

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201692272 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2017.08.31

(51) Int. Cl. A61K 31/4465 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2012.02.03

(54) МОДУЛЯТОРЫ S1P

(31) 61/440,254

(32) 2011.02.07

(33) US

(62) 201300887; 2012.02.03

(71) Заявитель:
БАЙОДЖЕН АЙДЕК МА ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Томас Джермейн, Май Ша, Лин
Эдвард Инь-шиан, Чжэн Го Чжу, Ма
Бинь, Колдвелл Ричард Д., Гукиан
Кевин, Кумаравел Гнанасамбандам
(US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Соединения формулы (I) или (II) могут модулировать активность рецепторов S1P.

A1

201692272

201692272

A1

МОДУЛЯТОРЫ S1P

ПРИТЯЗАНИЕ НА ПРИОРИТЕТ

Данная заявка претендует на приоритет предварительной патентной заявки США № 61/440254, поданной 7 февраля 2011 г., которая целиком включена сюда в качестве ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Данное изобретение относится к соединениям, представляющим собой модуляторы S1P, и способам получения и применения таких соединений.

ИЗВЕСТНЫЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Сфингозин-1-фосфат (S1P) представляет собой лизосфинголипидный медиатор, который вызывает разнообразные клеточные ответы путем стимулирования пяти членов семейства рецепторов гена дифференциации эндотелиальных клеток (EDG). Рецепторы EDG представляют собой G-белок сопряженные рецепторы (GPCR) и при стимулировании распространяют сигналы вторичного мессенджера путем активации гетеротримеров альфа-субъединиц G-белка (G_α) с бета-гамма димерами ($G_{\beta\gamma}$). В конечном счете, такая S1P-стимулированная передача сигналов приводит к выживанию клеток, усилению клеточной миграции и, часто, митогенезу. Недавно разработанные агонисты, нацеленные на рецепторы S1P, дали возможность понять роль этой сигнальной системы в физиологическом гомеостазе. Например, иммуномодулятор FTY720 (2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диол), который после фосфорилирования становится агонистом 4 из 5 рецепторов S1P, показал, что изменение активности рецептора S1P влияет на миграцию лимфоцитов. Кроме того, антагонисты рецепторов S1P типа 1 (S1P₁) вызывают просачивание эндотелия легочных капилляров, что позволяет предположить, что S1P может быть задействован в поддержании целостности эндотелиального барьера в некоторых тканевых руслах. Рецепторы S1P типа 4 (S1P₄) экспрессируются преимущественно в лейкоцитах, и именно S1P₄ медирует иммуносупрессорные эффекты S1P путем ингибирования пролиферации и секреции эффекторных цитокинов, в то же время, усиливая секрецию супрессорного цитокина IL-10. См., например, Wang, W. et. al., (2005) *FASEB J.* 19(12): 1731-3, которая целиком включена сюда в качестве ссылки. Рецепторы S1P типа 5 (S1P₅) экспрессируются исключительно в олигодендроцитах и клетках-предшественниках олигодендроцитов (OPC) и жизненно важны для клеточной миграции.

Стимулирование S1P₅ ингибирует миграцию OPC, которые в норме мигрируют на значительные расстояния в процессе развития головного мозга. См., например, Novgorodov, A. et al., (2007) *FASEB J*, 21: 1503-1514, которая целиком включена сюда в качестве ссылки.

Было продемонстрировано, что S1P индуцирует многие клеточные процессы, включая приводящие к агрегации тромбоцитов, клеточной пролиферации, морфологии клеток, инвазии опухолевых клеток, хемотаксису эндотелиальных клеток и ангиогенезу. По этим причинам, рецепторы S1P являются хорошими мишенями для терапевтического применения, такого как заживление ран, ингибирование опухолевого роста и аутоиммунные болезни.

Сфингозин-1-фосфат передает сигналы клеткам частично через набор G-белок сопряженных рецепторов, названных S1P₁, S1P₂, S1P₃, S1P₄ и S1P₅ (ранее называвшихся EDG1, EDG5, EDG3, EDG6 и EDG8). Рецепторы EDG представляют собой G-белок сопряженные рецепторы (GPCR) и при стимулировании выделяют сигналы вторичного месенджера путем активации гетеротримеризации альфа-субъединиц G-белка (G_{α}) с бета-гамма димерами ($G_{\beta\gamma}$). Эти рецепторы имеют в общем 50-55% идентичности аминокислотных последовательностей и группируются с тремя другими рецепторами (LPA₁, LPA₂ и LPA₃ (ранее - EDG2, EDG4 и EDG7) с образованием структурно родственной лизофосфатидиновой кислоты (LPA).

