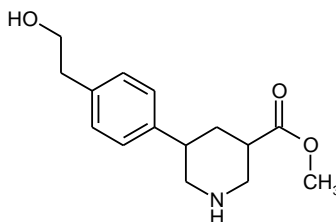
За загальним методом 3А 6,00 г (29,8 ммоль) 2-(4-бромфеніл)етанолу піддають взаємодії з 19,6 г (74,6 ммоль) метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)нікотинату. Вихід: 6,12 г (74 % від теор.).

25

РХ-МС (метод 2В): $\text{C}_y = 0,86$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=258$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 56А

Метил-5-[4-(2-гідроксиетил)феніл]піперидин-3-карбоксилат [суміш рацемічних цис-/транс-ізомерів]



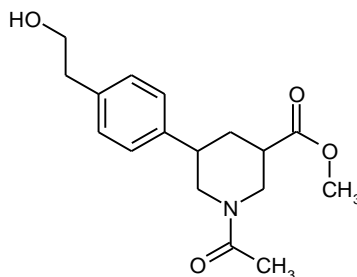
30

До розчину 5,40 г (19,6 ммоль) сполуки з прикладу 55A у концентрованій оцтовій кислоті (124 мл) додають 1,00 г паладію на активованому вугіллі (10 % паладію) і 1,00 г оксиду платини (IV). Після цього гідрують протягом 6 годин в атмосфері водню при нормальному тиску, ще раз додають 1,00 г паладію на активованому вугіллі (10 % паладію) і 1,00 г оксиду платини (IV) та протягом ночі гідрують в атмосфері водню при нормальному тиску. Після цього протягом наступних 2 годин гідрують в атмосфері водню при тиску 3 бар у пристрої Parr. Реакційний розчин фільтрують через целіт, залишок на фільтрі промивають сумішшю метанол/вода та об'єднані фільтрати концентрують у вакуумі. Залишок кілька разів дистилюють разом з толуолом та після цього сушать у високому вакуумі. Вихід: 6,63 г (56 % від теор., чистота 44 %).

PX-МС (метод 2B): $\chi_y = 0,36$ хв. і 0,40 хв. (цис-/транс-ізомери); МС (ESI-поз): $m/z=264$ $[M+H]^+$.

Приклад 57A

Метил-1-ацетил-5-[4-(2-гідроксиетил)феніл]піперидин-3-карбоксилат [суміш рацемічних цис-/транс-ізомерів]

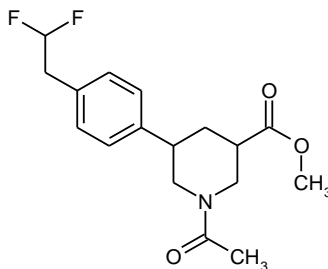


До розчину 5,58 г (9,33 ммоль, чистота 44 %) сполуки з прикладу 56A у дихлорметані (80 мл) додають 2,60 мл (1,89 г, 18,7 ммоль) триетиламіну та після цього охолоджують до 0 °С. При цій температурі по краплях додають 0,33 мл (0,37 г, 4,67 ммоль) ацетилхлориду та перемішують протягом 2 годин. Додають ще 0,13 мл (0,15 г, 1,86 ммоль) ацетилхлориду та перемішують протягом 1 години. Потім реакційний розчин промивають водним розчином 1 N соляної кислоти, органічну фазу сушать над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують у вакуумі. Залишок очищують колонковою хроматографією (сілікагель, дихлорметан/метанол 30:1), а одержаний неочищений продукт ще раз очищують препаративною ВЕРХ. Вихід: 1,17 г (41 % від теор.).

PX-МС (метод 5B): $\chi_y = 0,72$ хв. і 0,74 хв. (цис-/транс-ізомери); МС (ESI-поз): $m/z=306$ $[M+H]^+$.

Приклад 58A

Метил-1-ацетил-5-[4-(2,2-дифторетил)феніл]піперидин-3-карбоксилат [суміш рацемічних цис-/транс-ізомерів]

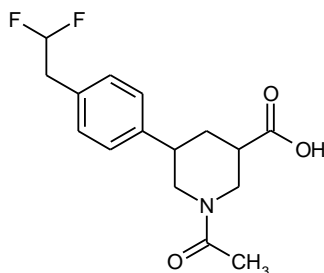


До розчину 631 мг (2,05 ммоль) сполуки з прикладу 57A у дихлорметані (20,8 мл) додають 1,45 мл (1,60 г, 20,5 ммоль) диметилсульфоксиду і 1,78 мл (1,32 г, 10,2 ммоль) N, N-діізопропіламіну. Потім при -20 °С додають 1,30 г (8,18 ммоль) комплексу триоксиду сірки і піридину та протягом ночі перемішують, причому повільно нагрівають до кімнатної температури. Реакційний розчин розріджують дихлорметаном, органічну фазу промивають водою, сушать над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують у вакуумі. Після цього неочищений продукт (778 мг) поміщають у дихлорметан (5,2 мл) та при кімнатній температурі по краплях додають 0,50 мл (615 мг, 3,81 ммоль) трифториду діетиламіносірки (DAST). Протягом 4 годин перемішують при кімнатній температурі та після цього завершують реакцію шляхом обережного додавання 2 N водного розчину карбонату натрію. Після розділення фаз органічну фазу сушать над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують у вакуумі. Неочищений продукт очищують препаративною ВЕРХ. Вихід: 120 мг (24 % від теор., чистота 61 %, суміш цис-/транс-ізомерів при бл. 2:1).

PX-МС (метод 2B): $\chi_y = 1,07$ хв. і 1,09 хв. (цис-/транс-ізомери); МС (ESI-поз): $m/z=326$ $[M+H]^+$.

Приклад 59A

1-ацетил-5-[4-(2,2-дифторетил)феніл]піперидин-3-карбонова кислота [рацемічний цис-ізомер]

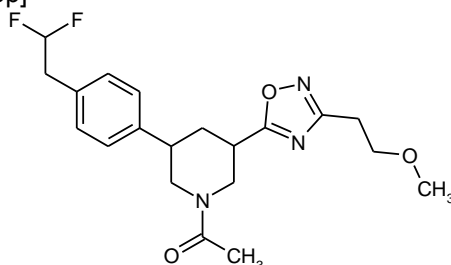


До розчину 205 мг (0,365 ммоль, чистота 61 %) сполуки з прикладу 58А у метанолі (6,9 мл) при кімнатній температурі додають 410 мг (3,65 ммоль) трет-бутилату калію. Суміш протягом ночі перемішують при 60 °С. Для обробки метанол видаляють у вакуумі, до залишку додають воду та підкислюють водним розчином 1 н соляної кислоти (рН 1). Суміш екстрагують етилацетатом, органічну фазу сушать над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують у вакуумі. Вихід: 153 мг (67 % від теор., чистота 50 %).

РХ-МС (метод 5В): $\text{C}_y = 1,74$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z = 312$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 60А

1-{3-[4-(2,2-дифторетил)феніл]-5-[3-(2-метоксиетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}етанон [рацемічний цис-ізомер]

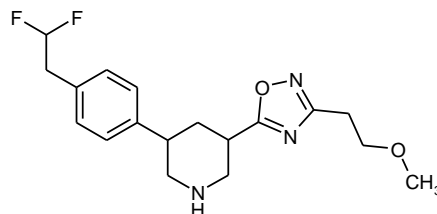


За загальним методом 6А 153 мг (0,270 ммоль, чистота 50 %) сполуки з прикладу 59А піддають взаємодії з 41,3 мг (0,297 ммоль, чистота 85 %) N'-гідрокси-3-метоксипропанімідаміду. Вихід: 46,6 мг (32 % від теор., чистота 72 %).

РХ-МС (метод 2В): $\text{C}_y = 1,07$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z = 394$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 61А

3-[4-(2,2-дифторетил)феніл]-5-[3-(2-метоксиетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]піперидин [рацемічний цис-ізомер]

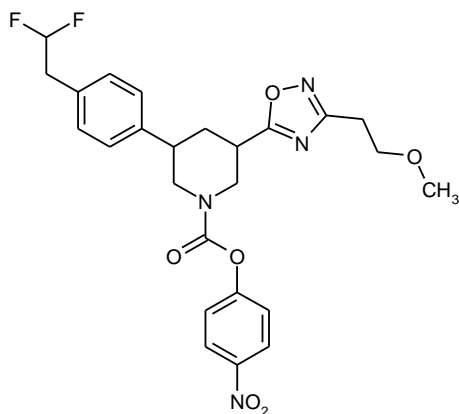


До розчину 45,0 мг (0,083 ммоль, чистота 72 %) сполуки з прикладу 60А в етанолі (10,0 мл) додають 69 мкл (15 мг, 0,42 ммоль) концентрованої соляної кислоти. Потім протягом 24 годин перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником, реакційний розчин розріджують водою та промивають діетиловим етером. Водну фазу підлужнюють та екстрагують дихлорметаном. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують у вакуумі. Вихід: 36,3 мг (87 % від теор., чистота 70 %).

РХ-МС (метод 5В): $\text{C}_y = 0,71$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z = 352$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Приклад 62А

4-нітрофеніл-3-[4-(2,2-дифторетил)феніл]-5-[3-(2-метоксиетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]піперидин-1-карбоксилат [рацемічний цис-ізомер]

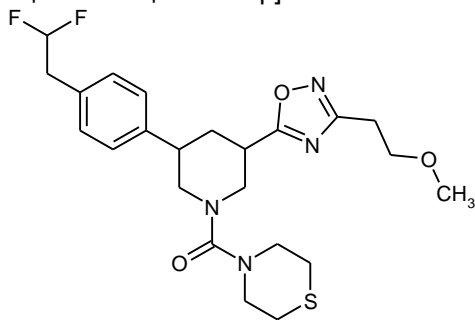


До розчину 36,3 мг (0,061 ммоль, чистота 70 %) сполуки з прикладу 61А у дихлорметані (2,0 мл) додають 0,03 мл (21,6 мг, 0,21 ммоль) триетиламіну та потім при кімнатній температурі додають 12,3 мг (0,061 ммоль) 4-нітрофенілового естеру хлормурашиної кислоти. Протягом 2 годин перемішують при кімнатній температурі та після цього реакційний розчин промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і водою, органічну фазу сушать над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують у вакуумі. Вихід: 56,2 мг (91 % від теор., чистота 60 %).

PX-МС (метод 4В): $\chi_y = 2,56$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=517$ $[M+H]^+$.

Приклад 63А

{3-[4-(2,2-дифторетил)феніл]-5-[3-(2-метоксиетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]піперидин-1-іл}(тіоморфолін-4-іл)метанон [рацемічний цис-ізомер]

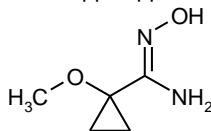


До розчину 56,0 мг (0,065 ммоль, чистота 60 %) сполуки з прикладу 62А в 1-метил-2-піролідоні (2,0 мл) додають 37,0 мкл (40,0 мг, 0,390 ммоль) тіоморфоліну і 34,0 мкл (25,0 мг, 0,195 ммоль) N, N-діізопропілетиламіну та після цього при 150 °С протягом 30 хвилин нагрівають у Single Mode-мікрохвильовій печі (Emrys Optimizer). Для обробки реакційні розчини об'єднують та очищують безпосередньо препаративною ВЕРХ. Вихід: 14,7 мг (47 % від теор.).

PX-МС (метод 5В): $\chi_y = 1,09$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=481$ $[M+H]^+$.

Приклад 64А

N'-гідрокси-1-метоксициклопропанкарбоксимідамід

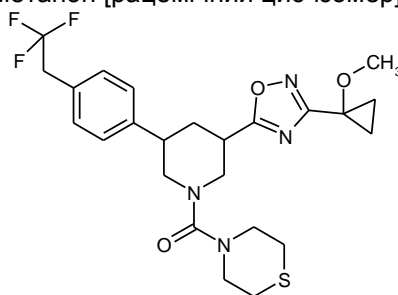


До 100 мг (1,03 ммоль) 1-метоксициклопропанкарбоксаміду [L. N. Owen, H. M. Babatunde Somade, J. Chem. Soc. 1947, 1030-1034] у тетрагідрофурані (22,7 мл) додають 1,51 г (6,08 ммоль) метил-N-(триетиламонійсульфоніл)карбамату (реагент Бургесса) та потім протягом 1,5 години перемішують при 60 °С. До реакційної суміші додають дихлорметан і воду, органічну фазу сушать над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують у вакуумі (637 мг неочищеного продукту). 100 мг неочищеного продукту поміщають в етанол (1,2 мл), додають 107 мг (1,55 ммоль) хлориду гідроксиламонію і 0,17 мл (125 мг, 1,24 ммоль) триетиламіну та після цього протягом ночі перемішують при кип'ятінні зі зворотнім холодильником. Реакційний розчин концентрують у вакуумі, до залишку додають насичений водний розчин хлориду натрію та потім екстрагують дихлорметаном. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують у вакуумі. Потім залишок змішують з етилацетатом, нерозчинну сіль відфільтровують, а фільтрат концентрують у вакуумі. Вихід: 32,3 мг (23 % від теор.).

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 9,09$ (ш. с, 1H), 5,39 (ш. с, 2H), 3,15 (с, 3H), 0,81 (д, 4H).

Приклад 65А

{3-[3-(1-метоксициклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-5-[4-(2,2,2-трифторетил)феніл]-піперидин-1-іл}(тіоморфолін-4-іл)метанон [рацемічний цис-ізомер]



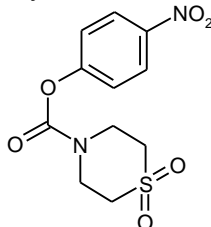
- 5 За загальним методом 6А 93,1 мг (0,224 ммоль) сполуки з прикладу 45А піддають взаємодії з 32,0 мг (0,246 ммоль) N'-гідрокси-1-метоксициклопропанкарбоксимідаміду з прикладу 64А. Вихід: 31,1 мг (27 % від теор.).

PX-МС (метод 5В): $\chi_y = 1,22$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=511$ $[M+H]^+$.

- 10 ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 7,33$ (с, 4Н), 3,94 (д, 1Н), 3,69-3,52 (м, 3Н), 3,48-3,42 (м, 4Н), 3,41-3,34 (м, 4Н), 3,06-2,85 (м, 3Н), 2,63-2,57 (м, 4Н), 2,32-2,25 (м, 1Н), 2,02-1,88 (м, 1Н), 1,34-1,28 (м, 2Н), 1,19-1,11 (м, 2Н).

Приклад 66А

4-нітрофенілтіоморфолін-4-карбоксилату 1,1-діоксид



- 15 17,0 г (99,2 ммоль) тіоморфолін-1,1-діоксиду гідрохлориду поміщають в 100 мл дихлорметану та при охолодженні на льодяній бані додають 20,7 мл (15,1 г, 148,8 ммоль) триетиламіну. Порціями додають 10,0 г (49,6 ммоль) 4-нітрофенілового естеру хлормурашиної кислоти. Реакційну суміш протягом 30 хвилин перемішують при кімнатній температурі, додають воду і етилацетат та потім фільтрують. Залишок сушать у високому вакуумі. Вихід: 12,4 г (83 % від теор.).

PX-МС (метод 5В): $\chi_y = 0,75$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=301$ $[M+H]^+$.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 8,34$ -8,28 (м, 2Н), 7,55-7,50 (м, 2Н), 4,01 (ш. с, 2Н), 3,87 (ш. с, 2Н), 3,37 (ш. с, 2Н), 3,28 (ш. с, 2Н).

Приклади виконання

- 25 Загальний метод 1: утворення сульфоксиду

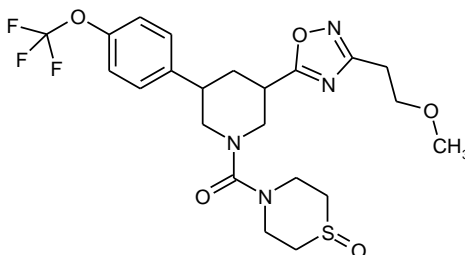
До розчину відповідного тіоетеру (1,0 екв.) у дихлорметані (прибл. 20-40 мл/ммоль) при кімнатній температурі додають 50 %-ну мета-хлорпербензойну кислоту (0,9-1,0 екв.). Реакційну суміш перемішують протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Розчинник видаляють у вакуумі, а залишок очищують препаративною ВЕРХ.

- 30 Загальний метод 2: утворення сульфону

До розчину відповідного тіоетеру (1,0 екв.) у дихлорметані (прибл. 20-40 мл/ммоль) при кімнатній температурі додають 50 %-ну мета-хлорпербензойну кислоту (2,5 екв.). Реакційну суміш перемішують протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Розчинник видаляють у вакуумі, а залишок очищують препаративною ВЕРХ.

- 35 Приклад 1

{3-[3-(2-метоксиетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-5-[4-(трифторметокси)феніл]піперидин-1-іл}(1-оксидотіоморфолін-4-іл)метанон [рацемічний цис-ізомер]

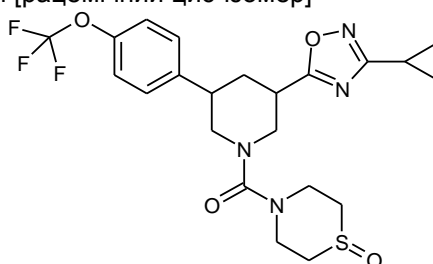


100 мг (0,200 ммоль) сполуки з прикладу 26А вводять у взаємодію за загальним методом 1.
Вихід: 90 мг (87 % від теор.).

РХ-МС (метод 5В): $\chi_y = 0,97$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=517$ $[M+H]^+$;
5 ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 7,48$ (д, 2H), 7,33 (д, 3H), 3,99 (д, 1H), 3,69-3,66 (м, 3H), 3,65-3,58 (м, 4H), 3,57-3,48 (м, 3H), 3,23 (с, 3H), 3,09-2,88 (м, 7H), 2,75-2,66 (м, 3H), 2,35-2,28 (м, 1H), 2,00 (м, 1H).

Приклад 2

10 {3-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-5-[4-(трифторметокси)феніл]піперидин-1-іл}(1-оксидотіоморфолін-4-іл)метанон [рацемічний цис-ізомер]

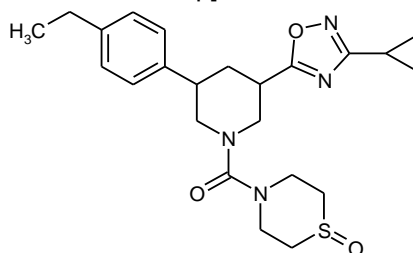


100 мг (0,207 ммоль) сполуки з прикладу 27А вводять у взаємодію за загальним методом 1.
Вихід: 95 мг (91 % від теор.).

РХ-МС (метод 5В): $\chi_y = 1,05$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=499$ $[M+H]^+$;
15 ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 7,47$ (д, 2H), 7,33 (д, 2H), 3,95 (д, 1H), 3,67-3,48 (м, 5H), 3,05-2,85 (м, 5H), 2,75-2,65 (м, 2H), 2,28 (д, 1H), 2,14-2,08 (м, 1H), 1,94 (кв, 1H), 1,09-1,01 (м, 2H), 0,92-0,84 (м, 2H).

Приклад 3

20 [3-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-5-(4-етилфеніл)піперидин-1-іл]-(1-оксидотіоморфолін-4-іл)метанон [рацемічний цис-ізомер]

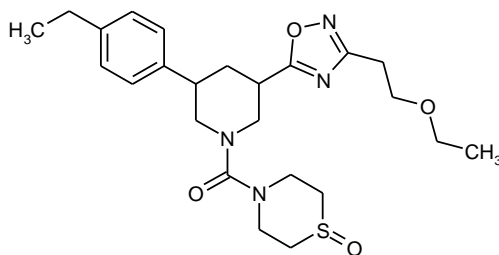


55 мг (0,130 ммоль) сполуки з прикладу 9А вводять у взаємодію за загальним методом 1.
Вихід: 43 мг (75 % від теор.).

РХ-МС (метод 5В): $\chi_y = 1,06$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=443$ $[M+H]^+$;
25 ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 7,24$ (д, 2H), 7,17 (д, 2H), 3,96 (д, 2H), 3,67-3,46 (м, 5H), 3,045-2,85 (м, 5H), 2,74-2,66 (м, 2H), 2,57 (кв, 2H), 2,25 (д, 1H), 2,14-2,06 (м, 1H), 1,91 (кв, 1H), 1,16 (т, 3H), 1,08-1,02 (м, 2H), 0,91-0,86 (м, 2H).