При связывании лиганда с G-белок сопряженным рецептором (GPCR) в этом рецепторе индуцируется конформационный сдвиг, приводящий к замещению ГДФ (гуанизиндифосфата) на ГТФ (гуанизинтрифосфат) в α -субъединице ассоциированных G-белков и последующему высвобождению G-белков в цитоплазму. Затем α -Субъединица диссоциирует от $\beta\gamma$ -субъединицы и затем каждая субъединица может затем ассоциироваться с эффекторными белками, которые активируют вторичные мессенджеры, приводящие к клеточному ответу. Со временем ГТФ G-белков гидролизуется до ГДФ и субъединицы G-белков повторно ассоциируются друг с другом и затем с рецептором. Амплификация играет важную роль в общем пути GPCR. Связывание одного лиганда с одним рецептором приводит к активации многих G-белков, каждый из которых способен ассоциироваться со многими эффекторными белками, приводя к амплифицированному клеточному ответу.

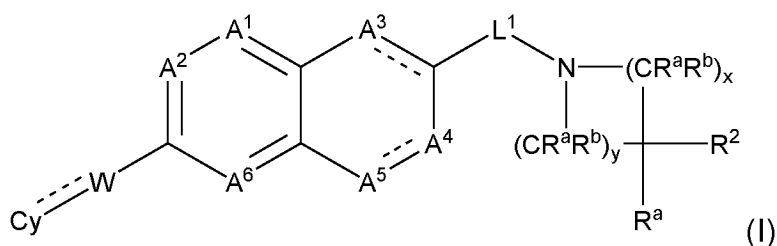
Рецепторы S1P являются хорошими мишенями для лекарственных препаратов, поскольку индивидуальные рецепторы являются специфичными как в

отношении тканей, так и по реакциям. Тканевая специфичность рецепторов S1P является желательной, поскольку разработка агониста или антагониста, селективного к одному рецептору, локализует клеточный ответ в тканях, содержащих этот рецептор, ограничивая нежелательные побочные эффекты. Реакционная специфичность рецепторов S1P также важна, потому что позволяет разрабатывать агонисты или антагонисты, инициирующие или подавляющие определенные клеточные ответы, не влияя на другие реакции. Например, реакционная специфичность рецепторов S1P может позволить получить S1P миметик, инициирующий агрегацию тромбоцитов без воздействия на морфологию клеток.

Сфингозин-1-фосфат образуется как метаболит сфингозина в результате его реакции с сфингозинкиназой и хранится в больших количествах в агрегатах тромбоцитов, в которых содержатся высокие уровни сфингозинкиназы и отсутствует сфингозинлиаза. S1P высвобождается в ходе агрегации тромбоцитов, накапливается в сыворотке и также присутствует в злокачественных асцитах. Обратимая биodeградация S1P наиболее вероятно протекает путем гидролиза эктофосфогидролазами, конкретнее, сфингозин-1-фосфатфосфогидролазами. Необратимая деградация S1P катализируется S1P-лиазой с образованием этаноламинфосфата и гексадеценаля.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном аспекте, соединение может иметь формулу (I):



в которой:

A¹ может обозначать -CH= или -N=; A² может обозначать -CH= или -N=; A³ может обозначать -CH₂-, -CH=, или -N=; A⁴ может обозначать -CH₂-, -CH=, или -N=; A⁵ может обозначать -CH₂-, -CH=, или -N=; и A⁶ может обозначать -CH= или -N=.

W может обозначать -O-, =CR⁵-, или -CHR⁵-.

R⁵ может обозначать водород, галоид, алкил или галоидалкил.

Sy может обозначать 4-7-членную циклоалкильную группу, 4-7-членный циклоалкенил, или Sy может обозначать гетероциклоалкильную группу, содержащую 1 гетероатом, который может быть O; где Sy может необязательно

содержать от одного до четырех заместителей R^1 . Каждый R^1 , независимо, может обозначать галоид, алкил, галоидалкил, гидроксиалкил, циклоалкил, триалкилсилил, алкокси, циклоалкокси, алкоксиалкил, циклоалкоксиалкил или арил. Или, два R^1 , вместе взятые, могут обозначать C_1 - C_5 алкилен.

L^1 может обозначать $-C(O)-$ или $-C(R^3)_2-$. Каждый R^3 , независимо, может обозначать водород, алкил или галоидалкил.

x может обозначать 0, 1, 2, 3, 4 или 5; y может обозначать 0, 1, 2, 3, 4 или 5; где сумма x и y равна 4 или 5.