Приклад 4

30 {3-[3-(2-етоксиетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-5-(4-етилфеніл)піперидин-1-іл}-(1-оксидотіоморфолін-4-іл)метанон [рацемічний цис-ізомер]

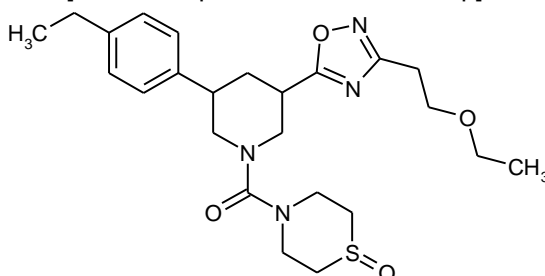


50 мг (0,109 ммоль) сполуки з прикладу 11А вводять у взаємодію за загальним методом 1.
Вихід: 17 мг (32 % від теор.).

РХ-МС (метод 5В): $\text{C}_y = 1,01$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=475$ $[\text{M}+\text{H}]^+$;
 5 ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 7,23$ (д, 2Н), 7,17 (д, 2Н), 3,98 (д, 2Н), 3,71 (т, 2Н), 3,67-3,47 (м, 4Н), 3,43 (кв, 1Н), 3,07-2,89 (м, 3Н), 2,75-2,66 (м, 3Н), 2,57 (кв, 3Н), 1,95 (кв, 1Н), 1,24 (ш. с, 1Н), 1,16 (т, 3Н), 1,07 (т, 3Н).

Приклад 5

10 {3-[3-(2-етоксиетил)-1,2,4-оксadiaзол-5-іл]-5-(4-етилфеніл)піперидин-1-іл}-(1-оксидотіоморфолін-4-іл)метанон [енантіомерно чистий цис-ізомер]

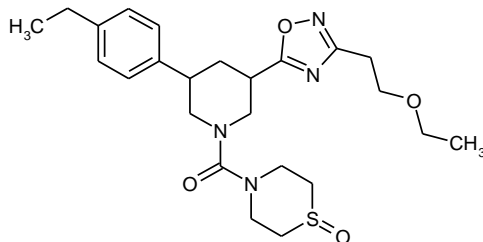


В результаті розділення енантіомерів із рацемату з прикладу 4 за методом 6D одержують 37,7 мг сполуки із заголовку прикладу 5 та 20,0 мг сполуки із заголовку прикладу 6.

РХ-МС (метод 5В): $\text{C}_y = 1,01$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=475$ $[\text{M}+\text{H}]^+$;
 15 ВЕРХ (метод 1Е): $\text{C}_y = 6,48$ хв., >99,5 % е.н.;
 ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 7,23$ (д, 2Н), 7,17 (д, 2Н), 3,98 (д, 2Н), 3,71 (т, 2Н), 3,67-3,47 (м, 4Н), 3,43 (кв, 1Н), 3,07-2,89 (м, 3Н), 2,75-2,66 (м, 3Н), 2,57 (кв, 3Н), 1,95 (кв, 1Н), 1,24 (ш. с, 1Н), 1,16 (т, 3Н), 1,07 (т, 3Н).

Приклад 6

20 {3-[3-(2-етоксиетил)-1,2,4-оксadiaзол-5-іл]-5-(4-етилфеніл)піперидин-1-іл}-(1-оксидотіоморфолін-4-іл)метанон [енантіомерно чистий цис-ізомер]

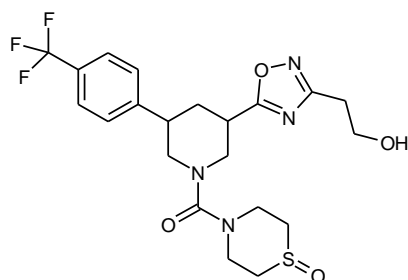


В результаті розділення енантіомерів із рацемату з прикладу 4 за методом 6D одержують 37,7 мг сполуки із заголовку прикладу 5 та 20,0 мг сполуки із заголовку прикладу 6.

РХ-МС (метод 5В): $\text{C}_y = 1,01$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=475$ $[\text{M}+\text{H}]^+$;
 25 ВЕРХ (метод 1Е): $\text{C}_y = 7,27$ хв., >99,5 % е.н.;
 ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 7,23$ (д, 2Н), 7,17 (д, 2Н), 3,98 (д, 2Н), 3,71 (т, 2Н), 3,67-3,47 (м, 4Н), 3,43 (кв, 1Н), 3,07-2,89 (м, 3Н), 2,75-2,66 (м, 3Н), 2,57 (кв, 3Н), 1,95 (кв, 1Н), 1,24 (ш. с, 1Н), 1,16 (т, 3Н), 1,07 (т, 3Н).

Приклад 7

30 {3-[3-(2-гідроксиетил)-1,2,4-оксadiaзол-5-іл]-5-[4-(трифторметил)феніл]піперидин-1-іл}-(1-оксидотіоморфолін-4-іл)метанон [рацемічний цис-ізомер]

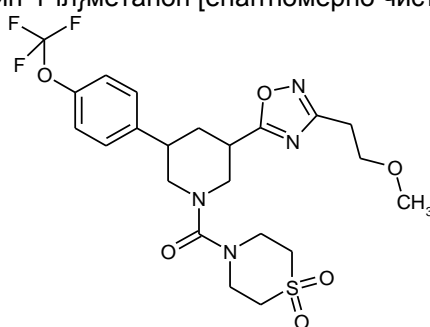


80 мг (0,170 ммоль) сполуки з прикладу 20А вводять у взаємодію за загальним методом 1.
Вихід: 77 мг (91 % від теор.).

РХ-МС (метод 5В): $\chi_y = 0,85$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z = 487$ $[M+H]^+$;
 ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 7,70$ (д, 2H), 7,58 (д, 2H), 4,77 (т, 1H), 3,99 (д, 1H), 3,74 (кв, 2H), 3,68-3,59 (м, 3H), 3,57-3,48 (м, 2H), 3,48-3,38 (м, 1H), 3,12-3,01 (м, 3H), 2,98-2,86 (м, 2H), 2,85-2,80 (м, 2H), 1,55 (кв, 1H).

Приклад 8

(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)-(3-[3-(2-метоксиетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-5-[4-(трифторметокси)феніл]піперидин-1-іл)метанон [енантіомерно чистий цис-ізомер]

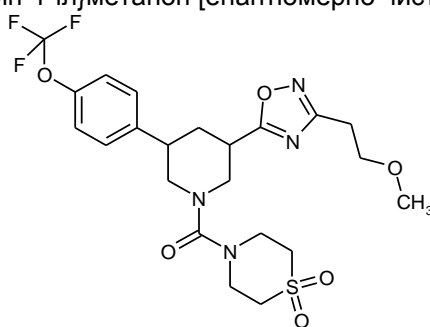


150 мг (0,300 ммоль) сполуки з прикладу 26А вводять у взаємодію за загальним методом 2.
В результаті розділення енантімерів із рацемату за методом 1D одержують 65,0 мг сполуки із заголовку прикладу 8 та 72,0 мг сполуки із заголовку прикладу 9.

РХ-МС (метод 5В): $\chi_y = 1,04$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z = 533$ $[M+H]^+$;
 ВЕРХ (метод 2Е): $\chi_y = 15,64$ хв., >99,5 % е.н.;
 ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 7,48$ (д, 2H), 7,33 (д, 2H), 4,03 (д, 1H), 3,70-3,58 (м, 7H), 3,45-3,35 (м, 1H), 3,23 (с, 3H), 3,21-3,15 (м, 4H), 3,12-2,90 (м, 5H), 2,33 (д, 1H), 1,97 (кв, 1H).

Приклад 9

(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)-(3-[3-(2-метоксиетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-5-[4-(трифторметокси)феніл]піперидин-1-іл)метанон [енантіомерно чистий цис-ізомер]

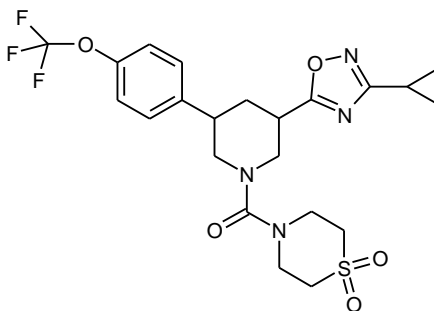


150 мг (0,300 ммоль) сполуки з прикладу 26А вводять у взаємодію за загальним методом 2.
В результаті розділення енантімерів із рацемату за методом 1D одержують 65,0 мг сполуки із заголовку прикладу 8 та 72,0 мг сполуки із заголовку прикладу 9.

РХ-МС (метод 5В): $\chi_y = 1,04$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z = 533$ $[M+H]^+$;
 ВЕРХ (метод 2Е): $\chi_y = 42,42$ хв., >99,5 % е.н.;
 ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 7,48$ (д, 2H), 7,33 (д, 2H), 4,03 (д, 1H), 3,70-3,58 (м, 7H), 3,45-3,35 (м, 1H), 3,23 (с, 3H), 3,21-3,15 (м, 4H), 3,12-2,90 (м, 5H), 2,33 (д, 1H), 1,97 (кв, 1H).

Приклад 10

{3-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-5-[4-(трифторметокси)феніл]піперидин-1-іл}-(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)метанон [енантіомерно чистий цис-ізомер]



До 136 мг (0,281 ммоль) {3-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-5-[4-(трифторметокси)феніл]піперидин-1-іл}(тіоморфолін-4-іл)метанону [рацемічний цис-ізомер] (приклад 27А) у дихлорметані (11,6 мл) при кімнатній температурі додають 243 мг (0,703 ммоль) мета-хлорпербензойної кислоти та після цього перемішують протягом 30 хвилин. Реакційний розчин концентрують у вакуумі, залишок поміщають в ацетонітрил та очищують препаративною ВЕРХ. В результаті розділення енантіомерів із 136 мг рацемату за методом 2D одержують 61,7 мг сполуки із заголовку прикладу 10 та 59,6 мг сполуки із заголовку прикладу 11.

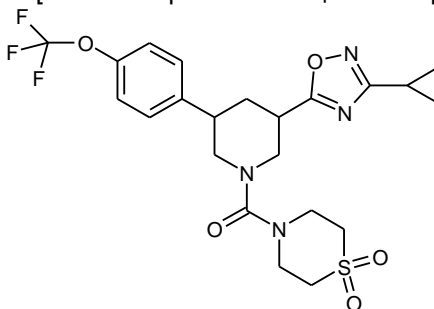
РХ-МС (метод 5В): $\chi_y = 1,12$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z = 515$ $[M+H]^+$;

ВЕРХ (метод 3Е): $\chi_y = 4,26$ хв., >99,05 % е.н.;

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 7,47$ (д, 2H), 7,33 (д, 2H), 3,99 (д, 1H), 3,67-3,56 (м, 5H), 3,40-3,33 (м, 1H), 3,20-3,14 (м, 4H), 3,08-2,96 (м, 3H), 2,28 (д, 1H), 2,14-2,06 (м, 1H), 1,94 (кв, 1H), 1,08-1,03 (м, 2H), 0,91-0,86 (м, 2H).

Приклад 11

{3-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-5-[4-(трифторметокси)феніл]піперидин-1-іл}-(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)метанон [енантіомерно чистий цис-ізомер]



До 136 мг (0,281 ммоль) {3-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-5-[4-(трифторметокси)феніл]піперидин-1-іл}(тіоморфолін-4-іл)метанону [рацемічний цис-ізомер] (приклад 27А) у дихлорметані (11,6 мл) при кімнатній температурі додають 243 мг (0,703 ммоль) мета-хлорпербензойної кислоти та після цього перемішують протягом 30 хвилин. Реакційний розчин концентрують у вакуумі, залишок поміщають в ацетонітрил та очищують препаративною ВЕРХ. В результаті розділення енантіомерів із 136 мг рацемату за методом 2D одержують 61,7 мг сполуки із заголовку прикладу 10 та 59,6 мг сполуки із заголовку прикладу 11.

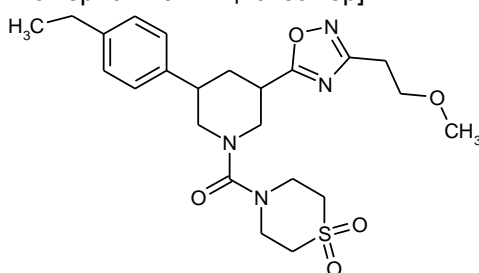
РХ-МС (метод 5В): $\chi_y = 1,12$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z = 515$ $[M+H]^+$;

ВЕРХ (метод 3Е): $\chi_y = 5,68$ хв., >99,0 % е.н.;

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 7,47$ (д, 2H), 7,33 (д, 2H), 3,99 (д, 1H), 3,67-3,56 (м, 5H), 3,40-3,33 (м, 1H), 3,20-3,14 (м, 4H), 3,08-2,96 (м, 3H), 2,28 (д, 1H), 2,14-2,06 (м, 1H), 1,94 (кв, 1H), 1,08-1,03 (м, 2H), 0,91-0,86 (м, 2H).

Приклад 12

(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)-{3-(4-етилфеніл)-5-[3-(2-метоксиетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]піперидин-1-іл}метанон [енантіомерно чистий цис-ізомер]



77,0 мг (0,173 ммоль) сполуки з прикладу 8А вводять у взаємодію за загальним методом 2.

В результаті розділення енантіомерів із 74,9 мг рацемату за методом 3D одержують 36,0 мг сполуки із заголовку прикладу 12 та 35,0 мг сполуки із заголовку прикладу 13.

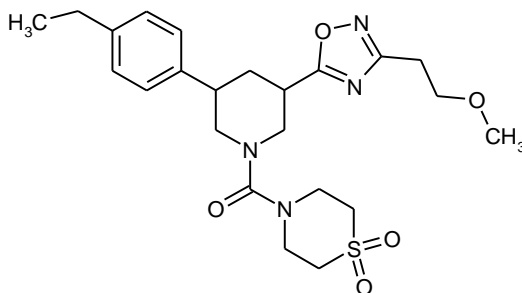
РХ-МС (метод 2В): $\chi_y = 1,17$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=477$ $[M+H]^+$;

ВЕРХ (метод 4Е): $\chi_y = 5,49$ хв., >99,0 % е.н.;

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 7,23$ (д, 2Н), 7,17 (д, 2Н), 4,03 (д, 1Н), 3,73-3,56 (м, 7Н), 3,46-3,35 (м, 1Н), 3,23 (с, 3Н), 3,17 (ш. с, 4Н), 3,06 (т, 1Н), 3,01-2,83 (м, 4Н), 2,58 (д, 3Н), 2,30 (д, 1Н), 1,95 (кв, 1Н), 1,16 (т, 3Н).

Приклад 13

(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)-{3-(4-етилфеніл)-5-[3-(2-метоксиетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]піперидин-1-іл}метанон [енантіомерно чистий цис-ізомер]



77,0 мг (0,173 ммоль) сполуки з прикладу 8А вводять у взаємодію за загальним методом 2. В результаті розділення енантіомерів із 74,9 мг рацемату за методом 3D одержують 36,0 мг сполуки із заголовку прикладу 12 та 35,0 мг сполуки із заголовку прикладу 13.

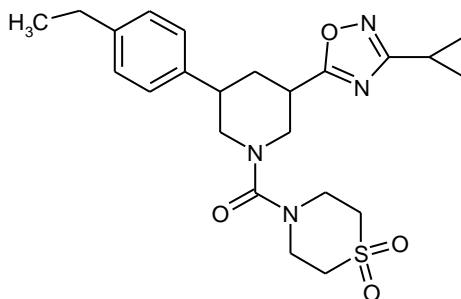
РХ-МС (метод 2В): $\chi_y = 1,17$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=477$ $[M+H]^+$;

ВЕРХ (метод 4Е): $\chi_y = 12,07$ хв., >99,0 % е.н.;

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 7,23$ (д, 2Н), 7,17 (д, 2Н), 4,03 (д, 1Н), 3,73-3,56 (м, 7Н), 3,46-3,35 (м, 1Н), 3,23 (с, 3Н), 3,17 (ш. с, 4Н), 3,06 (т, 1Н), 3,01-2,83 (м, 4Н), 2,58 (д, 3Н), 2,30 (д, 1Н), 1,95 (кв, 1Н), 1,16 (т, 3Н).

Приклад 14

[3-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-5-(4-етилфеніл)піперидин-1-іл]-(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)метанон [енантіомерно чистий цис-ізомер]



55 мг (0,130 ммоль) сполуки з прикладу 9А вводять у взаємодію за загальним методом 2. В результаті розділення енантіомерів із 53,3 мг рацемату за методом 4D одержують 23,0 мг сполуки із заголовку прикладу 14 та 23,0 мг сполуки із заголовку прикладу 15.

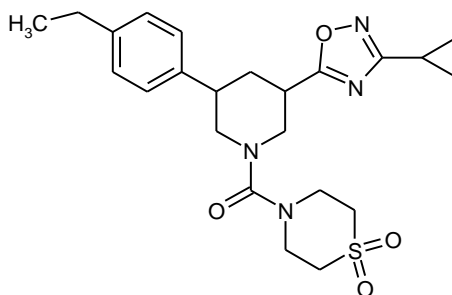
РХ-МС (метод 2В): $\chi_y = 1,30$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=459$ $[M+H]^+$;

ВЕРХ (метод 5Е): $\chi_y = 8,89$ хв., >99,0 % е.н.;

¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 7,23$ (д, 2Н), 7,16 (д, 2Н), 3,99 (д, 1Н), 3,67-3,55 (м, 5Н), 3,39-3,32 (м, 1Н), 3,17 (ш. с, 4Н), 3,07-2,91 (м, 2Н), 2,91-2,81 (м, 1Н), 2,62-2,55 (м, 2Н), 2,26 (д, 1Н), 2,16-2,08 (м, 1Н), 1,91 (кв, 1Н), 1,16 (т, 3Н), 1,10-1,02 (м, 2Н), 0,92-0,85 (м, 2Н).

Приклад 15

[3-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-5-(4-етилфеніл)піперидин-1-іл]-(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)метанон [енантіомерно чистий цис-ізомер]



55,5 мг (0,130 ммоль) сполуки з прикладу 9A вводять у взаємодію за загальним методом 2. В результаті розділення енантіомерів із 53,3 мг рацемату за методом 4D одержують 23,0 мг сполуки із заголовку прикладу 14 та 23,0 мг сполуки із заголовку прикладу 15.

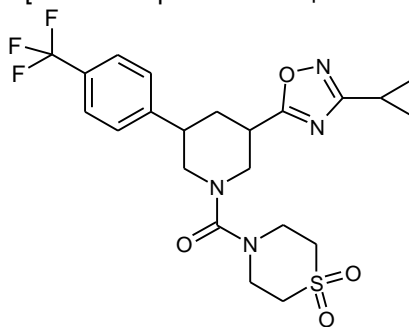
РХ-МС (метод 2В): $\chi_y = 1,27$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=459$ $[M+H]^+$;

ВЕРХ (метод 5Е): $\chi_y = 12,06$ хв., >99,0 % е.н.;

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 7,23$ (д, 2H), 7,16 (д, 2H), 3,99 (д, 1H), 3,67-3,55 (м, 5H), 3,39-3,32 (м, 1H), 3,17 (ш. с, 4H), 3,07-2,91 (м, 2H), 2,91-2,81 (м, 1H), 2,62-2,55 (м, 2H), 2,26 (д, 1H), 2,16-2,08 (м, 1H), 1,91 (кв, 1H), 1,16 (т, 3H), 1,10-1,02 (м, 2H), 0,92-0,85 (м, 2H).

Приклад 16

{3-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-5-[4-(трифторметил)феніл]піперидин-1-іл}-(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)метанон [енантіомерно чистий цис-ізомер]



269 мг (0,578 ммоль) сполуки з прикладу 17A вводять у взаємодію за загальним методом 2. В результаті розділення енантіомерів із 292 мг рацемату за методом 1D одержують 57,8 мг сполуки із заголовку прикладу 16 та 99,7 мг сполуки із заголовку прикладу 17.

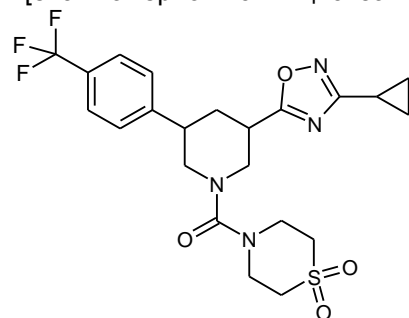
РХ-МС (метод 2В): $\chi_y = 1,26$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=499$ $[M+H]^+$;

ВЕРХ (метод 1Е): $\chi_y = 10,53$ хв., >99,0 % е.н.;

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 7,70$ (д, 2H), 7,57 (д, 2H), 4,00 (д, 1H), 3,67 (д, 1H), 3,61 (ш. с, 4H), 3,44-3,33 (м, 1H), 3,17 (ш. с, 4H), 3,12-2,98 (м, 3H), 2,31 (д, 1H), 2,11 (дт, 1H), 1,98 (кв, 1H), 1,12-1,00 (м, 2H), 0,95-0,84 (м, 2H).

Приклад 17

{3-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-5-[4-(трифторметил)феніл]піперидин-1-іл}-(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)метанон [енантіомерно чистий цис-ізомер]



269 мг (0,578 ммоль) сполуки з прикладу 17A вводять у взаємодію за загальним методом 2. В результаті розділення енантіомерів із 292 мг рацемату за методом 1D одержують 57,8 мг сполуки із заголовку прикладу 16 та 99,7 мг сполуки із заголовку прикладу 17.

РХ-МС (метод 2В): $\chi_y = 1,26$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=499$ $[M+H]^+$;

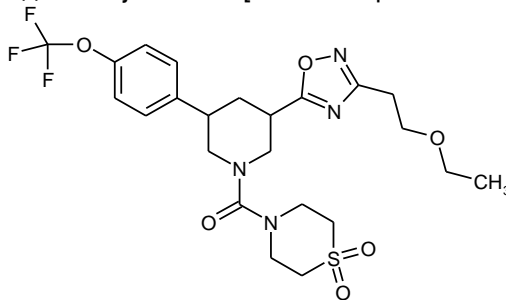
ВЕРХ (метод 1Е): $\chi_y = 16,04$ хв., >99,0 % е.н.;

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 7,70$ (д, 2H), 7,57 (д, 2H), 4,00 (д, 1H), 3,67 (д, 1H), 3,61 (ш. с, 4H), 3,44-3,33 (м, 1H), 3,17 (ш. с, 4H), 3,12-2,98 (м, 3H), 2,31 (д, 1H), 2,11 (дт, 1H), 1,98 (кв, 1H),

1,12-1,00 (м, 2H), 0,95-0,84 (м, 2H).

Приклад 18

(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)-{3-[3-(2-етоксиетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-5-[4-(трифторметокси)феніл]піперидин-1-іл}метанон [енантіомерно чистий цис-ізомер]



5

317 мг (0,616 ммоль) сполуки з прикладу 28А вводять у взаємодію за загальним методом 2. В результаті розділення енантіомерів із 294 мг рацемату за методом 2D одержують 132 мг сполуки із заголовку прикладу 18 та 129 мг сполуки із заголовку прикладу 19.

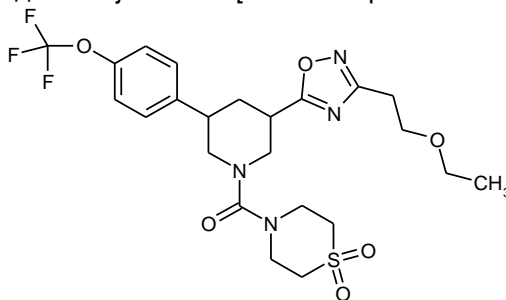
РХ-МС (метод 6В): $\chi_y = 2,34$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z = 547$ $[M+H]^+$;

10 ВЕРХ (метод 3Е): $\chi_y = 4,60$ хв., >99,0 % е.н.;

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 7,48$ (д, 2H), 7,33 (д, 2H), 4,03 (д, 1H), 3,71 (т, 2H), 3,68-3,56 (м, 5H), 3,43 (кв, 3H), 3,17 (ш. с, 4H), 3,07 (т, 1H), 3,01 (д, 2H), 2,93 (т, 2H), 2,32 (д, 1H), 2,05-1,91 (м, 1H), 1,07 (т, 3H).

Приклад 19

15 (1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)-{3-[3-(2-етоксиетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-5-[4-(трифторметокси)феніл]піперидин-1-іл}метанон [енантіомерно чистий цис-ізомер]



317 мг (0,616 ммоль) сполуки з прикладу 28А вводять у взаємодію за загальним методом 2. В результаті розділення енантіомерів із 294 мг рацемату за методом 2D одержують 132 мг сполуки із заголовку прикладу 18 та 129 мг сполуки із заголовку прикладу 19.

20

РХ-МС (метод 6В): $\chi_y = 2,34$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z = 547$ $[M+H]^+$;

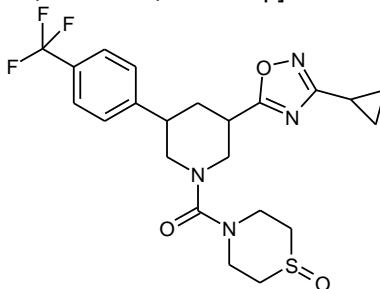
ВЕРХ (метод 3Е): $\chi_y = 11,53$ хв., >99,0 % е.н.;

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 7,48$ (д, 2H), 7,33 (д, 2H), 4,03 (д, 1H), 3,71 (т, 2H), 3,68-3,56 (м, 5H), 3,43 (кв, 3H), 3,17 (ш. с, 4H), 3,07 (т, 1H), 3,01 (д, 2H), 2,93 (т, 2H), 2,32 (д, 1H), 2,05-1,91 (м, 1H), 1,07 (т, 3H).

25

Приклад 20

{3-[3-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-5-[4-(трифторметил)феніл]піперидин-1-іл]-(1-оксидотіоморфолін-4-іл)метанон [рацемічний цис-ізомер]



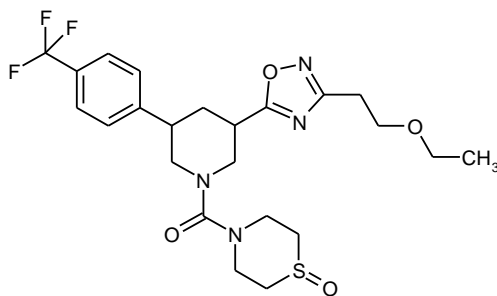
30

50,0 мг (0,107 ммоль) сполуки з прикладу 17А вводять у взаємодію за загальним методом 1. Вихід: 4,3 мг (8 % від теор.).

РХ-МС (метод 5В): $\chi_y = 1,05$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z = 483$ $[M+H]^+$.

Приклад 21

{3-[3-(2-гідроксиетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-5-[4-(трифторметокси)феніл]піперидин-1-іл]-(1-



В результаті розділення енантіомерів із 50,2 мг рацемату з прикладу 22 за методом 1D одержують 25,5 мг сполуки із заголовку прикладу 23 та 22,4 мг сполуки із заголовку прикладу 24.

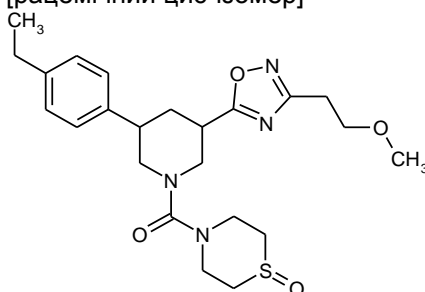
5 PX-МС (метод 2В): $\chi_y = 1,14$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=515$ $[M+H]^+$;

ВЕРХ (метод 2Е): $\chi_y = 13,93$ хв., >99,0 % е.н.;

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 7,70$ (д, 2H), 7,58 (д, 2H), 4,00 (д, 1H), 3,71 (т, 2H), 3,63 (д, 3H), 3,57-3,48 (м, 2H), 3,43 (кв, 3H), 3,14-3,00 (м, 3H), 2,93 (т, 4H), 2,77-2,65 (м, 2H), 2,35 (д, 1H), 2,10-1,95 (м, 1H), 1,06 (м, 3H).

10 Приклад 25

{3-(4-етилфеніл)-5-[3-(2-метоксиетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]піперидин-1-іл}-(1-оксидотіоморфолін-4-іл)метанон [рацемічний цис-ізомер]



77,0 мг (0,173 ммоль) сполуки з прикладу 8А вводять у взаємодію за загальним методом 1.

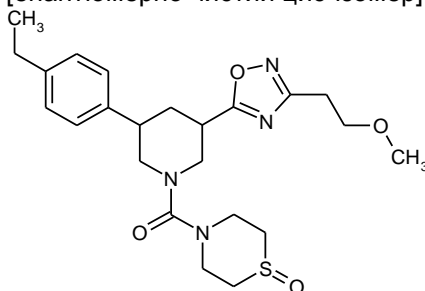
15 Вихід: 63,2 мг (79 % від теор.).

PX-МС (метод 5В): $\chi_y = 0,97$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=461$ $[M+H]^+$;

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 7,23$ (м, 2H), 7,17 (м, 2H), 3,99 (д, 1H), 3,72-3,46 (м, 7H), 3,46-3,34 (м, 2H), 3,09-2,98 (м, 1H), 2,97-2,83 (м, 6H), 2,65 (ш. с, 1H), 2,76-2,64 (м, 2H), 2,58 (д, 3H), 2,30 (д, 1H), 1,95 (кв, 1H), 1,16 (т, 3H); один протон перекритий.

20 Приклад 26

{3-(4-етилфеніл)-5-[3-(2-метоксиетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]піперидин-1-іл}-(1-оксидотіоморфолін-4-іл)метанон [енантіомерно чистий цис-ізомер]



В результаті розділення енантіомерів із 63,2 мг рацемату з прикладу 25 за методом 6D одержують 17,8 мг сполуки із заголовку прикладу 26 та 18,7 мг сполуки із заголовку прикладу 27.

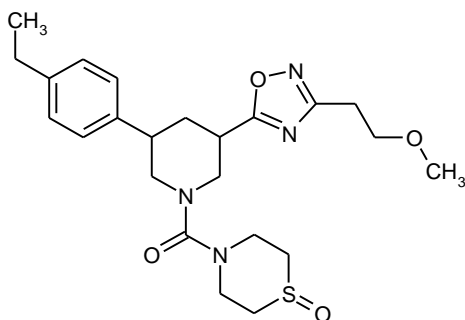
PX-МС (метод 5В): $\chi_y = 0,97$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=461$ $[M+H]^+$;

ВЕРХ (метод 2Е): $\chi_y = 6,48$ хв., >99,0 % е.н.;

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 7,23$ (м, 2H), 7,17 (м, 2H), 3,99 (д, 1H), 3,72-3,46 (м, 7H), 3,46-3,34 (м, 2H), 3,09-2,98 (м, 1H), 2,97-2,83 (м, 6H), 2,65 (ш. с, 1H), 2,76-2,64 (м, 2H), 2,58 (д, 3H), 2,30 (д, 1H), 1,95 (кв, 1H), 1,16 (т, 3H); один протон перекритий.

30 Приклад 27

{3-(4-етилфеніл)-5-[3-(2-метоксиетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]піперидин-1-іл}-(1-оксидотіоморфолін-4-іл)метанон [енантіомерно чистий цис-ізомер]



В результаті розділення енантіомерів із 63,2 мг рацемату з прикладу 25 за методом 6D одержують 17,8 мг сполуки із заголовку прикладу 26 та 18,7 мг сполуки із заголовку прикладу 27.

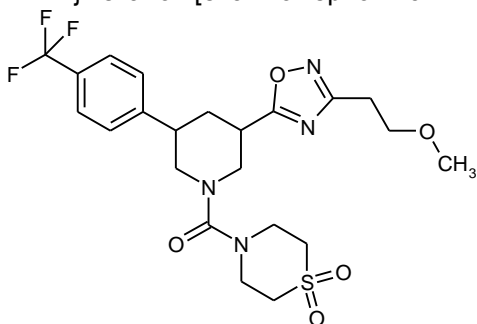
5 РХ-МС (метод 5В): $\chi_y = 0,97$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=461$ $[M+H]^+$;

ВЕРХ (метод 2Е): $\chi_y = 7,97$ хв., >99,0 % е.н.;

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 7,23$ (м, 2H), 7,17 (м, 2H), 3,99 (д, 1H), 3,72-3,46 (м, 7H), 3,46-3,34 (м, 2H), 3,09-2,98 (м, 1H), 2,97-2,83 (м, 6H), 2,65 (ш. с, 1H), 2,76-2,64 (м, 2H), 2,58 (д, 3H), 2,30 (д, 1H), 1,95 (кв, 1H), 1,16 (т, 3H); один протон перекритий.

10 Приклад 28

(1,1-діоксидіоморфолін-4-іл)-(3-[3-(2-метоксиетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-5-[4-(трифторметил)феніл]піперидин-1-іл}метанон [енантіомерно чистий цис-ізомер]



269 мг (0,556 ммоль) сполуки з прикладу 18А вводять у взаємодію за загальним методом 2. В результаті розділення енантіомерів із рацемату за методом 5D одержують 126 мг сполуки із заголовку прикладу 28 та 122 мг сполуки із заголовку прикладу 29.

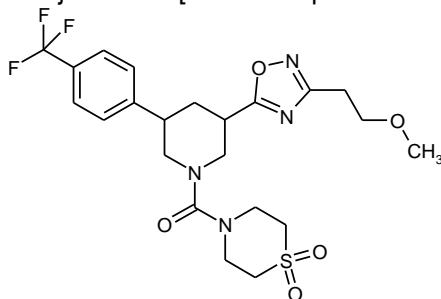
15 РХ-МС (метод 6В): $\chi_y = 2,18$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=517$ $[M+H]^+$;

ВЕРХ (метод 2Е): $\chi_y = 4,98$ хв., >99,0 % е.н.;

20 ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 7,70$ (д, 2H), 7,58 (д, 2H), 4,03 (д, 1H), 3,68 (т, 3H), 3,62 (ш. с, 4H), 3,49-3,38 (м, 1H), 3,23 (с, 3H), 3,18 (ш. с, 4H), 3,14-3,02 (м, 3H), 2,94 (т, 2H), 2,35 (д, 1H), 2,02 (д, 1H).

Приклад 29

(1,1-діоксидіоморфолін-4-іл)-(3-[3-(2-метоксиетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-5-[4-(трифторметил)феніл]піперидин-1-іл}метанон [енантіомерно чистий цис-ізомер]



25

269 мг (0,556 ммоль) сполуки з прикладу 18А вводять у взаємодію за загальним методом 2. В результаті розділення енантіомерів із рацемату за методом 5D одержують 126 мг сполуки із заголовку прикладу 28 та 122 мг сполуки із заголовку прикладу 29.

30 РХ-МС (метод 6В): $\chi_y = 2,18$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=517$ $[M+H]^+$;

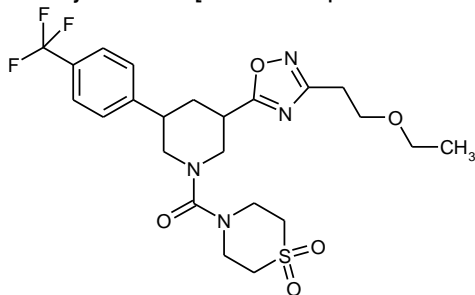
ВЕРХ (метод 2Е): $\chi_y = 15,96$ хв., >99,0 % е.н.;

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 7,70$ (д, 2H), 7,58 (д, 2H), 4,03 (д, 1H), 3,68 (т, 3H), 3,62 (ш. с, 4H), 3,49-3,38 (м, 1H), 3,23 (с, 3H), 3,18 (ш. с, 4H), 3,14-3,02 (м, 3H), 2,94 (т, 2H), 2,35 (д, 1H),

2,02 (д, 1H).

Приклад 30

(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)-{3-[3-(2-етоксиетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-5-[4-(трифторметил)феніл]піперидин-1-іл}метанон [енантіомерно чистий цис-ізомер]



5

259 мг (0,519 ммоль) сполуки з прикладу 19А вводять у взаємодію за загальним методом 2. В результаті розділення енантіомерів із 252 мг рацемату за методом 2D одержують 104 мг сполуки із заголовку прикладу 30 та 91,0 мг сполуки із заголовку прикладу 31.

РХ-МС (метод 6В): $\chi_y = 2,29$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=531$ $[M+H]^+$;

10

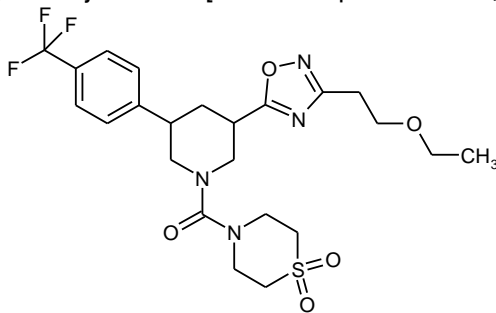
ВЕРХ (метод 3Е): $\chi_y = 4,92$ хв., >99,0 % е.н.;

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 7,71$ (д, 2H), 7,58 (д, 2H), 4,03 (д, 1H), 3,75-3,68 (м, 3H), 3,62 (ш. с, 4H), 3,43 (кв, 3H), 3,18 (ш. с, 4H), 3,14-3,01 (м, 3H), 2,93 (т, 2H), 2,35 (д, 1H), 2,12-1,95 (м, 1H), 1,07 (т, 3H).

Приклад 31

15

(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)-{3-[3-(2-етоксиетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-5-[4-(трифторметил)феніл]піперидин-1-іл}метанон [енантіомерно чистий цис-ізомер]



259 мг (0,519 ммоль) сполуки з прикладу 19А вводять у взаємодію за загальним методом 2. В результаті розділення енантіомерів із 252 мг рацемату за методом 2D одержують 104 мг сполуки із заголовку прикладу 30 та 91,0 мг сполуки із заголовку прикладу 31.

20

РХ-МС (метод 6В): $\chi_y = 2,29$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=531$ $[M+H]^+$;

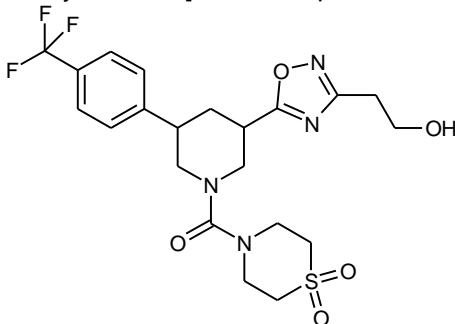
ВЕРХ (метод 3Е): $\chi_y = 13,63$ хв., >99,0 % е.н.;

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 7,71$ (д, 2H), 7,58 (д, 2H), 4,03 (д, 1H), 3,75-3,68 (м, 3H), 3,62 (ш. с, 4H), 3,43 (кв, 3H), 3,18 (ш. с, 4H), 3,14-3,01 (м, 3H), 2,93 (т, 2H), 2,35 (д, 1H), 2,12-1,95 (м, 1H), 1,07 (т, 3H).

25

Приклад 32

(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)-{3-[3-(2-гідроксиетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-5-[4-(трифторметил)феніл]піперидин-1-іл}метанон [енантіомерно чистий цис-ізомер]



30

100 мг (0,213 ммоль) сполуки з прикладу 20А вводять у взаємодію за загальним методом 2. В результаті розділення енантіомерів із 97,4 мг рацемату за методом 2D одержують 33,9 мг сполуки із заголовку прикладу 32 und 35,0 мг сполуки із заголовку прикладу 33.

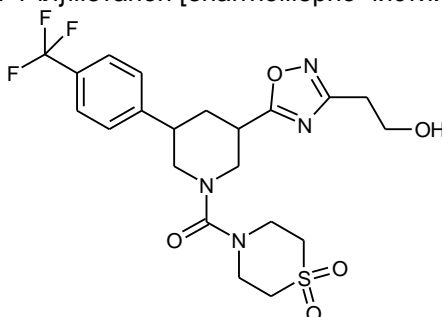
РХ-МС (метод 5В): $\chi_y = 0,91$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=503$ $[M+H]^+$;

ВЕРХ (метод 3Е): $\chi_y = 4,75$ хв., $>99,0$ % е.н.;

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 7,71$ (д, 2Н), 7,58 (д, 2Н), 4,77 (т, 1Н), 4,03 (д, 1Н), 3,74 (кв, 2Н), 3,68 (д, 1Н), 3,62 (ш. с, 4Н), 3,47-3,37 (м, 1Н), 3,18 (ш. с, 4Н), 3,13-3,00 (м, 3Н), 2,82 (т, 2Н), 2,35 (д, 1Н), 2,10-1,94 (м, 1Н).