Каждый R^a и каждый R^b , независимо, могут обозначать водород, галоид, гидрокси, $-CO_2R^c$, алкил или арил.

R^2 может обозначать $-(CH_2)_n-CO_2R^c$, где n равен 0 или 1. R^c может обозначать водород, алкил, галоидалкил, циклоалкил или арил.

Формула (I) может не включать соединения: 1-((2-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафтаден-6-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту, 1-((2-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафтаден-6-ил)метил)пиперидин-3 R -карбоновую кислоту и 1-((2-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафтаден-6-ил)метил)пиперидин-3 S -карбоновую кислоту.

Соединение может иметь форму фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах воплощения, S_u может обозначать 4-7-членную циклоалкильную группу или S_u может обозначать гетероциклоалкильную группу, содержащую 1 гетероатом, который может быть O; где S_u может необязательно содержать от одного до четырех заместителей R^1 , где каждый R^1 , независимо, может обозначать галоид, алкил, галоидалкил, циклоалкил, алкокси, циклоалкокси, алкоксиалкил, циклоалкоксиалкил, или арил, или два R^1 , вместе взятые, обозначают C_2 - C_5 алкилен; каждый R^a и каждый R^b , независимо, могут обозначать водород, галоид, гидрокси, алкил или арил.

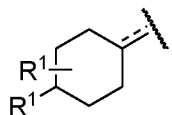
В некоторых вариантах воплощения, не более чем два из A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 и A^6 могут обозначать $-N=$.

В тех случаях, когда A^1 представляет собой $-CH=$, A^2 может обозначать $-CH=$ и A^5 может обозначать $-CH=$. В некоторых вариантах воплощения, A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 и A^6 могут обозначать $-CH=$. В тех случаях, когда A^3 представляет собой $-CH=$, A^4 может обозначать $-CH=$ и A^5 может обозначать $-CH=$; или если A^3 представляет собой $-N=$, A^4 может обозначать $-CH=$ и A^5 может обозначать $-CH=$; или если A^3 представляет собой $-N=$, A^4 может обозначать $-N=$ и A^5 может обозначать $-CH=$; или если A^2 представляет собой $-N=$, A^6 может

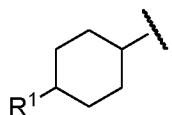
обозначать $-N=$; или если A^1 представляет собой $-N=$, A^6 может обозначать $-N=$; или если A^3 обозначает $-CH_2-$, A^4 может обозначать $-CH_2-$ и A^5 может обозначать $-CH_2-$.

Сумма x и y может быть равна 4. x может быть равен 2 и y может быть равен 2.

Su может быть бициклическим или спиро-бициклическим. Su может иметь формулу



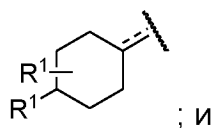
Один R^1 может обозначать водород и другой R^1 может обозначать этил, изопропил, н-бутил или т-бутил; или оба R^1 , вместе взятые, могут обозначать C_2-C_5 алкилен. Su может иметь формулу:



L^1 может обозначать $-C(R^3)_2-$, где по меньшей мере один R^3 обозначает водород. L^1 может обозначать $-CH_2-$.

W может обозначать $-O-$.

При некоторых обстоятельствах, A^1 может представлять собой $-CH=$, A^2 может обозначать $-CH=$, A^3 может обозначать $-CH=$, A^4 может обозначать $-CH=$, A^5 может обозначать $-CH=$ и A^6 может обозначать $-CH=$; L^1 может представлять собой $-C(R^3)_2-$, где, по меньшей мере, один R^3 может обозначать водород; сумма x и y может быть равна 4; Su имеет формулу



W может обозначать $-O-$.

В другом аспекте, соединение или его фармацевтически приемлемая соль может быть выбрана из группы, состоящей из: 1-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)хиназолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-(1-(6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафтаден-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-(4-изопропилциклогексилокси)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-(цис-4-трет-бутилциклогексилокси)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-(4-(трифторметил)циклогексилокси)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой

кислоты; 1-((6-(4-этилциклогексилокси)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-(4-бутилциклогексилокси)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-(спиро[4.5]декан-8-илокси)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-(цис-4-этилциклогексилокси)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-(транс-4-этилциклогексилокси)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-(6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-2-нафтоил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-((4-трет-бутилциклогексиден)-метил)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((2-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-6-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафтаден-2-илметил]-4-этилпиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафтаден-2-илметил]-4-пропилпиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)-нафтаден-2-илметил]-3-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафтаден-2-илметил]-4-фенилпиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафтаден-2-илметил]-пергидроазепин-4-карбоновой кислоты; 1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)-нафтаден-2-илметил]-4-гидроксипиперидин-4-карбоновой кислоты; {1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафтаден-2-илметил]пиперидин-4-ил}уксусной кислоты; 1-[7-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)изохинолин-3-илметил]-пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафтаден-2-ил)метил)-4-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-(циклопентилокси)-нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-(циклогептилокси)-нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-(спиро[5.5]ундекан-3-илокси)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-(спиро[3.5]нонан-7-илокси)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафтаден-2-илметил]пиперидин-2-карбоновой кислоты; 1-((6-((транс-4-(трет-бутил)-циклогексил)окси)-1,2,3,4-тетрагидронафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-((цис-4-(трет-пентил)циклогексил)окси)-нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафтаден-2-ил)метил)-3-метилпиперидин-4-карбоновой

кислоты; 1-((6-(((1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-((4,4-диметилциклогексил)-окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-((4-пропилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-циклобутоксинафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)этил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-((4-(трет-бутил)циклогексил)метил)нафтален-2-ил)-метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)-нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-(циклогексилокси)-нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-(циклогексилокси)-хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-((транс-4-метилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-((транс-4-этилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-((транс-4-(трет-пентил)циклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-((транс-4-(трифторметил)циклогексил)-окси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-((4,4-диметилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-(спиро[3.5]нонан-7-илокси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-(спиро[5.5]ундекан-3-илокси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-((цис-4-этилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-(спиро[2.5]октан-6-илокси)нафтален-2-ил)-метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-(спиро[4.5]декан-8-илокси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-((3,3,5-триметилциклогексил)-окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-((3-метилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-((4-(трет-пентил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-((цис-4-(этоксиметил)-циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-((октагидро-1H-инден-5-ил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-(спиро[2.5]октан-6-илокси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-((3,4-диметилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-((цис-4-(метоксиметил)циклогексил)окси)-нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-((цис-4-(трет-бутоксиметил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой

кислоты; 1-((6-((цис-4-(изобутоксиметил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-((транс-4-(трет-бутоксиметил)-циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-((транс-4-(изобутоксиметил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-((транс-4-(пропоксиметил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-((2-метилциклогексил)окси)-нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-((транс-4-фенилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-((транс-4-(изопропоксиметил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-((цис-4-(пропоксиметил)циклогексил)окси)-нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-3-карбоновой кислоты; 1-((6-((4,4-дифторциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-((2-метилциклопентил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-((3-метилциклопентил)окси)-нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-(бицикло[3.1.0]гексан-3-илокси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-((транс-4-изопропилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)-нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4,4-дикарбоновой кислоты; 2-(1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-2-ил)уксусной кислоты; 1-((6-((4,4-диметилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-3-карбоновой кислоты; 1-((6-((4,4-диметилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)-4-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-((6-((4,4-диметилциклогексил)окси)-нафтален-2-ил)метил)-4-этилпиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-[6-(бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-илокси)нафтален-2-илметил]пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-[6-(1,3,3-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-илокси)нафтален-2-илметил]-пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-[2-(4-трет-бутилциклогексилокси)хиноксалин-6-илметил]пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-[2-(4-трет-бутилциклогексилокси)-хиназолин-6-илметил]пиперидин-4-карбоновой кислоты; 1-[7-(4-трет-бутилциклогексилокси)-[1,8]нафтиридин-3-илметил]пиперидин-4-карбоновой кислоты; и 1-((6-(((транс-4-(триметилсилил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)-метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты.

Соединение может быть селективным к рецептору S1P, например, рецептору S1P4, рецептору S1P1 или рецептору S1P5. Соединение может обладать афинностью к рецептору S1P4, по меньшей мере в 5 раз большей, чем к рецептору S1P1, рецептору S1P2, рецептору S1P3 или рецептору S1P5. Соединение может обладать активностью агониста рецептора или антагониста рецептора по отношению к одному или нескольким рецепторам S1P.

В другом аспекте, фармацевтическая композиция может включать соединение формулы (I) или (II), или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент или носитель.

В другом аспекте, предлагается способ предотвращения или лечения патологического состояния или симптома у млекопитающего, в которых задействована активность рецепторов S1P, включающий введение указанному млекопитающему эффективного количества соединения формулы (I) или (II), или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте, соединение формулы (I) или (II), или его фармацевтически приемлемая соль, может способствовать миелинизации или ремиелинизации. Способ лечения может включать введение соединения формулы (I) или (II) в клетки для промотирования миелинизации или ремиелинизации.