Приклад 33

(1,1-діоксидіоморфолін-4-іл)-{3-[3-(2-гідроксиетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-5-[4-(трифторметил)феніл]піперидин-1-іл}метанон [енантіомерно чистий цис-ізомер]



100 мг (0,213 ммоль) сполуки з прикладу 20А вводять у взаємодію за загальним методом 2. В результаті розділення енантіомерів із 97,4 мг рацемату за методом 2D одержують 33,9 мг сполуки із заголовку прикладу 32 та 35,0 мг сполуки із заголовку прикладу 33.

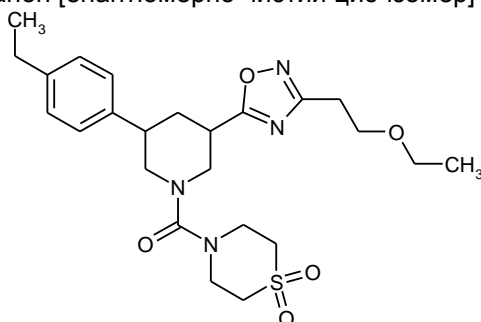
РХ-МС (метод 5В): $\chi_y = 0,91$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=503$ $[M+H]^+$;

ВЕРХ (метод 3Е): $\chi_y = 8,97$ хв., $>99,0$ % е.н.;

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 7,71$ (д, 2Н), 7,58 (д, 2Н), 4,77 (т, 1Н), 4,03 (д, 1Н), 3,74 (кв, 2Н), 3,68 (д, 1Н), 3,62 (ш. с, 4Н), 3,47-3,37 (м, 1Н), 3,18 (ш. с, 4Н), 3,13-3,00 (м, 3Н), 2,82 (т, 2Н), 2,35 (д, 1Н), 2,10-1,94 (м, 1Н).

Приклад 34

(1,1-діоксидіоморфолін-4-іл)-{3-[3-(2-етоксиетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-5-(4-етилфеніл)піперидин-1-іл}метанон [енантіомерно чистий цис-ізомер]



303 мг (0,661 ммоль) сполуки з прикладу 11А вводять у взаємодію за загальним методом 2. В результаті розділення енантіомерів із 297 мг рацемату за методом 2D одержують 139 мг сполуки із заголовку прикладу 34 та 117 мг сполуки із заголовку прикладу 35.

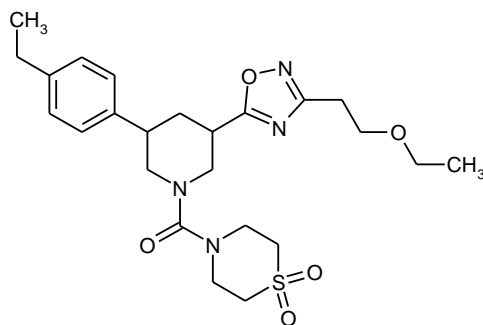
РХ-МС (метод 2В): $\chi_y = 1,24$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=491$ $[M+H]^+$;

ВЕРХ (метод 3Е): $\chi_y = 4,81$ хв., $>99,0$ % е.н.;

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 7,24$ (м, 2Н), 7,17 (м, 2Н), 4,03 (д, 1Н), 3,71 (т, 2Н), 3,67-3,57 (м, 5Н), 3,49-3,35 (м, 3Н), 3,17 (ш. с, 4Н), 3,06 (т, 1Н), 2,98-2,86 (м, 3Н), 2,62-2,55 (м, 3Н), 2,30 (д, 2Н), 1,95 (кв, 1Н), 1,16 (т, 3Н), 1,07 (т, 3Н).

Приклад 35

(1,1-діоксидіоморфолін-4-іл)-{3-[3-(2-етоксиетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-5-(4-етилфеніл)піперидин-1-іл}метанон [енантіомерно чистий цис-ізомер]



303 мг (0,661 ммоль) сполуки з прикладу 11А вводять у взаємодію за загальним методом 2. В результаті розділення енантіомерів із 297 мг рацемату за методом 2D одержують 139 мг сполуки із заголовку прикладу 34 та 117 мг сполуки із заголовку прикладу 35.

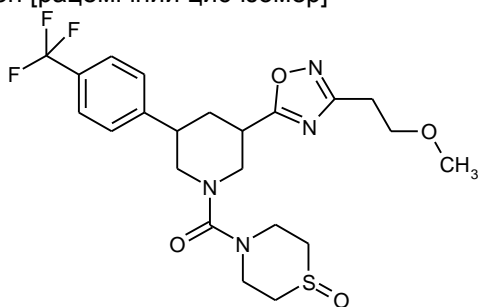
5 РХ-МС (метод 2В): $\chi_y = 1,24$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=491$ $[M+H]^+$;

ВЕРХ (метод 3Е): $\chi_y = 6,80$ хв., >99,0 % е.н.;

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 7,24$ (м, 2H), 7,17 (м, 2H), 4,03 (д, 1H), 3,71 (т, 2H), 3,67-3,57 (м, 5H), 3,49-3,35 (м, 3H), 3,17 (ш. с, 4H), 3,06 (т, 1H), 2,98-2,86 (м, 3H), 2,62-2,55 (м, 3H), 2,30 (д, 2H), 1,95 (кв, 1H), 1,16 (т, 3H), 1,07 (т, 3H).

10 Приклад 36

{3-[3-(2-метоксиетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-5-[4-(трифторметил)феніл]піперидин-1-іл}-(1-оксидотіоморфолін-4-іл)метанон [рацемічний цис-ізомер]



196 мг (0.405 ммоль) сполуки з прикладу 18А вводять у взаємодію за загальним методом 1.

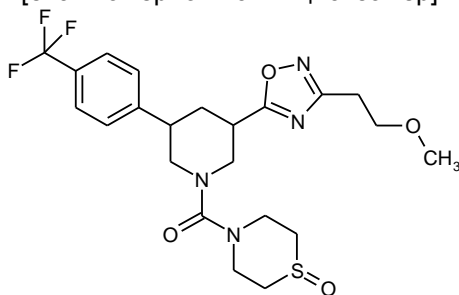
15 Вихід: 194 мг (96 % від теор.).

РХ-МС (метод 2В): $\chi_y = 1,08$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=501$ $[M+H]^+$;

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 7,70$ (д, 2H), 7,58 (д, 2H), 4,00 (д, 1H), 3,73-3,58 (м, 5H), 3,57-3,48 (м, 2H), 3,48-3,39 (м, 1H), 3,13-2,99 (м, 3H), 2,97-2,84 (м, 4H), 2,77-2,65 (м, 2H), 2,35 (д, 1H), 2,03 (кв, 1H).

20 Приклад 37

{3-[3-(2-метоксиетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-5-[4-(трифторметил)феніл]піперидин-1-іл}-(1-оксидотіоморфолін-4-іл)метанон [енантіомерно чистий цис-ізомер]



В результаті розділення енантіомерів із 194 мг рацемату з прикладу 36 за методом 1D одержують 81,1 мг сполуки із заголовку прикладу 37 та 78,5 мг сполуки із заголовку прикладу 38.

РХ-МС (метод 2В): $\chi_y = 1,08$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=501$ $[M+H]^+$;

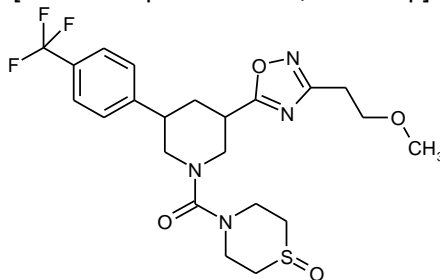
ВЕРХ (метод 1Е): $\chi_y = 8,45$ хв., >99,0 % е.н.;

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 7,70$ (д, 2H), 7,58 (д, 2H), 4,00 (д, 1H), 3,73-3,58 (м, 5H), 3,57-3,48 (м, 2H), 3,48-3,39 (м, 1H), 3,13-2,99 (м, 3H), 2,97-2,84 (м, 4H), 2,77-2,65 (м, 2H), 2,35 (д, 1H), 2,03 (кв, 1H).

Приклад 38

{3-[3-(2-метоксиетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-5-[4-(трифторметил)феніл]піперидин-1-іл}-(1-

оксидотіоморфолін-4-іл)метанон [енантіомерно чистий цис-ізомер]



В результаті розділення енантіомерів із 194 мг рацемату з прикладу 36 за методом 1D одержують 81,1 мг сполуки із заголовку прикладу 37 та 78,5 мг сполуки із заголовку прикладу 38.

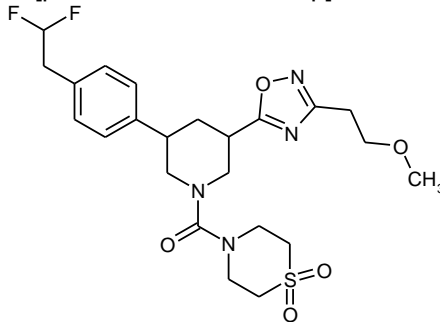
PX-МС (метод 2В): $\chi_y = 1,08$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z = 501$ $[M+H]^+$;

ВЕРХ (метод 1Е): $\chi_y = 18,94$ хв., >99,0 % е.н.;

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 7,70$ (д, 2H), 7,58 (д, 2H), 4,00 (д, 1H), 3,73-3,58 (м, 5H), 3,57-3,48 (м, 2H), 3,48-3,39 (м, 1H), 3,13-2,99 (м, 3H), 2,97-2,84 (м, 4H), 2,77-2,65 (м, 2H), 2,35 (д, 1H), 2,03 (кв, 1H).

Приклад 39

{3-[4-(2,2-дифторетил)феніл]-5-[3-(2-метоксиетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]піперидин-1-іл}-(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)метанон [рацемічний цис-ізомер]

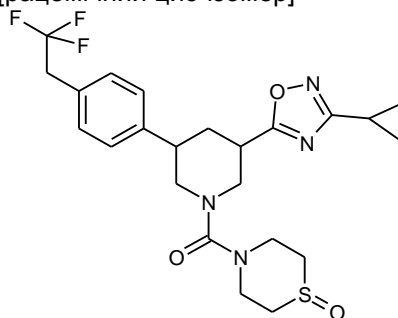


14,7 мг (0,031 ммоль) сполуки з прикладу 63A за загальним методом 2 піддають взаємодії з 26,3 мг (0,076 ммоль) мета-хлорпербензойної кислоти. Вихід: 9,5 мг (60 % від теор.).

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 7,33$ (д, 2H), 7,26 (м, 2H), 6,23 (тт, 1H), 4,03 (д, 1H), 3,71-3,56 (м, 7H), 3,46-3,36 (м, 1H), 3,23 (с, 3H), 3,21-3,13 (м, 5H), 3,12-2,87 (м, 6H), 2,31 (д, 1H), 1,97 (кв, 1H).

Приклад 40

{3-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-5-[4-(2,2,2-трифторетил)феніл]піперидин-1-іл}-(1-оксидотіоморфолін-4-іл)метанон [рацемічний цис-ізомер]

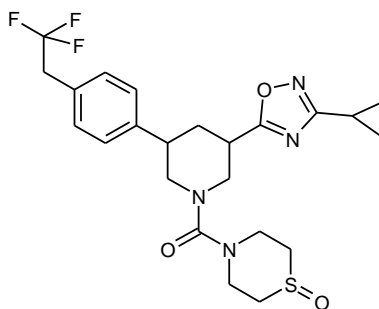


78,0 мг (0,162 ммоль) сполуки з прикладу 46A за загальним методом 1 піддають взаємодії з 50,4 мг (0,146 ммоль) мета-хлорпербензойної кислоти. Вихід: 76,2 мг (88 % від теор.).

PX-МС (метод 5В): $\chi_y = 1,02$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z = 497$ $[M+H]^+$.

Приклад 41

{3-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-5-[4-(2,2,2-трифторетил)феніл]піперидин-1-іл}-(1-оксидотіоморфолін-4-іл)метанон [енантіомерно чистий цис-ізомер]



В результаті розділення енантіомерів із 76,2 мг рацемату з прикладу 40 за методом 7D одержують 29,1 мг сполуки із заголовку прикладу 41 (енантіомер 1) та 28,9 мг сполуки із заголовку прикладу 42 (енантіомер 2).

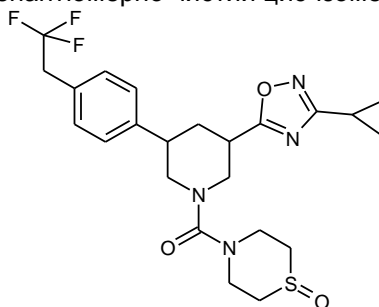
5 РХ-МС (метод 7В): $\chi_y = 2,18$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=497$ $[M+H]^+$;

ВЕРХ (метод 6Е): $\chi_y = 13,2$ хв., >99,0 % е.н.;

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 7,37\text{--}7,29$ (м, 4H), 3,96 (д, 1H), 3,68–3,47 (м, 7H), 3,41–3,33 (м, 1H), 3,07–2,85 (м, 5H), 2,74–2,66 (м, 2H), 2,28 (д, 1H), 2,16–2,08 (м, 1H), 1,93 (кв, 1H), 1,08–1,02 (м, 2H), 0,92–0,85 (м, 2H).

10 Приклад 42

{3-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-5-[4-(2,2,2-трифторетил)феніл]піперидин-1-іл}-(1-оксидотіоморфолін-4-іл)метанон [енантіомерно чистий цис-ізомер]



15 В результаті розділення енантіомерів із 76,2 мг рацемату з прикладу 40 за методом 7D одержують 29,1 мг сполуки із заголовку прикладу 41 (енантіомер 1) і 28,9 мг сполуки із заголовку прикладу 42 (енантіомер 2).

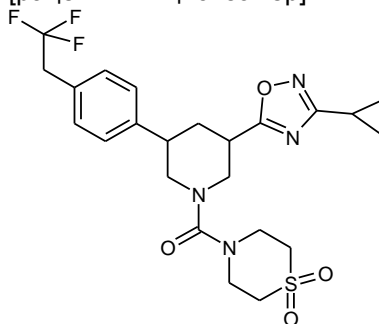
РХ-МС (метод 7В): $\chi_y = 2,18$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=497$ $[M+H]^+$;

ВЕРХ (метод 6Е): $\chi_y = 16,4$ хв., >99,0 % е.н.;

20 ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 7,37\text{--}7,29$ (м, 4H), 3,96 (д, 1H), 3,68–3,47 (м, 7H), 3,41–3,33 (м, 1H), 3,07–2,85 (м, 5H), 2,74–2,66 (м, 2H), 2,28 (д, 1H), 2,16–2,08 (м, 1H), 1,93 (кв, 1H), 1,08–1,02 (м, 2H), 0,92–0,85 (м, 2H).

Приклад 43

{3-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-5-[4-(2,2,2-трифторетил)феніл]піперидин-1-іл}-(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)метанон [рацемічний цис-ізомер]

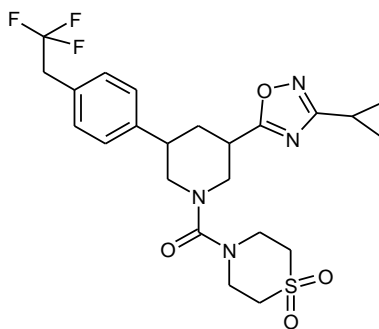


25 78,0 мг (0,162 ммоль) сполуки з прикладу 46А за загальним методом 2 піддають взаємодії з 140 мг (0,146 ммоль) мета-хлорпербензойної кислоти. Вихід: 87,5 мг (100 % від теор.).

РХ-МС (метод 2В): $\chi_y = 1,25$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=513$ $[M+H]^+$.

Приклад 44

30 {3-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-5-[4-(2,2,2-трифторетил)феніл]піперидин-1-іл}-(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)метанон [енантіомерно чистий цис-ізомер]



В результаті розділення енантіомерів із 87,5 мг рацемату з прикладу 43 за методом 8D одержують 29,1 мг сполуки із заголовку прикладу 44 (енантіомер 1) та 30,7 мг сполуки із заголовку прикладу 45 (енантіомер 2).

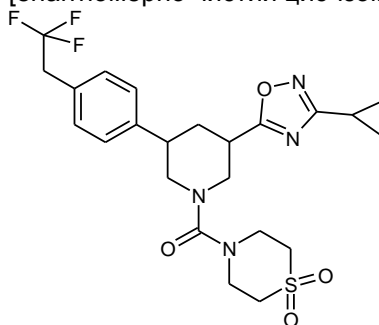
5 PX-МС (метод 7В): $\chi_y = 2,34$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=513$ $[M+H]^+$;

ВЕРХ (метод 7Е): $\chi_y = 9,86$ хв., 99,0 % е.н.;

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 7,37\text{--}7,29$ (м, 4Н), 4,00 (д, 1Н), 3,67–3,56 (м, 7Н), 3,17 (ш. с, 4Н), 3,07–2,87 (м, 3Н), 2,28 (д, 1Н), 2,16–2,08 (м, 1Н), 1,93 (кв, 1Н), 1,09–1,02 (м, 2Н), 0,92–0,85 (м, 3Н), один протон перекритий.

10 Приклад 45

{3-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-5-[4-(2,2,2-трифторетил)феніл]піперидин-1-іл}-(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)метанон [енантіомерно чистий цис-ізомер]



15 В результаті розділення енантіомерів із 87,5 мг рацемату з прикладу 43 за методом 8D одержують 29,1 мг сполуки із заголовку прикладу 44 (енантіомер 1) та 30,7 мг сполуки із заголовку прикладу 45 (енантіомер 2).

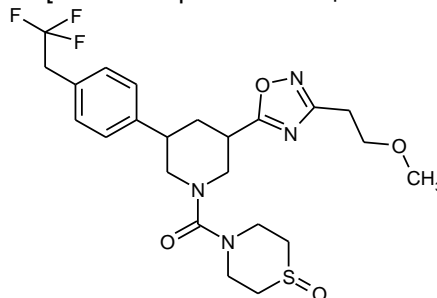
PX-МС (метод 7В): $\chi_y = 2,34$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=513$ $[M+H]^+$;

ВЕРХ (метод 7Е): $\chi_y = 10,9$ хв., 97,5 % е.н.;

20 ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 7,37\text{--}7,29$ (м, 4Н), 4,00 (д, 1Н), 3,67–3,56 (м, 7Н), 3,17 (ш. с, 4Н), 3,07–2,87 (м, 3Н), 2,28 (д, 1Н), 2,16–2,08 (м, 1Н), 1,93 (кв, 1Н), 1,09–1,02 (м, 2Н), 0,92–0,85 (м, 3Н), один протон перекритий.

Приклад 46

{3-[3-(2-метоксиетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-5-[4-(2,2,2-трифторетил)феніл]піперидин-1-іл}-(1-оксидотіоморфолін-4-іл)метанон [енантіомерно чистий цис-ізомер]



25

113 мг (0,227 ммоль) сполуки з прикладу 47А за загальним методом 1 піддають взаємодії з 70,4 мг (0,204 ммоль) мета-хлорпербензойної кислоти. В результаті розділення енантіомерів із 108 мг рацемату за методом 9D одержують 37,1 мг сполуки із заголовку прикладу 46 (енантіомер 1) та 41,8 мг сполуки із заголовку прикладу 47 (енантіомер 2).

30 PX-МС (метод 5В): $\chi_y = 0,96$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=515$ $[M+H]^+$;

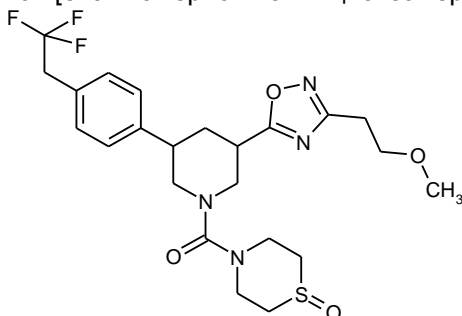
ВЕРХ (метод 8Е): $\chi_y = 5,48$ хв., >99,0 % е.н.;

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 7,38\text{--}7,29$ (м, 4Н), 4,00 (д, 1Н), 3,72–3,48 (м, 9Н), 3,46–3,37

(м, 1H), 3,23 (с, 3H), 3,10-2,85 (м, 7H), 2,76-2,65 (м, 3H), 2,32 (д, 1H), 1,98 (кв, 1H).

Приклад 47

{3-[3-(2-метоксиетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-5-[4-(2,2,2-трифторетил)феніл]-піперидин-1-іл]-
(1-оксидотіоморфолін-4-іл)метанон [енантіомерно чистий цис-ізомер]}



5

113 мг (0,227 ммоль) сполуки з прикладу 47A за загальним методом 1 піддають взаємодії з 70,4 мг (0,204 ммоль) мета-хлорпербензойної кислоти. В результаті розділення енантіомерів із 108 мг рацемату за методом 9D одержують 37,1 мг сполуки із заголовку прикладу 46 (енантіомер 1) та 41,8 мг сполуки із заголовку прикладу 47 (енантіомер 2).

10

PX-МС (метод 5B): $\chi_y = 0,96$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z = 515$ $[M+H]^+$;

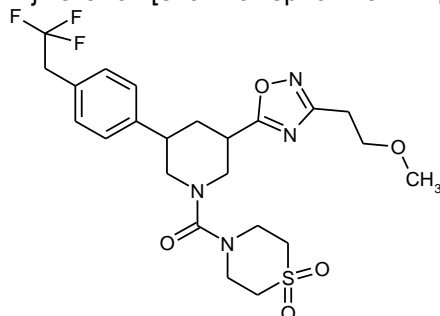
ВЕРХ (метод 8E): $\chi_y = 7,15$ хв., >99,0 % е.н.;

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 7,38\text{--}7,29$ (м, 4H), 4,00 (д, 1H), 3,72-3,48 (м, 9H), 3,46-3,37 (м, 1H), 3,23 (с, 3H), 3,10-2,85 (м, 7H), 2,76-2,65 (м, 3H), 2,32 (д, 1H), 1,98 (кв, 1H).

Приклад 48

15

(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)-{3-[3-(2-метоксиетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-5-[4-(2,2,2-трифторетил)феніл]піперидин-1-іл}метанон [енантіомерно чистий цис-ізомер]}



113 мг (0,227 ммоль) сполуки з прикладу 47A за загальним методом 2 піддають взаємодії з 196 мг (0,567 ммоль) мета-хлорпербензойної кислоти. В результаті розділення енантіомерів із 121 мг рацемату за методом 9D одержують 34,4 мг сполуки із заголовку прикладу 48 (енантіомер 1) та 29,2 мг сполуки із заголовку прикладу 49 (енантіомер 2).

20

PX-МС (метод 7B): $\chi_y = 2,17$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z = 531$ $[M+H]^+$;

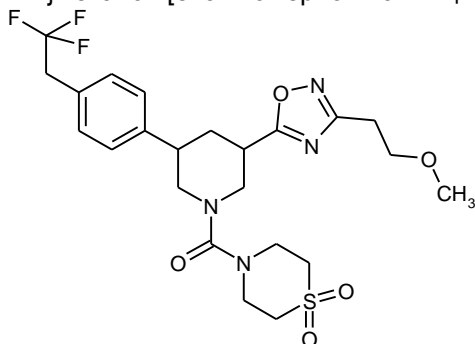
ВЕРХ (метод 8E): $\chi_y = 4,34$ хв., >99,0 % е.н.;

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 7,39\text{--}7,29$ (м, 4H), 4,03 (д, 1H), 3,72-3,56 (м, 10H), 3,46-3,36 (м, 1H), 3,23 (с, 3H), 3,18 (ш. с, 4H), 3,11-2,90 (м, 5H), 2,33-2,27 (м, 1H), 1,97 (кв, 1H).

25

Приклад 49

(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)-{3-[3-(2-метоксиетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-5-[4-(2,2,2-трифторетил)феніл]піперидин-1-іл}метанон [енантіомерно чистий цис-ізомер]}



30

113 мг (0,227 ммоль) сполуки з прикладу 47A за загальним методом 2 піддають взаємодії з 196 мг (0,567 ммоль) мета-хлорпербензойної кислоти. В результаті розділення енантіомерів із

121 мг рацемату за методом 9D одержують 34,4 мг сполуки із заголовку прикладу 48 (енантіомер 1) та 29,2 мг сполуки із заголовку прикладу 49 (енантіомер 2).

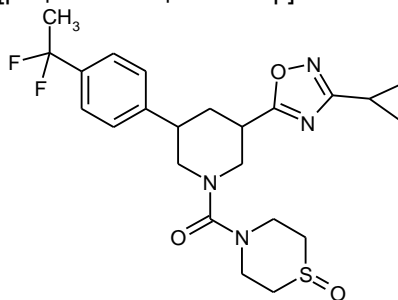
РХ-МС (метод 7В): $\chi_y = 2,18$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=531$ $[M+H]^+$;

ВЕРХ (метод 8Е): $\chi_y = 7,86$ хв., >99,0 % е.н.;

5 ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 7,39\text{--}7,29$ (м, 4Н), 4,03 (д, 1Н), 3,72–3,56 (м, 10Н), 3,46–3,36 (м, 1Н), 3,23 (с, 3Н), 3,18 (ш. с, 4Н), 3,11–2,90 (м, 5Н), 2,33–2,27 (м, 1Н), 1,97 (кв, 1Н).

Приклад 50

{3-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-5-[4-(1,1-дифторетил)феніл]піперидин-1-іл}-(1-оксидотіоморфолін-4-іл)метанон [рацемічний цис-ізомер]



10

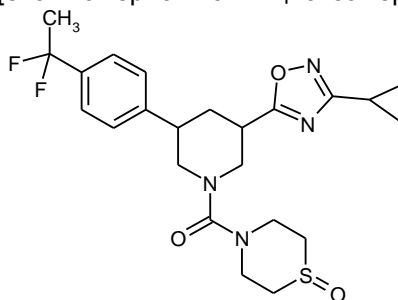
34,1 мг (0,074 ммоль) сполуки з прикладу 54А за загальним методом 1 піддають взаємодії з 22,9 мг (0,066 ммоль) мета-хлорпербензойної кислоти. Вихід: 39,7 мг (100 % від теор.).

РХ-МС (метод 5В): $\chi_y = 0,99$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=479$ $[M+H]^+$.

Приклад 51

15

{3-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-5-[4-(1,1-дифторетил)феніл]піперидин-1-іл}-(1-оксидотіоморфолін-4-іл)метанон [енантіомерно чистий цис-ізомер]



20

В результаті розділення енантіомерів із 35,5 мг рацемату з прикладу 50 за методом 9D одержують 12,0 мг сполуки із заголовку прикладу 51 (енантіомер 1) та 14,0 мг сполуки із заголовку прикладу 52 (енантіомер 2).

РХ-МС (метод 5В): $\chi_y = 1,00$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=479$ $[M+H]^+$;

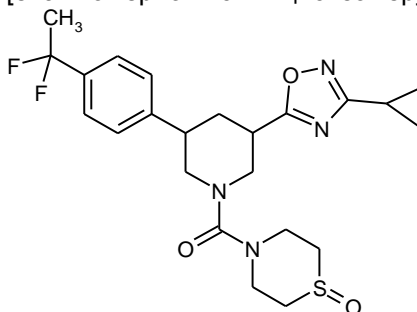
ВЕРХ (метод 9Е): $\chi_y = 5,27$ хв., >99,0 % е.н.;

25

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 7,53$ (д, 2Н), 7,45 (д, 2Н), 3,96 (д, 1Н), 3,71–3,46 (м, 5Н), 3,42–3,35 (м, 1Н), 3,09–2,84 (м, 5Н), 2,71 (д, 2Н), 2,29 (д, 1Н), 2,16–2,08 (м, 1Н), 2,02–1,90 (м, 4Н), 1,10–1,02 (м, 2Н), 0,93–0,85 (м, 2Н).

Приклад 52

{3-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-5-[4-(1,1-дифторетил)феніл]піперидин-1-іл}-(1-оксидотіоморфолін-4-іл)метанон [енантіомерно чистий цис-ізомер]



30

В результаті розділення енантіомерів із 35,5 мг рацемату з прикладу 50 за методом 9D одержують 12,0 мг сполуки із заголовку прикладу 51 (енантіомер 1) та 14,0 мг сполуки із заголовку прикладу 52 (енантіомер 2).

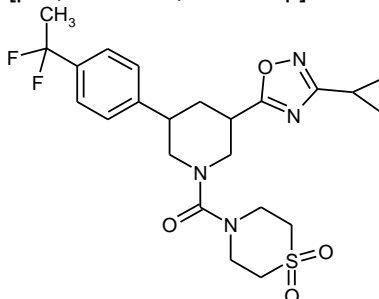
РХ-МС (метод 5В): $\chi_y = 1,00$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=479$ $[M+H]^+$;

ВЕРХ (метод 9Е): $\chi_y = 6,78$ хв., >99,0 % е.н.;

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 7,53$ (д, 2H), 7,45 (д, 2H), 3,96 (д, 1H), 3,71-3,46 (м, 5H), 3,42-3,35 (м, 1H), 3,09-2,84 (м, 5H), 2,71 (д, 2H), 2,29 (д, 1H), 2,16-2,08 (м, 1H), 2,02-1,90 (м, 4H), 1,10-1,02 (м, 2H), 0,93-0,85 (м, 2H).

5 Приклад 53

{3-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-5-[4-(1,1-дифторетил)феніл]піперидин-1-іл}-(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)метанон [рацемічний цис-ізомер]



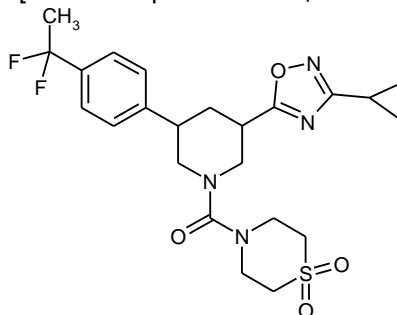
34,1 мг (0,074 ммоль) сполуки з прикладу 54А за загальним методом 2 піддають взаємодії з 63,6 мг (0,184 ммоль) мета-хлорпербензойної кислоти. Вихід: 37,1 мг (99 % від теор.).

РХ-МС (метод 5В): $\chi_y = 1,06$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=495$ $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 7,52$ (д, 2H), 7,44 (д, 2H), 4,00 (д, 1H), 3,69-3,56 (м, 5H), 3,41-3,34 (м, 1H), 3,17 (ш. с, 4H), 3,10-2,95 (м, 3H), 2,28 (д, 1H), 2,17-2,07 (м, 1H), 2,03-1,89 (м, 4H), 1,10-1,01 (м, 2H), 0,94-0,85 (м, 2H).

15 Приклад 54

{3-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-5-[4-(1,1-дифторетил)феніл]піперидин-1-іл}-(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)метанон [енантіомерно чистий цис-ізомер]



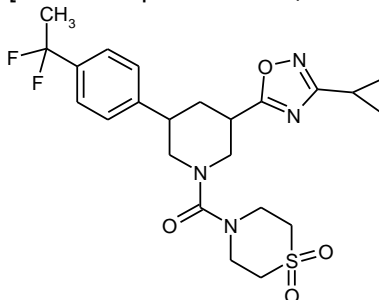
20 В результаті розділення енантіомерів із 37,1 мг рацемату з прикладу 53 за методом 9D одержують 13,0 мг сполуки із заголовку прикладу 54 (енантіомер 1) та 14,0 мг сполуки із заголовку прикладу 55 (енантіомер 2).

ВЕРХ (метод 9Е): $\chi_y = 5,81$ хв., >99,0 % е.н.;

25 ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): $\delta = 7,52$ (д, 2H), 7,44 (д, 2H), 4,00 (д, 1H), 3,69-3,56 (м, 5H), 3,41-3,34 (м, 1H), 3,17 (ш. с, 4H), 3,10-2,95 (м, 3H), 2,28 (д, 1H), 2,17-2,07 (м, 1H), 2,03-1,89 (м, 4H), 1,10-1,01 (м, 2H), 0,94-0,85 (м, 2H).

Приклад 55

{3-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-5-[4-(1,1-дифторетил)феніл]піперидин-1-іл}-(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)метанон [енантіомерно чистий цис-ізомер]



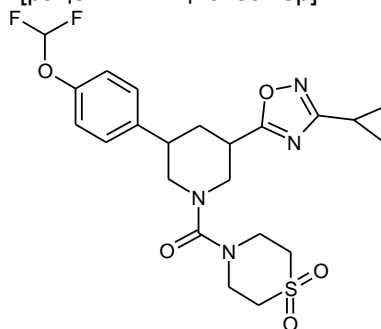
30 В результаті розділення енантіомерів із 37,1 мг рацемату з прикладу 53 за методом 9D одержують 13,0 мг сполуки із заголовку прикладу 54 (енантіомер 1) та 14,0 мг сполуки із заголовку прикладу 55 (енантіомер 2).

ВЕРХ (метод 9Е): $\chi_y = 9,63$ хв., >99,0 % е.н.;

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ = 7,52 (д, 2H), 7,44 (д, 2H), 4,00 (д, 1H), 3,69-3,56 (м, 5H), 3,41-3,34 (м, 1H), 3,17 (ш. с, 4H), 3,10-2,95 (м, 3H), 2,28 (д, 1H), 2,17-2,07 (м, 1H), 2,03-1,89 (м, 4H), 1,10-1,01 (м, 2H), 0,94-0,85 (м, 2H).

Приклад 56

- 5 {3-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-5-[4-(дифторметокси)феніл]піперидин-1-іл}-(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)метанон [рацемічний цис-ізомер]



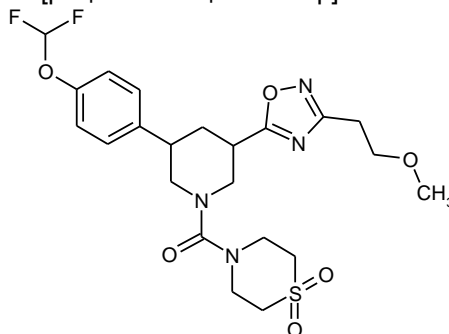
- 10 100 мг (0,23 ммоль) сполуки з прикладу 37A та 46 мг (0,46 ммоль) N-гідрокси-циклопропанкарбоксимідаміду поміщають в 0,8 мл ДМФА та піддають взаємодії з 132 мг (0,35 ммоль) НАТУ і 0,12 мл (90 мг, 0,69 ммоль) N, N-діізопропілетиламіну. Протягом 15 хвилин перемішують при кімнатній температурі та після цього реакційну суміш розподіляють між водою і етилацетатом. Органічну фазу кілька разів промивають водою, сушать над сульфатом натрію та концентрують у вакуумі. Залишок поміщають у 3,0 мл ДМФА та протягом 2 хвилин вводять у взаємодію при 180 °C у мікрохвильовій печі. Реакційну суміш очищують препаративною ВЕРХ.
- 15 Вихід: 46 мг (37 % від теор.).

PX-МС (метод 2B): Ч_y = 1,20 хв.; МС (ESI-поз): m/z=497 [M+H]⁺;

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ = 7,43-7,30 (м, 2H), 7,14 (д, 2H), 4,09 (кв, 1H), 3,99 (ш. д, 1H), 3,63 (ш. д, 1H), 3,40-3,33 (м, 1H), 3,33-3,28 (м, 4H), 3,22-3,10 (м, 4H), 3,08-2,88 (м, 3H), 2,28 (ш. д, 1H), 2,16-2,07 (м, 1H), 2,00-1,87 (м, 1H), 1,12-0,99 (м, 2H), 0,94-0,84 (м, 2H).

- 20 Приклад 57

{3-[4-(дифторметокси)феніл]-5-[3-(2-метоксиетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]піперидин-1-іл}-(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)метанон [рацемічний цис-ізомер]



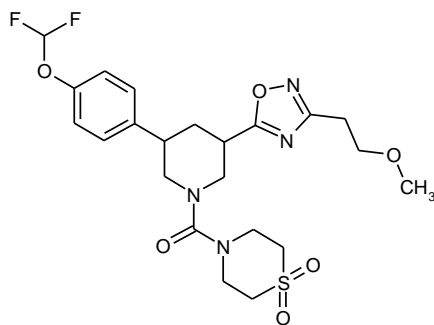
- 25 300 мг (0,69 ммоль) сполуки з прикладу 37A та 246 мг (2,08 ммоль) N'-гідрокси-3-метоксипропанімідаміду поміщають в 2,6 мл ДМФА та піддають взаємодії з 396 мг (1,0 ммоль) НАТУ і 0,36 мл (269 мг, 2,1 ммоль) N, N-діізопропілетиламіну. Протягом 15 хвилин перемішують при кімнатній температурі та після цього реакційну суміш розподіляють між водою і етилацетатом. Органічну фазу кілька разів промивають водою, сушать над сульфатом натрію та концентрують у вакуумі. Залишок поміщають у 2,0 мл ДМФА та протягом 2 хвилин вводять у взаємодію при 180 °C у мікрохвильовій печі. Реакційну суміш очищують препаративною ВЕРХ.
- 30 Вихід: 141 мг (38 % від теор.).

PX-МС (метод 2B): Ч_y = 1,10 хв.; МС (ESI-поз): m/z=515 [M+H]⁺;

- 35 ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ = 7,43-7,33 (м, 2H), 7,15 (д, 2H), 4,11-3,99 (м, 2H), 3,71-3,64 (м, 3H), 3,64-3,55 (м, 4H), 3,46-3,35 (м, 1H), 3,35-3,30 (м, 4H), 3,18 (ш. с, 3H), 3,14-2,90 (м, 5H), 2,30 (ш. д, 1H), 2,03-1,92 (м, 1H).

Приклад 58

{3-[4-(дифторметокси)феніл]-5-[3-(2-метоксиетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]піперидин-1-іл}-(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)метанон [енантіомерно чистий цис-ізомер]



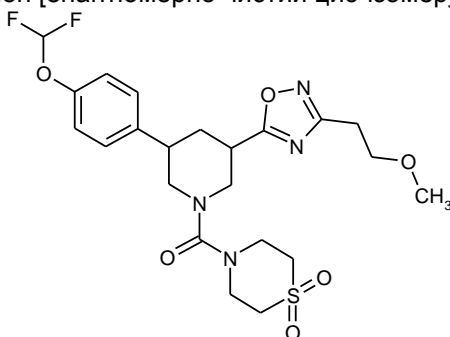
В результаті розділення енантіомерів із 117 мг рацемату з прикладу 57 за методом 10D одержують 43 мг сполуки з прикладу 58 (енантіомер 1) та 38 мг сполуки з прикладу 59 (енантіомер 2).

5 ВЕРХ (метод 10E): $\chi_y = 4,17$ хв., >99,0 % е.н.;

РХ-МС (метод 2В): $\chi_y = 1,10$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=515$ $[M+H]^+$.

Приклад 59

{3-[4-(дифторметокси)феніл]-5-[3-(2-метоксиетил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]піперидин-1-іл}-(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)метанон [енантіомерно чистий цис-ізомер]



10

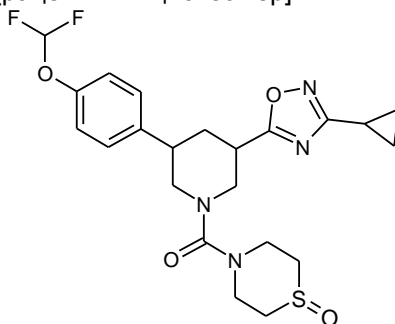
В результаті розділення енантіомерів із 117 мг рацемату з прикладу 57 за методом 10D одержують 43 мг сполуки з прикладу 58 (енантіомер 1) та 38 мг сполуки з прикладу 59 (енантіомер 2).

15 ВЕРХ (метод 10E): $\chi_y = 9,24$ хв., >99,0 % е.н.;

РХ-МС (метод 2В): $\chi_y = 1,10$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=515$ $[M+H]^+$.

Приклад 60

{3-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-5-[4-(дифторметокси)феніл]піперидин-1-іл}-(1-оксидотіоморфолін-4-іл)метанон [рацемічний цис-ізомер]



20

200 мг (0,48 ммоль) сполуки з прикладу 39А та 96 мг (0,96 ммоль) N'-гідроксициклопропанкарбоксимідаміду поміщають в 1,8 мл ДМФА та піддають взаємодії з 274 мг (0,72 ммоль) НАТУ і 0,25 мл (186 мг, 1,44 ммоль) N, N-діізопропілетиламіну. Протягом 15 хвилин перемішують при кімнатній температурі та після цього реакційну суміш розподіляють між водою і етилацетатом. Органічну фазу кілька разів промивають водою, сушать над сульфатом натрію та концентрують у вакуумі. Залишок поміщають у 2,0 мл ДМФА та протягом 2 хвилин вводять у взаємодію при 180 °С у мікрохвильовій печі. Реакційну суміш очищують препаративною ВЕРХ. Вихід: 25 мг (10 % від теор.).