В другом аспекте, способ предотвращения или лечения рассеянного склероза, аутоиммунной болезни, хронического воспалительного расстройства, астмы, воспалительной невропатии, артрита, отторжения трансплантата, болезни Крона, неспецифического язвенного колита, красной волчанки, псориаза, ишемически-реперфузионного повреждения, солидной опухоли, опухолевых метастазов, болезни, ассоциированной с ангиогенезом, болезни сосудов, болевого состояния, острой вирусной болезни, воспалительной болезни кишечника, инсулинзависимого диабета или инсулиннезависимого диабета может включать введение указанному млекопитающему эффективного количества соединения формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте, способ предотвращения или лечения неврологической болезни у млекопитающего включает введение указанному млекопитающему эффективного количества соединения формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли. Неврологическая болезнь может быть болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, болезнью Гентингтона, болезнью двигательных нейронов, боковым амиотрофическим склерозом, рассеянным

склерозом, травмой нейронов или ишемией головного мозга. Профилактика или лечение патологического состояния могут включать ремиелинизацию и регенерацию аксонов при рассеянном склерозе, блокирование астроглиоза или активацию микроглии при заболеваниях, связанных с воспалением нервной ткани.

В другом аспекте, способ предотвращения или лечения невропатической боли у млекопитающего включает введение указанному млекопитающему эффективного количества соединения формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте, способ предотвращения или лечения аутоиммунной болезни у млекопитающего включает введение указанному млекопитающему эффективного количества соединения формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте предусматривается соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль для использования при лечении или профилактике рассеянного склероза, аутоиммунной болезни, хронического воспалительного расстройства, астмы, воспалительной невропатии, артрита, отторжения трансплантата, болезни Крона, неспецифического язвенного колита, красной волчанки, псориаза, ишемически-реперфузионного повреждения, солидной опухоли, опухолевых метастазов, болезни, ассоциированной с ангиогенезом, болезни сосудов, болевого состояния, острой вирусной болезни, воспалительной болезни кишечника, инсулинзависимого диабета или инсулиннезависимого диабета.

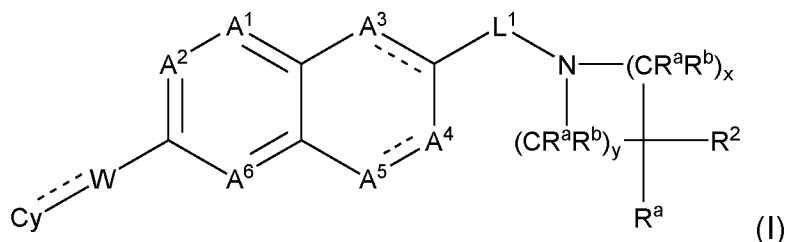
В другом аспекте предусматривается использование соединения формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения или профилактики рассеянного склероза, аутоиммунной болезни, хронического воспалительного расстройства, астмы, воспалительной невропатии, артрита, отторжения трансплантата, болезни Крона, неспецифического язвенного колита, красной волчанки, псориаза, ишемически-реперфузионного повреждения, солидной опухоли, опухолевых метастазов, болезни, ассоциированной с ангиогенезом, болезни сосудов, болевого состояния, острой вирусной болезни, воспалительной болезни кишечника, инсулинзависимого диабета или инсулиннезависимого диабета.

Другие отличительные признаки или преимущества будут понятны из следующего далее детального описания нескольких вариантов воплощения, а также из прилагаемой формулы изобретения.

ДЕТАЛЬНОЕ ОПИСАНИЕ

Раскрытые соединения могут обладать активностью агонистов рецептора или антагонистов рецептора по отношению к одному или нескольким рецепторам S1P. В частности, соединения могут быть антагонистами S1P₄.

Соединение может иметь формулу (I):



в которой:

A¹ может обозначать -CH= или -N=, A² может обозначать -CH= или -N=, A³ может обозначать -CH₂-, -CH=, или -N=, A⁴ может обозначать -CH₂-, -CH=, или -N=, A⁵ может обозначать -CH₂-, -CH=, или -N= и A⁶ может обозначать -CH= или -N=. W может обозначать -O-, =CR⁵-, или -CHR⁵-. R⁵ может обозначать водород, галогид, алкил или галоидалкил.

Sy может обозначать 4-7-членную циклоалкильную группу, 4-7-членную циклоалкенильную группу, или 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 гетероатом, представляющий собой O; где Sy необязательно содержит от одного до четырех заместителей R¹, где каждый R¹, независимо, может обозначать галогид, алкил, галоидалкил, гидроксиалкил, циклоалкил, триалкилсилил, алкокси, циклоалкокси, алкоксиалкил, циклоалкоксиалкил, или арил, или два R¹, вместе взятые, могут обозначать C₁-C₅ алкилен.

L¹ может обозначать -C(O)- или -C(R³)₂-. Каждый R³, независимо, может обозначать водород, алкил или галоидалкил. x может быть равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5, и y может быть равен 0, 1, 2, 3, 4 или 5, где сумма x и y равна 4 или 5.

Каждый R^a и каждый R^b, независимо, могут обозначать водород, галогид, гидрокси-, -CO₂R^c, алкил или арил.

R² может обозначать -(CH₂)_nCO₂R^c, где n равен 0 или 1. R^c может обозначать водород, алкил, галоидалкил, циклоалкил или арил.

Формула (I) может не включать соединения 1-((2-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафтаден-6-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту, 1-

((2-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафтаден-6-ил)метил)пиперидин-3R-карбоновую кислоту и 1-((2-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафтаден-6-ил)-метил)пиперидин-3S-карбоновую кислоту.

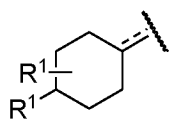
Соединение может иметь форму фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых случаях, каждый R^1 , независимо, обозначает галоид, алкил, галоидалкил, циклоалкил, алкокси, циклоалкокси, алкоксиалкил, циклоалкоксиалкил, или арил, или два R^1 , взятые вместе, обозначают C_2-C_5 алкилен; каждый R^a и каждый R^b , независимо, обозначают водород, галоид, гидроксиль, алкил или арил; и R^2 обозначает $-(CH_2)_n-CO_2R^c$.

В некоторых случаях, не более чем два из A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 и A^6 представляют собой $-N=$. В некоторых случаях, A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 и A^6 обозначают $-CH=$. В определенных соединениях, A^1 обозначает $-CH=$, A^2 обозначает $-CH=$ и A^5 обозначает $-CH=$. В некоторых соединениях, A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , A^5 и A^6 обозначают $-CH=$. В некоторых соединениях выполняется одно из следующих условий: A^3 обозначает $-CH=$, A^4 обозначает $-CH=$ и A^5 обозначает $-CH=$; или A^3 обозначает $-N=$, A^4 обозначает $-CH=$ и A^5 обозначает $-CH=$; или A^3 обозначает $-N=$, A^4 обозначает $-N=$ и A^5 обозначает $-CH=$; или A^2 обозначает $-N=$ и A^6 обозначает $-N=$; или A^1 обозначает $-N=$ и A^6 обозначает $-N=$; или A^3 обозначает $-CH_2-$, A^4 обозначает $-CH_2-$ и A^5 обозначает $-CH_2-$.

Сумма x и y может быть равна 4, например, когда x равен 2 и y равен 2.

Su может быть бициклическим или спиро-бициклическим, например, когда оба R^1 , взятые вместе, обозначают C_2-C_5 алкилен. В этом случае, если оба R^1 присоединены к разным атомам, Su является бициклическим; если оба R^1 присоединены к одному атому, Su является спиробициклическим. Su может иметь формулу:

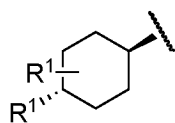


В некоторых случаях, один R^1 может обозначать водород и другой R^1 может обозначать этил, изопропил, н-бутил, или т-бутил, или оба R^1 , вместе взятые, могут обозначать C_2-C_5 алкилен.

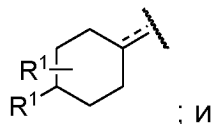
L^1 может обозначать $-C(R^3)_2-$, где по меньшей мере один R^3 обозначает водород. L^1 может обозначать $-CH_2-$.

W может обозначать $-O-$.

В некоторых вариантах воплощения, W обозначает -O- и Cy имеет формулу:



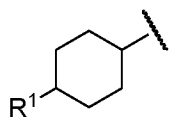
В некоторых вариантах воплощения, каждый из A¹, A², A³, A⁴, A⁵ и A⁶ обозначает -CH=; L¹ обозначает -C(R³)₂-, где, по меньшей мере, один R³ обозначает водород; сумма x и y равна 4; Cy имеет формулу



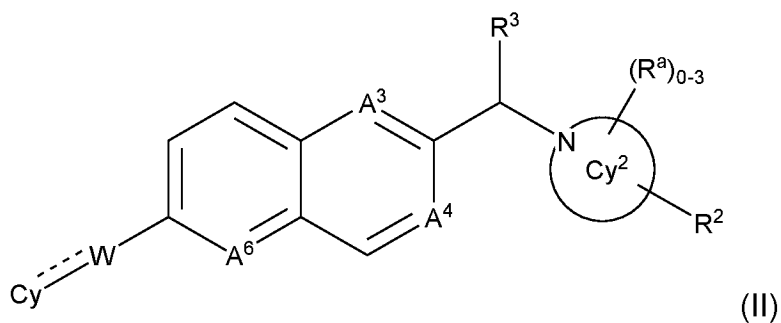
; и

W обозначает -O-.