25

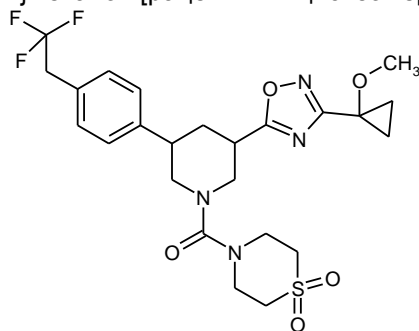
РХ-МС (метод 2В): $\chi_y = 1,12$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=481$ $[M+H]^+$;

^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6): $\delta = 7,42\text{--}7,35$ (м, 2H), 7,14 (д, 2H), 4,01–3,87 (м, 1H), 3,69–3,45 (м, 5H), 3,42–3,34 (м, 1H), 3,07–2,85 (м, 5H), 2,70 (ш. д, 2H), 2,34–2,23 (м, 1H), 2,15–2,07 (м, 1H), 1,99–1,88 (м, 1H), 1,12–1,01 (м, 2H), 0,94–0,85 (м, 2H).

30

Приклад 61

(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)-(3-[3-(1-метоксициклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-5-[4-(2,2,2-трифторетил)феніл]піперидин-1-іл)метанон [рацемічний цис-ізомер]



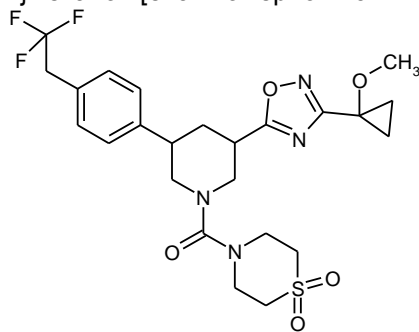
29,0 мг (0,162 ммоль) сполуки з прикладу 65A за загальним методом 2 піддають взаємодії з 49,0 мг (0,142 ммоль) мета-хлорпербензойної кислоти. Вихід: 31,2 мг (95 % від теор.).

PX-МС (метод 5B): $\chi_y = 1,06$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=543$ $[M+H]^+$;

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 7,37\text{--}7,29$ (м, 4H), 4,02 (д, 1H), 3,68-3,55 (кв, 7H), 3,38 (с, 3H), 3,17 (ш. с, 4H), 3,10-2,88 (м, 3H), 2,30 (д, 1H), 1,95 (кв, 1H), 1,34-1,28 (м, 2H), 1,20-1,12 (м, 2H).

Приклад 62

(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)-(3-[3-(1-метоксициклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-5-[4-(2,2,2-трифторетил)феніл]піперидин-1-іл)метанон [енантіомерно чистий цис-ізомер]



В результаті розділення енантіомерів із 31,2 мг рацемату з прикладу 61 за методом 11D одержують 12,0 мг сполуки із заголовку прикладу 62 (енантіомер 1) та 12,0 мг сполуки із заголовку прикладу 63 (енантіомер 2).

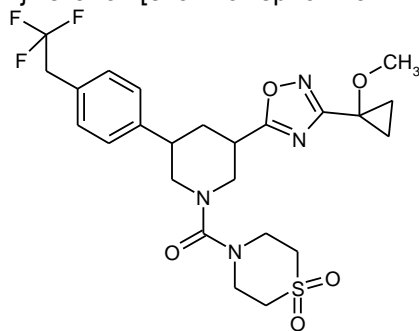
PX-МС (метод 2B): $\chi_y = 1,26$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=543$ $[M+H]^+$;

ВЕРХ (метод 11E): $\chi_y = 17,9$ хв., >99,0 % е.н.;

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): $\delta = 7,37\text{--}7,29$ (м, 4H), 4,02 (д, 1H), 3,68-3,55 (кв, 7H), 3,38 (с, 3H), 3,17 (ш. с, 4H), 3,10-2,88 (м, 3H), 2,30 (д, 1H), 1,95 (кв, 1H), 1,34-1,28 (м, 2H), 1,20-1,12 (м, 2H).

Приклад 63

(1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)-(3-[3-(1-метоксициклопропіл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-5-[4-(2,2,2-трифторетил)феніл]піперидин-1-іл)метанон [енантіомерно чистий цис-ізомер]



В результаті розділення енантіомерів із 31,2 мг рацемату з прикладу 61 за методом 11D одержують 12,0 мг сполуки із заголовку прикладу 62 (енантіомер 1) та 12,0 мг сполуки із заголовку прикладу 63 (енантіомер 2).

PX-МС (метод 2B): $\chi_y = 1,26$ хв.; МС (ESI-поз): $m/z=543$ $[M+H]^+$;

ВЕРХ (метод 11E): $\chi_y = 29,2$ хв., >99,0 % е.н.;

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ = 7,37-7,29 (м, 4H), 4,02 (д, 1H), 3,68-3,55 (кв, 7H), 3,38 (с, 3H), 3,17 (ш. с, 4H), 3,10-2,88 (м, 3H), 2,30 (д, 1H), 1,95 (кв, 1H), 1,34-1,28 (м, 2H), 1,20-1,12 (м, 2H).

В) Оцінка фізіологічної ефективності
5 Скорочення:

BSA	бичачий сироватковий альбумін
DMEM	Dulbecco's Modified Eagle Medium - модифіковане Дульбекко середовище
EGTA	етиленгліколь-гліколь-біс-(2-аміноетил)-N, N,N',N'-тетраацетат
FCS	фетальна теляча сироватка
HEPES	4-(2-гідроксиетил)-1-піперазинетансульфонова кислота
[³ H]haTRAP	мічений тритієм пептид, який активує рецептор тромбіну
PRP	збагачена тромбоцитами плазма

Придатність відповідних винаходу сполук для лікування тромбоемболічних захворювань можна продемонструвати за допомогою наведених нижче досліджень:

10 1.) Дослідження in vitro

1.а) Клітинне функціональне дослідження in vitro

Ідентифікацію антагоністів рецептора 1 людини, що активується протеазами (Protease Aktivierten Rezeptor 1, PAR-1), а також кількісне вираження ефективності описаних тут речовин здійснюють за допомогою лінії рекомбінантних клітин. Використовувана клітина походить від ембріональної ниркової клітини людини (HEK293; ATCC: American Type Culture Collection (американська колекція типових культур), Manassas, VA 20108, США). Досліджувана лінія клітин експресує в основному модифіковану форму кальцій-чутливого фотопротеїну екворину, який після відновлення кофактором коелентеразином при підвищенні концентрації вільного кальцію у внутрішньому мітохондріальному просторі випромінює світло (Rizzuto R, Simpson AW, Brini M, Pozzan T.; Nature 1992, 358, 325-327). Додатково клітина стабільно експресує ендogenous рецептор PAR-1 людини, а також ендogenous пуриновий рецептор P2Y2. Одержана досліджувана PAR-1-клітина реагує на стимуляцію ендogenous рецептора PAR-1 або P2Y2, при цьому відбувається внутрішньоклітинне вивільнення іонів кальцію, яке можна кількісно оцінити на основі люмінесценції екворину за допомогою придатного люмінометра (Milligan G, Marshall F, Rees S, Trends in Pharmacological Sciences 1996, 17, 235-237).

З метою дослідження специфічності речовин порівнюють їх дію після активації ендogenous рецептора PAR-1 з дією після активації ендogenous пуринового рецептора P2Y2, який використовує такий самий внутрішньоклітинний шлях сигналу.

Хід дослідження: клітини за 2 днів (48 годин) до дослідження піпеткою поміщають у живильне середовище (DMEM F12, із додаванням 10 % FCS, 2 мМ глютаміну, 20 мМ HEPES, 1,4 мМ пірувату, 0,1 мг/мл гентаміцину, 0,15 % бікарбонату натрію; BioWhittaker кат. № BE04-687Q; B-4800 Verviers, Бельгія) на мікротитрувальні планшети, що мають 384 комірки, та тримають у інкубаторі для клітин (вологість 96 %, 5 % об./об. CO₂, 37°C). У день дослідження живильне середовище замінюють матричним розчином (у мМ: 140 хлориду натрію, 5 хлориду калію, 1 хлориду магнію, 2 хлориду кальцію, 20 глюкози, 20 HEPES), що додатково містить кофактор коелентеразин (25 мМ) і глютамон (4 мМ), та після цього мікротитрувальний планшет інкубують протягом наступних 3-4 годин. Потім досліджувані речовини піпеткою поміщають на мікротитрувальний планшет та через 5 хвилин після перенесення досліджуваних речовин у комірки мікротитрувального планшету цей планшет поміщають у люменометр, додають агоніст PAR-1 у концентрації, що відповідає EC₅₀, та відразу вимірюють одержаний світловий сигнал у люмінометрі. Щоб відрізнити антагоністичну дію речовини від токсичної дії безпосередньо після цього ендogenous пуриновий рецептор активують агоністом (АТР, кінцева концентрація 10 мМ) та вимірюють одержаний світловий сигнал. Результати наведені нижче в таблиці А:

Таблиця А:

Приклад №	IC ₅₀ [нМ]
1	43
8	33
10	8,0
15	5,1
20	23

Продовження таблиці А:

31	32
52	4,7
54	4,3
61	15,7

1.b) Дослідження зв'язування рецептора PAR-1

Мембрани тромбоцитів при кімнатній температурі протягом 80 хвилин інкубують разом з 12 нМ $[^3H]haTRAP$ і досліджуваною речовиною у різних концентраціях у буферному розчині (50 мМ трис рН 7,5, 10 мМ хлориду магнію, 1 мМ EGTA, 0,1 % BSA). Потім суміш переносять на фільтрувальну пластину та двічі промивають буферним розчином. Після додавання сцинтиляційної рідини вимірюють радіоактивність на фільтрі у лічильнику бета-частинок.

1.c) Накопичення тромбоцитів у плазмі

Для визначення накопичення тромбоцитів використовують кров здорових пробандів обох статей, які протягом останніх десяти днів не одержували ніяке медикаментозне лікування, яке б впливало на процес накопичення тромбоцитів. Кров збирають у системи для забору крові Monovetten (Sarstedt, Nümbrecht, Німеччина), які як антикоагулянт містять цитрат натрію 3,8 % (1 частина цитрату + 9 частин крові). Для одержання збагаченої тромбоцитами плазми суміш цитрат-цільна кров протягом 20 хвилин центрифугують при 140g.

Для вимірювання накопичення аліквоту збагаченої тромбоцитами плазми протягом 10 хвилин інкубують при 37 °C із висхідними концентраціями досліджуваної речовини. Після цього у агрегометрі ініціюють накопичення шляхом додавання агоніста рецептора тромбіну (TRAP6, SFLLRN) та визначають його турбідиметричним методом за Борном (Born, G.V.R., Cross M.J., The Aggregation of Blood Platelets; J. Physiol. 1963, 168, 178-195) при 37 °C. Концентрацію SFLLRN, при якій спостерігається максимальне накопичення, визначають необов'язково відповідно для кожного пробанда.

Для підрахування інгібіторної дії визначають максимальне збільшення пропускання світла (амплітуда кривої накопичення в %) протягом 5 хвилин після додавання агоніста в присутності та за відсутності досліджуваної речовини та підраховують інгібування. За допомогою кривої інгібування визначають концентрацію, яка інгібує накопичення до 50 %. Результати наведені нижче в таблиці В:

Таблиця В:

Приклад №	IC ₅₀ [нМ]
8	0,29
10	0,49
13	0,17
52	0,58

1.d) Накопичення тромбоцитів у буферному розчині

Для визначення накопичення тромбоцитів використовують кров здорових пробандів обох статей, які протягом останніх десяти днів не одержували ніяке медикаментозне лікування, яке б впливало на процес накопичення тромбоцитів. Кров збирають у системи для забору крові Monovetten (Sarstedt, Nümbrecht, Німеччина), які як антикоагулянт містять цитрат натрію 3,8 % (1 частина цитрату + 9 частин крові). Для одержання збагаченої тромбоцитами плазми суміш цитрат-цільна кров протягом 20 хвилин центрифугують при 140g. До PRP додають четверту частину об'єму ACD-буферного розчину (44,8 мМ цитрату натрію, 20,9 мМ лимонної кислоти, 74,1 мМ глюкози та 4 мМ хлориду калію) та протягом 10 хвилин центрифугують при 1000g. Центрифугат тромбоцитів ресуспендують з буферним розчином для промивання та протягом 10 хвилин центрифугують при 1000g. Тромбоцити ресуспендують у інкубаційному буферному розчині та встановлюють концентрацію 200000 клітин/мкл. Перед початком дослідження додають хлорид кальцію та хлорид магнію, кінцева концентрація становить відповідно 2 мМ (вихідний розчин 2М, розрідження 1:1000). Особливість: при індукованому ADP накопиченні додають лише хлорид кальцію. При цьому можуть бути використані такі агоністи: TRAP6-трифторацетат, колаген, α -тромбін людини і U-46619. Концентрація агоніста визначається для кожного пробанда.

Здійснення дослідження: використовують мікротитрувальні планшети, що мають 96 комірок.

Досліджувану речовину розріджують в ДМСО та у кожную комірку додають по 2 мкл. Додають 178 мкл суспензії тромбоцитів та протягом 10 хвилин інкубують при кімнатній температурі. Потім додають 20 мкл агоністу та відразу починають вимірювання у пристрої Spectramax, OD 405 нм. Кінетику визначають в 11 вимірюваннях кожную 1 хвилину. Між вимірюваннями струшують протягом 55 секунд.

1.е) Накопичення тромбоцитів у збідненій фібриногенем плазмі

Для визначення накопичення тромбоцитів використовують кров здорових пробандів обох статей, які протягом останніх десяти днів не одержували ніяке медикаментозне лікування, яке б впливало на процес накопичення тромбоцитів. Кров збирають у системи для забору крові Monovetten (Sarstedt, Nümbrecht, Німеччина), які як антикоагулянт містять цитрат натрію 3,8 % (1 частина цитрату + 9 частин крові).

Одержання збідненої фібриногенем плазми: для одержання збідненої тромбоцитами плазми суміш цитрат-цільна кров протягом 20 хвилин центрифугують при 140g. До збідненої тромбоцитами плазми у співвідношенні 1:25 додають рептилазу (Roche Diagnostic, Німеччина) та обережно інвертують. Інкубують протягом 10 хвилин при 37 °C на водяній бані та відразу після цього протягом 10 хвилин на льоду. Суміш плазма-рептилаза центрифугують протягом 15 хвилин при 1300g та одержують надлишок (збіднену фібриногенем плазму).

Виділення тромбоцитів: Для одержання збагаченої тромбоцитами плазми суміш цитрат-цільна кров протягом 20 хвилин центрифугують при 140g. До PRP додають четверту частину об'єму ACD-буферного розчину (44,8 мМ цитрату натрію, 20,9 мМ лимонної кислоти, 74,1 мМ глюкози та 4 мМ хлориду калію) та протягом 10 хвилин центрифугують при 1300g. Центрифугат тромбоцитів ресуспендують з буферним розчином для промивання та протягом 10 хвилин центрифугують при 1300g. Тромбоцити ресуспендують у інкубаційному буферному розчині та встановлюють концентрацію 400000 клітин/мкл і додають розчин хлориду кальцію, причому кінцева концентрація становить 5 мМ (розрідження 1/200).

Для вимірювання накопичення аліквоту (98 мкл збідненої фібриногенем плазми і 80 мкл суспензії тромбоцитів) протягом 10 хвилин інкубують при кімнатній температурі із висхідними концентраціями досліджуваної речовини. Після цього у агрегометрі ініціюють накопичення шляхом додавання α -тромбіну людини та визначають його турбідиметричним методом за Борном (Born, G.V.R., Cross M.J., The Aggregation of Blood Platelets; J. Physiol. 1963, 168, 178-195) при 37 °C. Концентрацію α -тромбіну, при якій спостерігається максимальне накопичення, визначають відповідно для кожного пробанда індивідуально.

Для підрахування інгібіторної дії визначають максимальне збільшення пропускання світла (амплітуда кривої накопичення в %) протягом 5 хвилин після додавання агоніста в присутності та за відсутності досліджуваної речовини та підраховують інгібування. За допомогою кривої інгібування визначають концентрацію, яка інгібує накопичення до 50 %.

1.f) Стимуляція промитих тромбоцитів та аналіз методом проточної цитометрії

Виділення промитих тромбоцитів: у добровільних донорів венепункцію беруть цільну кров та поміщають її у системи для забору крові Monovetten (Sarstedt, Nümbrecht, Німеччина), які як антикоагулянт містять цитрат натрію (1 частина цитрату натрію 3,8 % + 9 частин цільної крові). Системи центрифугують при 900 об./хв. і 4 °C протягом 20 хвилин (Heraeus Instruments, Німеччина; Megafuge 1.0RS). Збагачену тромбоцитами плазму обережно відділяють та поміщають у 50 мл трубку Falcon. Потім до плазми додають буферний розчин ACD (44 мМ цитрату натрію, 20,9 мМ лимонної кислоти, 74,1 мМ глюкози). Об'єм буферного розчину ACD відповідає четвертій частині об'єму плазми. Тромбоцити осаджують шляхом центрифугування протягом 10 хвилин при 2500 об./хв. і 4 °C. Потім надлишок обережно декантують та викидають. Осаджені тромбоцити спочатку обережно ресуспендують з 1 мл буферного розчину для промивання (113 мМ хлориду натрію, 4 мМ гідрофосфату динатрію, 24 мМ дигідрофосфату натрію, 4 мМ хлориду калію, 0,2 мМ етиленгліколь-біс-(2-аміноетил)-N, N,N'-тетраоцтової кислоти, 0,1 % глюкози) та після цього додають буферний розчин для промивання до об'єму, що відповідає об'єму кількості плазми. Вдруге здійснюють промивання. Після повторного осадження тромбоцитів шляхом центрифугування протягом 10 хвилин при 2500 об./хв. і 4 °C їх обережно ресуспендують в 1 мл буферного розчину для інкубування (134 мМ хлориду натрію, 12 мМ гідрокарбонату натрію, 2,9 мМ хлориду калію, 0,34 мМ дигідрофосфату натрію, 5 мМ HEPES, 5 мМ глюкози, 2 мМ хлориду кальцію та 2 мМ хлориду магнію) та за допомогою цього буферного розчину для інкубування доводять до концентрації 300 000 тромбоцитів на мкл. Забарвлення та стимулювання тромбоцитів людини α -тромбіном людини в присутності або за відсутності антагоністів PAR-1: суспензію тромбоцитів попередньо інкубують протягом 10 хвилин при 37 °C разом з досліджуваною речовиною або відповідним розчинником (Eppendorf, Німеччина; Thermomixer Comfort). Шляхом додавання агоніста (0,5 мкМ або відповідно 1 мкМ α -

тромбіну; Kordia, Нідерланди, 3281 NIH одиниць/мг; або 30 мкг/мл пептиду, який активує рецептор тромбіну (TRAP6); Bachem, Швейцарія) при 37 °C та при струшування зі швидкістю 500 об./хв. ініціюють активацію тромбоцитів. В 0, 1, 2,5, 5, 10 і 15 хвилин беруть відповідно аліквоту 50 мкл та поміщають в 1 мл концентрованого розчину CellFix™ (Becton Dickinson Immunocytometry Systems, США). Для фіксування клітин їх інкубують протягом 30 хвилин при 4 °C у темряві. Тромбоцити осаджують шляхом центрифугування протягом 10 хвилин при 600g та 4 °C. Надлишок викидають, а тромбоцити ресуспендують у 400 мкл CellWash™ (Becton Dickinson Immunocytometry Systems, США). Аліквоту 100 мкл поміщають у нову FACS-трубку. До 1 мкл антитіла, що ідентифікує тромбоцити, та 1 мкл антитіла, що виявляє стан активації, додають CellWash™ до об'єму 100 мкл. Потім цей розчин антитіл додають до суспензії тромбоцитів та протягом 20 хвилин при 4 °C інкубують у темряві. Відразу після забарвлення об'єм суміші збільшують шляхом додавання ще 400 мкл CellWash™.

Для ідентифікації тромбоцитів використовують флуоресцеїн-ізотіоціанат-спряжене антитіло, направлене проти глікопротеїну IIb людини (CD41) (Immunotech Coulter, Франція; кат. № 0649). За допомогою фікоеритрин-спряженого антитіла, направленого проти глікопротеїну Р-селектину людини (Immunotech Coulter, Франція; кат. № 1759), можна визначити стан активації тромбоцитів. Р-селектин (CD62P) локалізований у α -гранулах тромбоцитів у стані спокою. Однак після стимуляції in-vitro або in-vivo він переміщується у зовнішню клітинну мембрану.

Проточна цитометрія та оцінка даних: зразки поміщають у пристрій FACSCalibur™ (Flow Cytometry System (система проточної цитометрії) фірми Becton Dickinson Immunocytometry Systems, США), оцінюють за допомогою програмного забезпечення CellQuest, версія 3,3 (Becton Dickinson Immunocytometry Systems, США) та результати представляють графічно. Показник активації тромбоцитів виражають через кількість CD62P-позитивних тромбоцитів у % (CD41-позитивні події). Для кожного зразка нараховують 10 000 CD41-позитивних подій.

Інгібіторну дію досліджуваних речовин підраховують на основі зменшення активації тромбоцитів, що відносить до активації агоністом.

1.g) Вимірювання накопичення тромбоцитів за допомогою проточної камери з паралельними пластинами

Для визначення активації тромбоцитів використовують кров здорових пробандів обох статей, які протягом останніх десяти днів не одержували ніяке медикаментозне лікування, яке б впливало на процес накопичення тромбоцитів. Кров збирають у системи для забору крові Monovetten (Sarstedt, Nümbrecht, Німеччина), які як антикоагулянт містять цитрат натрію 3,8 % (1 частина цитрату + 9 частин крові). Для одержання збагаченої тромбоцитами плазми суміш цитрат-цільна кров центрифугують при 140g протягом 20 хвилин. До PRP додають четверту частину об'єму буферного розчину ACD (44,8 мМ цитрату натрію, 20,9 мМ лимонної кислоти, 74,1 мМ глюкози та 4 мМ хлориду калію) та протягом 10 хвилин центрифугують при 1000g. Центрифугат тромбоцитів ресуспендують з буферним розчином для промивання та протягом 10 хвилин центрифугують при 1000g. Для перфузійного дослідження одержують суміш 40 % еритроцитів і 60 % промитих тромбоцитів (200 000/мкл) та суспендують в HEPES-буферному розчині. Вимірювання накопичення тромбоцитів в умовах потоку здійснюють за допомогою проточної камери з паралельними пластинами (B. Nieswandt et al., EMBO J. 2001, 20, 2120-2130; C. Weeterings, Arterioscler Thromb. Vasc. Biol. 2006, 26, 670-675; JJ Sixma, Thromb. Res. 1998, 92, 43-46). Носії скляних об'єктів протягом ночі при 4 °C зволожують 100 мкл розчину α -тромбіну людини (розчиненому у трис-буфері) (α -тромбін у різних концентраціях, наприклад, від 10 до 50 мкг/мл) та після цього блокують за допомогою 2 % BSA.

Відновлену кров протягом 5 хвилин при постійній швидкості потоку пропускають через зволожені тромбіном носії скляних об'єктів (наприклад, швидкість зсуву 300/сек.) та спостерігають за допомогою мікроскопу з відеосистемою і дані реєструють. Інгібіторну дію досліджуваних речовин визначають морфометрично на основі зменшення накопичення тромбоцитів. Альтернативно інгібування активації тромбоцитів можна визначати проточною цитометрією, наприклад, через експресію р-селектину (CD62p), (див. метод 1.f).

1.h) Вимірювання накопичення та активації тромбоцитів за допомогою проточної камери з паралельними пластинами (антикоагульована кров, колаген)

Для визначення активації тромбоцитів в умовах потоку використовують кров здорових пробандів обох статей, які протягом останніх десяти днів не одержували ніяке медикаментозне лікування, яке б впливало на процес накопичення тромбоцитів. Кров збирають у системи для забору крові Monovetten (Sarstedt, Nümbrecht, Німеччина), які як антикоагулянт містять цитрат натрію 3,8 % (1 частина цитрату + 9 частин крові).

Вимірювання активації тромбоцитів здійснюють за допомогою проточної камери з паралельними пластинами (B. Nieswandt et al., EMBO J. 2001, 20, 2120-2130; C. Weeterings,

Arterioscler Thromb. Vasc. Biol. 2006, 26, 670-675; JJ Sixma, Thromb. Res. 1998, 92, 43-46). Носії скляних об'єктів протягом ночі при 4 °C зволожують 20 мкл суспензії колагену (колагеновий реагент Norm, Nyscomed) (колаген тип I у різних концентраціях, наприклад, 1-10 мкг/носій об'єкта) та після цього блокують за допомогою 2 % BSA.

5 До суміші цитрат-цільна кров для запобігання утворенню фібринових згустків додають Refabloc FG (Pentapharm, кінцева концентрація 3 мМ) та шляхом додавання розчину CaCl_2 (кінцева концентрація Ca^{++} 5 мМ) протягом 5 хвилин при постійній швидкості потоку пропускають через покриті колагеном носії скляних об'єктів (наприклад, швидкість зсуву 1000/сек.) та спостерігають за допомогою мікроскопу з відеосистемою і дані реєструють.

10 Інгібіторну дію досліджуваних речовин визначають морфометрично на основі зменшення накопичення тромбоцитів. Альтернативно інгібування активації тромбоцитів можна визначати проточною цитометрією, наприклад, через експресію р-селектину (CD62p), (див. метод 1.f).

1.i) Вимірювання накопичення та активації тромбоцитів за допомогою проточної камери з паралельними пластинами (неантикоагульована кров, колаген)

15 Для визначення активації тромбоцитів в умовах потоку використовують кров здорових пробандів обох статей, які протягом останніх десяти днів не одержували ніяке медикаментозне лікування, яке б впливало на процес накопичення тромбоцитів. Кров збирають у системи для забору крові Monovetten (Sarstedt, Nümbrecht, Німеччина), які не містять антикоагулянт, та відразу ж для запобігання утворенню фібринових згустків додають Refabloc FG (Pentapharm, кінцева концентрація 3 мМ). До розчинених в ДМСО досліджуваних речовин безпосередньо після цього додають Refabloc FG та без подальшого інкубування поміщають у проточну камеру з паралельними пластинами. Вимірювання активації тромбоцитів здійснюють у покритій колагеном проточній камері з паралельними пластинами морфометричним або проточно-цитометричним методом, як описано у методі 1.h).

20

25 2.) Дослідження ex vivo

2.a) Накопичення тромбоцитів (примати, морські свинки)

Морським свинкам або приматам у неприспаному або приспаному стані вводять досліджувані речовини у відповідній препаративній формі перорально, внутрішньовенно або внутрішньобрюшинно. Як контрольну групу використовують інших морських свинок або приматів, яким ідентичним способом вводять відповідну лікарську основу. Через певний проміжок часу залежно від виду введення речовини у тварин під наркозом беруть кров за допомогою пункції серця або аорти. Кров збирають у системи для забору крові Monovetten (Sarstedt, Nümbrecht, Німеччина), які як антикоагулянт містять цитрат натрію 3,8 % (1 частина цитрату + 9 частин крові). Для одержання збагаченої тромбоцитами плазми суміш цитрат-цільна кров центрифугують при 140g протягом 20 хвилин.

30

Накопичення ініціюють шляхом додавання агоніста рецептора тромбіну (TRAP6, SFLLRN, 50 мкг/мл; концентрацію визначають у кожному дослідженні окремо залежно від виду тварини) у агрегометрі та визначають його турбідиметричним методом за Борном (Born, G.V.R., Cross M.J., The Aggregation of Blood Platelets; J. Physiol. 1963, 168, 178-195) при 37 °C.

40 Для вимірювання накопичення визначають максимальне збільшення пропускання світла (амплітуда кривої накопичення в %) протягом 5 хвилин після додавання агоніста. Інгібіторну дію введених досліджуваних речовин в організмі тварин підраховують на основі зменшення накопичення, у перерахунок на середнє значення для тварин контрольної групи.

Додатково до вимірювання накопичення можна визначати інгібування активації тромбоцитів проточною цитометрією, наприклад, через експресію р-селектину (CD62p), (див. метод 1.f).

45

2.b) Вимірювання накопичення та активації тромбоцитів за допомогою проточної камери з паралельними пластинами (примати)

Приматам у неприспаному або приспаному стані вводять досліджувані речовини у відповідній препаративній формі перорально, внутрішньовенно або внутрішньобрюшинно. Як контрольну групу використовують інших тварин, яким ідентичним способом вводять відповідну лікарську основу. Через певний проміжок часу залежно від виду введення речовини у тварин венепункцією беруть кров. Кров збирають у системи для забору крові Monovetten (Sarstedt, Nümbrecht, Німеччина), які як антикоагулянт містять цитрат натрію 3,8 % (1 частина цитрату + 9 частин крові). Альтернативно можна брати неантикоагульовану кров за допомогою Neutralmonovetten (Sarstedt). В обох випадках до крові для запобігання утворенню фібринових згустків додають Refabloc FG (Pentapharm, кінцева концентрація 3 мМ).

50

Суміш цитрат-цільна кров перед вимірюванням рекальцифікують шляхом додавання розчину CaCl_2 (кінцева концентрація Ca^{++} 5 мМ). Неантикоагульовану кров безпосередньо перед вимірюванням поміщають у проточну камеру з паралельними пластинами. Вимірювання активації тромбоцитів здійснюють у покритій колагеном проточній камері з паралельними

55

60

пластинами морфометричним або проточно-цитометричним методом, як описано у методі 1.h).

3.) Дослідження *in vivo*

3.a) Модель тромбозу

Відповідні винаходи сполуки можуть бути досліджені у моделях тромбозу з використанням придатних видів тварин, в яких індуковане тромбінном накопичення тромбоцитів опосередковується рецептором PAR-1. Придатними видами тварин є морські свинки та зокрема примати (див.: Lindahl, A.K., Scarborough, R.M., Naughton, M.A., Harker, L.A., Hanson, S.R., Thromb Haemost 1993, 69, 1196; Cook JJ, Sitko GR, Bednar B, Condra C, Mellott MJ, Feng D-M, Nutt RF, Shager JA, Gould RJ, Connolly TM, Circulation 1995, 91, 2961-2971; Kogushi M, Kobayashi H, Matsuoka T, Suzuki S, Kawahara T, Kajiwara A, Hishinuma I, Circulation 2003, 108 Suppl. 17, IV-280; Derian CK, Damiano BP, Addo MF, Darrow AL, D'Andrea MR, Nedelman M, Zhang H-C, Maryanoff BE, Andrade-Gordon P, J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003, 304, 855-861). Альтернативно можуть бути використані морські свинки, попередньо оброблені інгібіторами PAR-3 та/або PAR-4 (Leger AJ et al., Circulation 2006, 113, 1244-1254), або трансгенні оброблені PAR-3- та/або PAR-4 морські свинки.

3.b) Порушення згортання та дисфункція органів при дисемінованій внутрішньосудинній коагулопатії (ДВК)

Відповідні винаходи сполуки можуть бути досліджені у моделях ДВК та/або сепсису з використанням придатних видів тварин. Придатними видами тварин є морські свинки та зокрема примати, при дослідженні опосередкованих ендотелієм ефектів використовують також мишей і щурів (див.: Kogushi M, Kobayashi H, Matsuoka T, Suzuki S, Kawahara T, Kajiwara A, Hishinuma I, Circulation 2003, 108 Suppl. 17, IV-280; Derian CK, Damiano BP, Addo MF, Darrow AL, D'Andrea MR, Nedelman M, Zhang H-C, Maryanoff BE, Andrade-Gordon P, J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003, 304, 855-861; Kaneider NC et al., Nat Immunol, 2007, 8, 1303-12; Camerer E et al., Blood, 2006, 107, 3912-21; Riewald M et al., J Biol Chem, 2005, 280, 19808-14.). Альтернативно можуть бути використані морські свинки, попередньо оброблені інгібіторами PAR-3 та/або PAR-4 (Leger AJ et al., Circulation 2006, 113, 1244-1254), або трансгенні оброблені PAR-3- та/або PAR-4 морські свинки.

3.b.1) Комплекси тромбін-антитромбін

Комплекси тромбін-антитромбін (які надалі називають „ТАТ”) є показником ендогенно утвореного тромбіну в результаті активації згортання. ТАТ визначають імуноферментним аналізом ELISA (Enzygnost TAT micro, Dade-Behring). Із цитратної крові шляхом центрифугування одержують плазму. До 50 мкл плазми додають 50 мкл буферного розчину зразків ТАТ, струшують протягом нетривалого часу та інкубують протягом 15 хвилин при кімнатній температурі. Зразки відсмоктують, а комірки тричі промивають буферним розчином для промивання (300 мкл/комірка). Планшет між промиваннями витрушують. Додають розчин кон'югату (100 мкл) та інкубують протягом 15 хвилин при кімнатній температурі. Зразки відсмоктують, а комірки тричі промивають буферним розчином для промивання (300 мкл/комірка). Після цього додають хромогенний субстрат (100 мкл/комірка), протягом 30 хвилин інкубують у темряві при кімнатній температурі, додають стоп-розчин (100 мкл/комірка) та оцінюють утворення кольору при 492 нм (Saphire Plate reader).

3.b.2) Показники дисфункції органів

Визначають різні показники, на основі яких можна зробити висновки про обмеження функцій різних внутрішніх органів внаслідок введення LPS та оцінити терапевтичний ефект досліджуваних речовин. Цитратну кров або відповідно літій-гепарин-кров центрифугують та визначають параметри із плазми. Зазвичай одержують такі параметри: креатинін, карбамід, аспартат-аміотрансфераза (АСТ), аланін-аміотрансфераза (АЛТ), загальний білірубін, лактатдегідрогеназа (ЛДГ), загальний білок, загальний альбумін та фібриноген. Показники дозволяють оцінити роботу нирок, печінки, кровообіг та стан судин.

3.b.3) Показники запалення

Показники запальної реакції, викликані ендотоксином, можуть бути виявлені на основі збільшення кількості медіаторів запалення у плазмі, наприклад, інтерлейкінів (1, 6, 8 і 10), фактор некрозу пухлини-альфа або моноцитарний хемоаттрактант протеїн-1. З цією метою може бути використаний імуноферментний аналіз ELISA або система Luminox.

3.c) Протипухлинна дія

Відповідні винаходи сполуки можуть бути досліджені у моделях з огляду на їх вплив на рак, наприклад, модель раку грудної залози людини на імунодефіцитних мишах (див.: S. Even-Ram et. al., Nature Medicine, 1988, 4, 909-914).

3.d) Антиангіогенетична дія

Відповідні винаходи сполуки можуть бути досліджені у моделях *in vitro* та *in vivo* з огляду на

їх вплив на ангиогенез (див.: Caunt et al., *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2003, 10, 2097-2102; Haralaboropoulos et al., *Am J Physiol*, 1997, C239-C245; Tsopanoglou et al., *JBC*, 1999, 274, 23969–23976; Zania et al., *JPET*, 2006, 318, 246–254).

3.e) Дія, що модулює кров'яний тиск і частоту серцевих скорочень

Відповідні винаходи сполуки можуть бути досліджені у моделях *in vivo* з огляду на їх вплив на артеріальний тиск і частоту серцевих скорочень. З цією метою щурам (наприклад, Wistar) імплантують придатні радіотелеметричні пристрої, при цьому використовують електронну систему збору і накопичення даних (Data Sciences, MN, США), що складається із придатної до імплантації на тривалий час системи перетворювач/передатчик, зв'язаної із наповненим рідиною катетером. Передатчик імплантують у черевну порожнину, а сенсор-катетер розміщують у низхідній аорті. Відповідні винаходи сполуки можуть бути введені (наприклад, перорально або внутрішньовенно). Перед обробкою вимірюють середній артеріальний тиск і частоту серцевих скорочень необроблених і оброблених тварин та виявляють, що ці показники знаходяться у діапазоні прибіл. від 131 до 142 мм рт. ст. і від 279 до 321 ударів/хв... Пептид, що активує PAR-1 (SFLLRN; наприклад, дозування від 0,1 до 5 мг/кг), вводять внутрішньовенно. Артеріальний тиск і частоту серцевих скорочень вимірюють через різні інтервали і проміжки часу при введенні пептиду, що активує PAR-1, та без нього, а також при введенні однієї зі сполук згідно з винаходом та без неї (див.: Cicala C et al., *The FASEB Journal*, 2001, 15, 1433-5; Stasch JP et al., *British Journal of Pharmacology* 2002, 135, 344-355).

3.f) Модель тромбозу

Ще одне дослідження тромбозу *in vivo*, придатне для визначення ефективності сполук даного винаходу, описане в Tucker EI, Marzec UM, White TC, Hurst S, Rugonyi S, McCarty OJT, Gailani D, Gruber A, Hanson SR: Prevention of vascular graft occlusion and thrombus-associated thrombin generation by inhibition of factor XI. *Blood* 2009, 113, 936-944.

4.) Визначення розчинності

Одержання вихідного розчину:

Щонайменше 1,5 мг досліджуваної речовини точно зважують у Wide Mouth 10 мм Screw V-Vial (фірми Glastechnik Gräfenroda GmbH, катал.-№ 8004-WM-H/V15μ) за допомогою придатного ковпачка та перегородки, додають ДМСО до концентрації 50 мг/мл та протягом 30 хвилин струшують на Вортекс шейкері.

Одержання калібрувального розчину:

Необхідні стадії піпетування здійснюють у 1,2 мл 96er Deep Well Plate (DWP) за допомогою робота Liquid-Handling-Roboter. Як розчинник використовують суміш ацетонітрил/вода 8:2.

Одержання вихідного розчину для калібрувального розчину (основний розчин): до 10 мкл вихідного розчину додають 833 мкл суміші розчинників (концентрація = 600 мкг/мл) та гомогенізують. У окремих DWP кожну досліджувану речовину розріджують 1:100 та знову гомогенізують.

Розчин для калібрування 5 (600 нг/мл): до 30 мкл основного розчину додають 270 мкл суміші розчинників та гомогенізують.

Розчин для калібрування 4 (60 нг/мл): до 30 мкл розчину для калібрування 5 додають 270 мкл суміші розчинників та гомогенізують.

Розчин для калібрування 3 (12 нг/мл): до 100 мкл розчину для калібрування 4 додають 400 мкл суміші розчинників та гомогенізують.

Розчин для калібрування 2 (1,2 нг/мл): до 30 мкл розчину для калібрування 3 додають 270 мкл суміші розчинників та гомогенізують.

Розчин для калібрування 1 (0,6 нг/мл): до 150 мкл розчину для калібрування 2 додають 150 мкл суміші розчинників та гомогенізують.

Одержання розчинів проб:

Необхідні стадії піпетування здійснюють у 1,2 мл 96er Deep Well Plate (DWP) за допомогою робота Liquid-Handling-Roboter. До 10,1 мкл основного розчину додають 1000 мкл PBS-буферу при значенні pH 6,5. (PBS-буфер значення pH 6,5: 61,86 г хлориду натрію, 39,54 г дигідрофосфату натрію та 83,35 г 1 N розчину їдкого натру зважують у 1 л мірній колбі, наповнюють водою та перемішують приблизно протягом 1 години. 500 мл цього розчину поміщають у 5 л мірну колбу та наповнюють водою. За допомогою 1 N розчину їдкого натру встановлюють значення pH 6,5.)

Виконання:

Необхідні стадії піпетування здійснюють у 1,2 мл 96er DWP за допомогою робота Liquid-Handling-Roboter. Одержані таким чином розчини проб протягом 24 годин при 1400 об./хв. струшують за допомогою струшувача, в якому можна підтримувати постійну температуру, при 20 °C. З цих розчинів беруть відповідно 180 мкл та поміщають у центрифугу Beckman

Polyallomer Centrifuge Tubes. Ці розчини протягом 1 години центрифугують при прибл. 223 000 x g. З кожного розчину проб беруть 100 мкл надлишку та розріджують 1:10 і 1:1000 PBS-буфером 6,5.

Аналіз:

- 5 Проби аналізують ВЕРХ/МС-МС. Калібрувальну криву досліджуваної сполуки будують за п'ятьма точками. Розчинність виражають в мг/л. Послідовність аналізу: 1) чисто (суміш розчинників); 2) калібрувальний розчин 0,6 нг/мл; 3) калібрувальний розчин 1,2 нг/мл; 4) калібрувальний розчин 12 нг/мл; 5) калібрувальний розчин 60 нг/мл; 6) калібрувальний розчин 600 нг/мл; 7) чисто (суміш розчинників); 8) розчин проб 1:1000; 9) розчин проб 1:10.