В некоторых случаях, Cy может иметь формулу:



Соединение может иметь формулу (II):



в которой:

каждый из A³, A⁴ и A⁶, независимо, обозначает -CH= или -N=;

W обозначает -O-, =CR⁵-, или -CHR⁵-;

R⁵ обозначает водород, галоид, алкил или галоидалкил;

Cy обозначает 4-7-членную циклоалкильную группу или 4-7-членную гетероциклоалкильную группу, содержащую 1 гетероатом, представляющий собой O; где Cy необязательно содержит от одного до четырех заместителей R¹;

каждый R¹, независимо, представляет собой галоид, алкил, галоидалкил, циклоалкил, алкокси, циклоалкокси, алкоксиалкил, циклоалкоксиалкил или арил, или два R¹, взятые вместе, обозначают C₂-C₅ алкилен;

R³ обозначает водород, алкил или галоидалкил;

Cy² обозначает 6- или 7-членную циклоалкильную группу;

каждый R^a , независимо, обозначает водород, галоид, гидроксильную группу, алкил или арил;

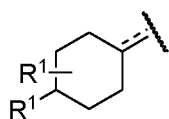
R^2 обозначает $-(CH_2)_n-CO_2R^c$, где n равен 0 или 1; R^c обозначает водород, алкил, галоидалкил, циклоалкил или арил;

при условии, что соединение не является 1-((2-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-6-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислотой, 1-((2-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-6-ил)метил)пиперидин-3-карбоновой кислотой, или 1-((2-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-6-ил)метил)пиперидин-3S-карбоновой кислотой;

или его фармацевтически приемлемая соль.

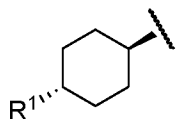
В некоторых случаях, не более чем два из A^3 , A^4 и A^6 представляют собой $-N=$. Например, в определенных вариантах воплощения, когда A^3 представляет собой $-N=$, A^4 может обозначать $-N=$ или $-CH=$ и A^6 может обозначать $-CH=$; когда A^4 представляет собой $-N=$, A^3 может обозначать $-N=$ или $-CH=$ и A^6 может обозначать $-CH=$; или если A^6 представляет собой $-N=$, то A^3 может обозначать $-CH=$ и A^4 может обозначать $-CH=$.

Su может иметь формулу:



В некоторых случаях, один R^1 может обозначать водород и другой R^1 может обозначать этил, изопропил, н-бутил или т-бутил, или оба R^1 , вместе взятые, могут обозначать C_2-C_5 алкилен.

В некоторых вариантах воплощения, W обозначает $-O-$ и Su имеет формулу:



В одном варианте воплощения, изобретение предусматривает соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль, в котором:

каждый из A^3 , A^4 и A^6 , независимо, обозначает $-CH=$;

W обозначает $-O-$;



Su представляет собой R^1 ;

R^1 обозначает галоид, алкил, галоидалкил или циклоалкил;

R^3 обозначает водород;

Su^2 обозначает пиперидинил;

каждый R^a , независимо, обозначает водород, галоид, гидроксильная группа, алкил или арил;

R^2 обозначает $-(CH_2)_n-CO_2R^c$, где n равен 0 или 1; R^c обозначает водород или алкил.

Соединение может представлять собой:

1-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)хиназолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-(1-(6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-((6-(4-изопропилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-((6-(цис-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-((6-(4-(трифторметил)циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-((6-(4-этилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-((6-(4-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-((6-(спиро[4.5]декан-8-илокси)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-((6-(цис-4-этилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-((6-(транс-4-этилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-(6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-2-нафтоил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-((6-((4-трет-бутилциклогексидил)метил)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-((2-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-6-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафтаден-2-илметил]-4-этилпиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафтаден-2-илметил]-4-пропилпиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафтаден-2-илметил]-3-метилпиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафтаден-2-илметил]-4-фенилпиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафтаден-2-илметил]пергидроазепин-4-карбоновую кислоту;

1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафтаден-2-илметил]-4-гидроксипиперидин-4-карбоновую кислоту;