10 Метод ВЕРХ/МС-МС

- 10 ВЕРХ: Agilent 1100, чотириохканальний насос (G1311A), автосамплер CTC HTS PAL, дегазатор (G1322A) та термостат колонок (G1316A); колонка: Oasis HLB 20 мм x 2,1 мм, 25 мк; температура: 40 °C; елюент А: вода + 0,5 мл мурашиної кислоти/л; елюент В: ацетонітрил + 0,5 мл мурашиної кислоти/л; швидкість потоку: 2,5 мл/хв.; час зупинки 1,5 хв.; градієнт: 0 хв. 95 % А, 5 % В; градієнт: 0-0,5 хв. 5 % А, 95 % В; 0,5-0,84 хв. 5 % А, 95 % В; градієнт: 0,84-0,85 хв. 95 % А, 5 % В; 0,85-1,5 хв. 95 % А, 5 % В.

МС/МС: WATERS Quattro Micro Tandem MS/MS; Z-Spray API-Interface; ВЕРХ-МС із розподіленням вхідного потоку 1:20; вимірювання в режимі ESI.

5.) Визначення коефіцієнту очищення *in vitro* за допомогою гепатоцитів

- 20 Речовини інкубують разом зі свіжими первинними гепатоцитами загальним об'ємом 1,5 мл при 37 °C за допомогою модифікованого робота Janus® (Perkin Elmer) при струшуванні. Суміші інкубованих речовин містять зазвичай 1 млн. клітин печінки / мл, прибл. 1 мкМ субстрату і 0,05 М калій-фосфатного буферного розчину (pH=7,4). Кінцева концентрація ацетонітрилу у суміші для інкубації становить < 1 %.

- 25 Через 2, 10, 20, 30, 50, 70 і 90 хвилин із суміші інкубованих речовин беруть аліквоту 125 мкл та поміщають на фільтрувальні планшети, що містять 96 комірок (0,45 мкм слабо зв'язаний гідрофільний ПТФЕ; Millipore: MultiScreen Solvintert). Вони містять відповідно 250 мкл ацетонітрилу, необхідних для зупинки реакції. Після центрифугування фільтрати аналізують МС/МС (зазвичай API 3000).

- 30 Коефіцієнти очищення *in vitro* визначають на основі періоду напіврозпаду речовини, при цьому використовують таке рівняння:

$CL'_{\text{внутр.}} [\text{мл}/(\text{хв.} \cdot \text{кг})] = (0,693 / \text{in vitro } t_{1/2} [\text{хв.}]) \cdot (\text{вага печінки} [\text{г печінки}/\text{кг ваги тіла}] \cdot (\text{кількість клітин} [1,1 \cdot 10^8] / \text{вага печінки} [\text{г}]) / (\text{кількість клітин} [1 \cdot 10^6] / \text{інкубаційний об'єм} [\text{мл}]))$

- 35 $CL_{\text{крові}}$ визначають без урахування вільної фракції ("необмежений ретельно перемішаний зразок") за таким рівнянням:

$CL_{\text{крові}} \text{ ретельно перемішан.} [\text{л}/(\text{год.} \cdot \text{кг})] = (Q_H [\text{л}/(\text{год.} \cdot \text{кг})] \cdot CL'_{\text{внутр.}} [\text{л}/(\text{год.} \cdot \text{кг})]) / (Q_H [\text{л}/(\text{год.} \cdot \text{кг})] + CL'_{\text{внутр.}} [\text{л}/(\text{год.} \cdot \text{кг})])$

Специфічні для кожного виду показники, на основі яких підраховують коефіцієнт, наведені нижче в таблиці:

40

Чоловіча / жіноча стать	Миша, ч	Миша, ж	Щур, ч/ж	Собака, ч/ж	Собака, ж	Людина, ч/ж
Кільк. клітин / г печінки [млн клітин]	110	110	110	110	110	110
Печінка [г] / кг ваги тіла	50	43	32	39	30	21
Ток крові печінки [л/(год. · кг)]	5,4	5,4	4,2	2,1	2,5	1,3

Показники $F_{\text{макс.}}$, які вказують на максимально можливу біодоступність – у перерахунку на печінкову екстракцію, підраховують, як зазначено нижче:

- 45 $F_{\text{макс.}} \text{ ретельно перемішан.} [\%] = (1 - (CL_{\text{крові}} \text{ ретельно перемішан.} [\text{л}/(\text{год.} \cdot \text{кг})] / Q_H [\text{л}/(\text{год.} \cdot \text{кг})])) \cdot 100$

6.) Визначення фармакокінетики *in vivo*

- 50 Для визначення фармакокінетики *in vivo* досліджувані речовини розчиняють у різних засобах для приготування композицій (наприклад, плазмі, етанолі, ДМСО, PEG400 і т.д...) або сумішах цих розчинників та вводять внутрішньовенно або перорально мишам, щурам, собакам або мавпам. Внутрішньовенне введення здійснюють у вигляді пігулок або інфузій. Дозування

становить від 0,1 до 5 мг/кг. Зразки крові беруть за допомогою катетера або як плазму, що здатна вбивати, у різні проміжки часу з інтервалом до 26 годин. Крім того частково беруть також зразки органів, тканин та сечі. Кількісний аналіз речовин у досліджуваних зразках здійснюють за допомогою еталонних зразків, встановлених у відповідній матриці. Білки, що містяться у плазмі, видаляють шляхом осадження ацетонітрилом або метанолом. Після цього зразки розділяють за допомогою ВЕРХ на 2300 HTLC (Cohesive Technologies, Franklin, MA, США) або Agilent 1200 (Böblingen, Німеччина) при використанні колонок з оберненою фазою. Система ВЕРХ через джерело іонізації електростатичного розпилювання Turbo Ion приєднана до маспектрометра з потрібним квадруполем API 3000 або 4000 (Applied Biosystems, Darmstadt, Німеччина). Зміну концентрації речовин у плазмі за певний проміжок часу оцінюють при використанні валідованої програми кінетичної оцінки.

С) Приклади виконання для фармацевтичних композицій

Речовини згідно з винаходом можуть бути перетворені на фармацевтичні композиції таким чином:

Таблетка:

Склад:

100 мг сполуки з прикладу 1, 50 мг лактози (моногідрат), 50 мг кукурудзяного крохмалю, 10 мг полівінілпіролідону (PVP 25) (фірми BASF, Німеччина) та 2 мг стеарату магнію.

Вага таблетки: 212 мг, діаметр: 8 мм, радіус вигину: 12 мм.

Одержання:

Суміш сполуки з прикладу 1, лактози та крохмалю гранулюють в 5 %-ному розчині (м/м) ПВП у воді. Гранулят після сушки протягом 5 хвилин змішують зі стеаратом магнію. Цю суміш пресують звичайним пресом для таблетування (формат таблетки див. вище).

Пероральна суспензія:

Склад:

1000 мг сполуки з прикладу 1, 1000 мг етанолу (96 %), 400 мг Rhodigel (Xanthan gum (ксантанова гума) фірми FMC, США) та 99 г води.

Одна доза 100 мг сполуки згідно з винаходом відповідає 10 мл пероральної суспензії.

Одержання:

Родігель суспендують в етанолі, у суспензію додають сполуку з прикладу 1. При перемішуванні здійснюють додавання води. До завершення набухання Родігелю перемішують протягом приблизно 6 годин.

Внутрішньовенний розчин:

Склад:

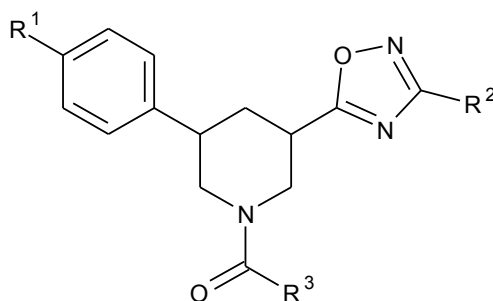
1 мг сполуки з прикладу 1, 15 г поліетиленгліколю 400 і 250 г води для ін'єкції.

Одержання:

Сполуку з прикладу 1 разом із поліетиленгліколем 400 при перемішуванні розчиняють у воді. Розчин стерильно фільтрують (діаметр пор 0,22 мкм) та в асептичних умовах розливають у простерилізовані при високій температурі резервуари для інфузій. Резервуари закривають пробками та кришками з відігнутими краями.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули

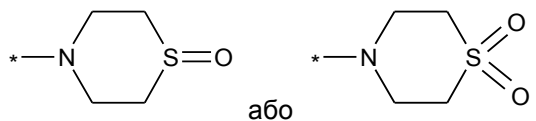


(I)

в якій

R¹ означає трифторметил, 1,1-дифторетил, 2,2-дифторетил, 2,2,2-трифторетил, дифторметокси, трифторметокси або етил,

R^2 означає 2-гідроксіет-1-ил, 2-метоксіет-1-ил, 2-етоксіет-1-ил, циклопропіл або 1-метоксициклопроп-1-іл,
 R^3 означає групу формули

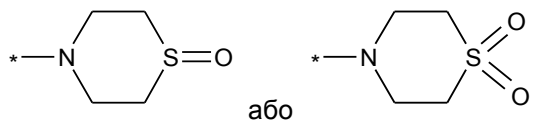


5 причому

* означає місце приєднання до карбонільної групи, або одна з її солей, її сольватів або сольватів її солей.

2. Сполука за пунктом 1, де R^1 означає трифторметил, 2,2,2-трифторетил, трифторметокси або етил,

10 R^2 означає 2-метоксіет-1-ил, циклопропіл або 1-метоксициклопроп-1-іл,
 R^3 означає групу формули



причому

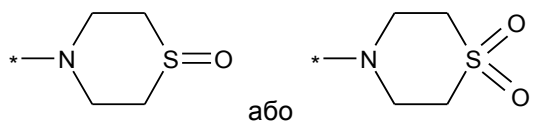
15 * означає місце приєднання до карбонільної групи, або одна з її солей, її сольватів або сольватів її солей.

3. Сполука за пунктом 1 або 2, де

R^1 означає трифторметокси,

R^2 означає 2-метоксіет-1-ил або циклопропіл,

20 R^3 означає групу формули



причому

* означає місце приєднання до карбонільної групи, або одна з її солей, її сольватів або сольватів її солей.

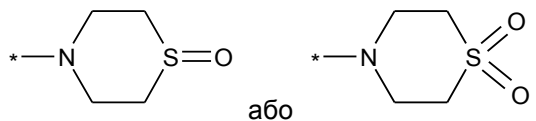
25 4. Сполука за будь-яким із пунктів 1-3, де фенільний замісник і 1,2,4-оксадіазол-5-ільний замісник, які приєднані до піперидинового кільця, знаходяться у цис-положенні один відносно одного.

5. Сполука за будь-яким із пунктів 1-4, де

R^1 означає трифторметокси,

30 R^2 означає циклопропіл,

R^3 означає групу формули

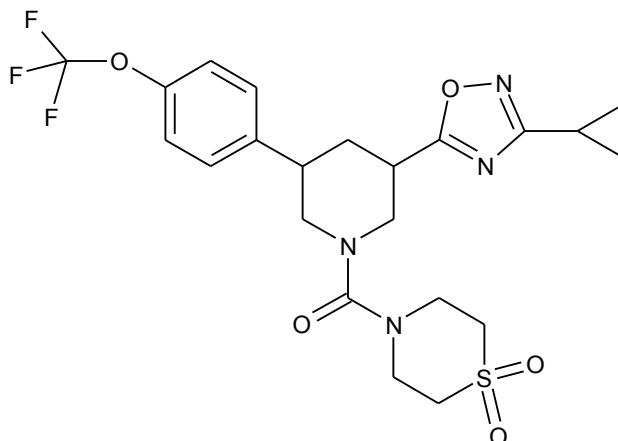


причому

* означає місце приєднання до карбонільної групи, або її солі.

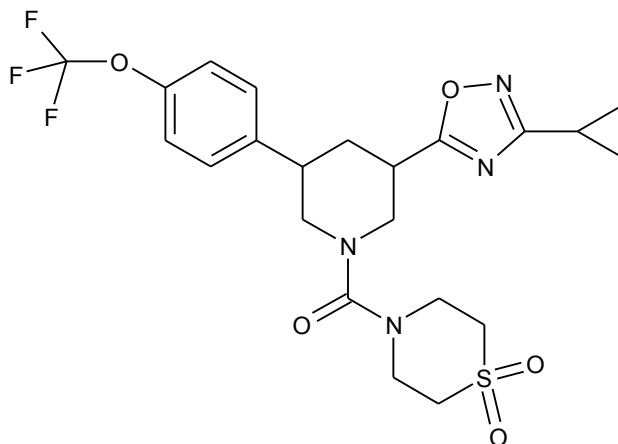
35 6. Сполука за будь-яким із пунктів 1-5, де зв'язаний із фенільним замісником атом вуглецю має S-конфігурацію і атом вуглецю, зв'язаний із 1,2,4-оксадіазол-5-ілзамісником, також має S-конфігурацію.

40 7. Сполука формули (I) за пунктом 1, яка є {3-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-5-[4-(трифторметокси)феніл]піперидин-1-іл}(1,1-діоксидіоморфолін-4-іл)метаном і має наступну структурну формулу:

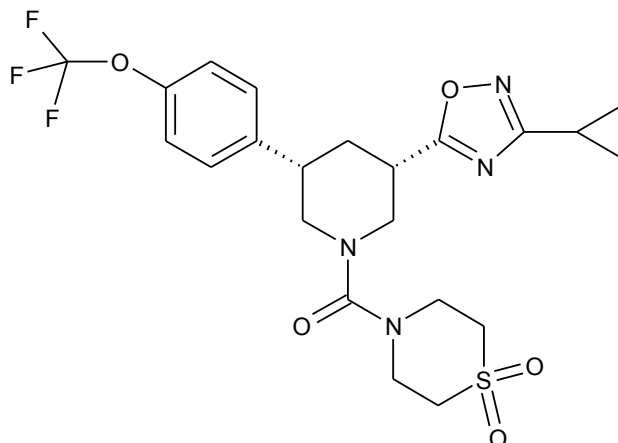


або її солі.

8. Сполука формули (I) за пунктом 1, яка є {3-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-5-[4-(трифторметокси)феніл]піперидин-1-іл}{1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)метаноном і має наступну структурну формулу:

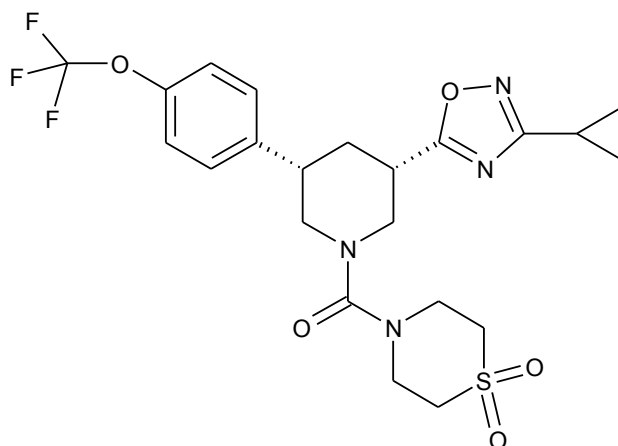


9. Сполука формули (I) за пунктом 1, яка є {3-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-5-[4-(трифторметокси)феніл]піперидин-1-іл}{1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)метаноном і має наступну структурну формулу:



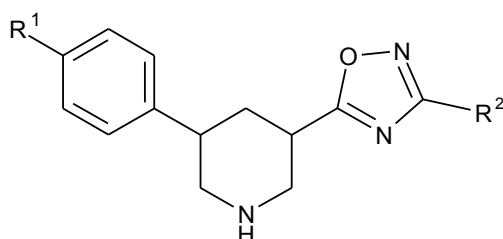
або її солі.

10. Сполука формули (I) за пунктом 1, яка є {3-(3-циклопропіл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-5-[4-(трифторметокси)феніл]піперидин-1-іл}{1,1-діоксидотіоморфолін-4-іл)метаноном і має наступну структурну формулу:



11. Спосіб одержання сполуки формули (I) або однієї з її солей, її сольватів або сольватів її солей за пунктом 1, який **відрізняється** тим, що
[A] сполуку формули

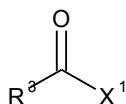
5



(II)

в якій
R¹ та R² мають вказані у пункті 1 значення,
піддають взаємодії зі сполукою формули

10



(III)

в якій
R³ має вказані у пункті 1 значення, а
X¹ означає галоген, переважно бром, або хлор, або гідрокси, або 4-нітрофенокси.

15

12. Спосіб одержання сполуки формули (I) або однієї з її солей, її сольватів або сольватів її солей за пунктом 1, який **відрізняється** тим, що
[B] сполуку формули (II) на першій стадії піддають взаємодії з 4-нітрофенілхлорформіатом, а на другій стадії - зі сполукою формули



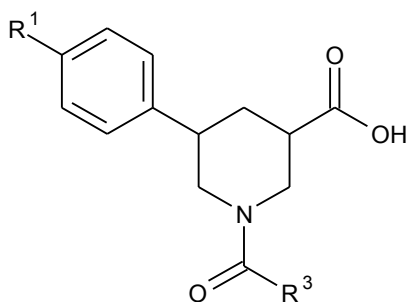
(IV)

20

в якій
R³ має вказані у пункті 1 значення.

13. Спосіб одержання сполуки формули (I) або однієї з її солей, її сольватів або сольватів її солей за пунктом 1, який **відрізняється** тим, що
[C] сполуку формули

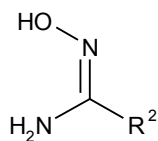
25



(V)

в якій
R¹ та R³ мають вказані у пункті 1 значення,
піддають взаємодії зі сполукою формули

5

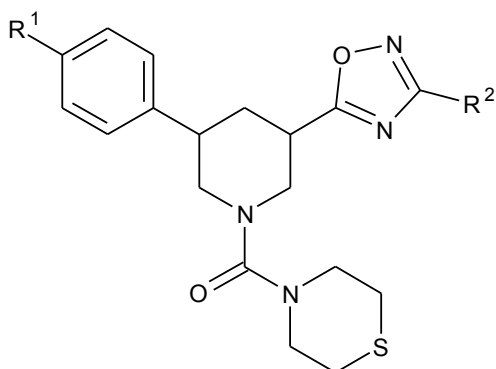


(VI)

в якій
R² має вказані у пункті 1 значення.

14. Спосіб одержання сполуки формули (I) або однієї з її солей, її сольватів або сольватів її солей за пунктом 1, який відрізняється тим, що
[D] сполуку формули

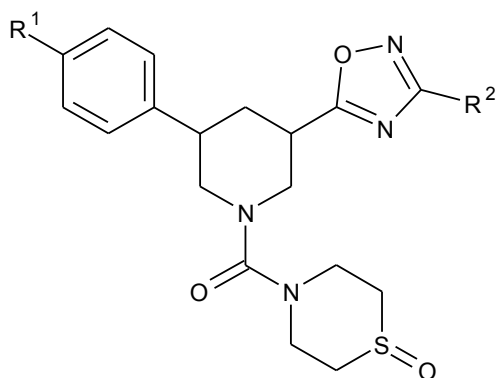
10



(Ia)

в якій
R¹ та R² мають вказані у пункті 1 значення,
піддають взаємодії з 0,8-1,1 еквівалентами мета-хлорпербензойної кислоти з одержанням
сполуки формули

15



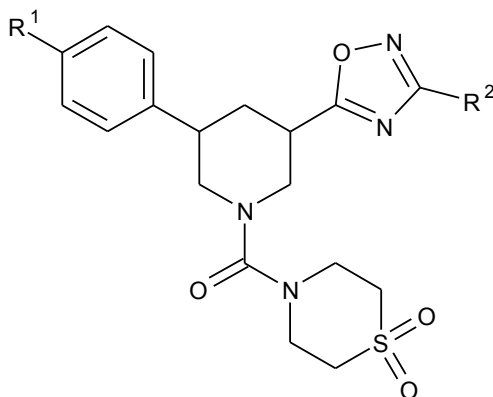
(Ib)

20 в якій

R^1 та R^2 мають вказані у пункті 1 значення.

15. Спосіб одержання сполуки формули (I) або однієї з її солей, її сольватів або сольватів її солей за пунктом 1, який **відрізняється** тим, що

- 5 [E] сполуку формули (Ia) піддають взаємодії з 2,0-3,0 еквівалентами мета-хлорпербензойної кислоти з одержанням сполуки формули



(Ic)

в якій

R^1 та R^2 мають вказані у пункті 1 значення.

- 10 16. Застосування сполуки за одним із пунктів 1-10 для одержання лікарського засобу для лікування та/або профілактики серцево-судинних, тромбоемболічних та/або пухлинних захворювань.

Комп'ютерна верстка І. Мироненко

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

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