{1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафтаден-2-илметил]пиперидин-4-ил}уксусную кислоту;

1-[7-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)изохинолин-3-илметил]пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафтаден-2-ил)метил)-4-метилпиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-((6-(циклопентилокси)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-((6-(циклогептилокси)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-((6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-((6-(спиро[5.5]ундекан-3-илокси)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-((6-(спиро[3.5]нонан-7-илокси)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафтаден-2-илметил]пиперидин-2-карбоновую кислоту;

1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)-1,2,3,4-тетрагидронафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-((6-((цис-4-(трет-пентил)циклогексил)окси)нафтаден-2-ил)метил)-
пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафтаден-2-ил)метил)-3-
метилпиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-((6-(((1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклогексил)окси)нафтаден-2-ил)-
метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-((6-((4,4-диметилциклогексил)окси)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-
карбоновую кислоту;

1-((6-((4-пропилциклогексил)окси)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-
карбоновую кислоту;

1-((6-циклобутокси)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-(1-(6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафтаден-2-ил)этил)-
пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-((6-((4-(трет-бутил)циклогексил)метил)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-
карбоновую кислоту;

1-((6-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-
карбоновую кислоту;

1-((6-(циклогексилокси)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую
кислоту;

1-((6-(циклогексилокси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую
кислоту;

1-((6-((транс-4-метилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-
карбоновую кислоту;

1-((6-((транс-4-этилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-
карбоновую кислоту;

1-((6-((транс-4-(трет-пентил)циклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)-
пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-((6-((транс-4-(трифторметил)циклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)-
пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-((6-((4,4-диметилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-
карбоновую кислоту;

1-((6-(спиро[3.5]нонан-7-илокси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-
карбоновую кислоту;

1-((6-(спиро[5.5]ундекан-3-илокси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-
карбоновую кислоту;

1-((6-((цис-4-этилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-((6-(спиро[2.5]октан-6-илокси)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-((6-(спиро[4.5]декан-8-илокси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-((6-((3,3,5-триметилциклогексил)окси)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-((6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-((6-((3-метилциклогексил)окси)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-((6-((4-(трет-пентил)циклогексил)окси)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-((6-((цис-4-(этоксиметил)циклогексил)окси)нафтаден-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-((6-((октагидро-1Н-инден-5-ил)окси)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-((6-(спиро[2.5]октан-6-илокси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-((6-((3,4-диметилциклогексил)окси)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-((6-((цис-4-(метоксиметил)циклогексил)окси)нафтаден-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-((6-((цис-4-(трет-бутоксиметил)циклогексил)окси)нафтаден-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-((6-((цис-4-(изобутоксиметил)циклогексил)окси)нафтаден-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-((6-((транс-4-(трет-бутоксиметил)циклогексил)окси)нафтаден-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-((6-((транс-4-(изобутоксиметил)циклогексил)окси)нафтаден-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-((6-((транс-4-(пропоксиметил)циклогексил)окси)нафтаден-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-((6-((2-метилциклогексил)окси)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-((6-((транс-4-фенилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-((6-((транс-4-(изопропоксиметил)циклогексил)окси)нафтаден-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-((6-((цис-4-(пропоксиметил)циклогексил)окси)нафтаден-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)-пиперидин-3-карбоновую кислоту;

1-((6-((4,4-дифторциклогексил)окси)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-((6-((2-метилциклопентил)окси)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-((6-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексил)окси)нафтаден-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-((6-((3-метилциклопентил)окси)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-((6-(бицикло[3.1.0]гексан-3-илокси)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-((6-((транс-4-изопропилциклогексил)окси)нафтаден-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафтаден-2-ил)метил)-пиперидин-4,4-дикарбоновую кислоту;

2-(1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафтаден-2-ил)метил)-пиперидин-2-ил)уксусную кислоту;

1-((6-((4,4-диметилциклогексил)окси)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-3-карбоновую кислоту;

1-((6-((4,4-диметилциклогексил)окси)нафтаден-2-ил)метил)-4-метилпиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-((6-((4,4-диметилциклогексил)окси)нафтаден-2-ил)метил)-4-этилпиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-[6-(бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-илокси)нафтаден-2-илметил]пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-[6-(1,3,3-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-илокси)нафтаден-2-илметил]-пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-[2-(4-трет-бутилциклогексилокси)-хиноксалин-6-илметил]пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-[2-(4-трет-бутилциклогексилокси)-хиназолин-6-илметил]пиперидин-4-карбоновую кислоту;

1-[7-(4-трет-бутилциклогексилокси)-[1,8]нафтиридин-3-илметил]пиперидин-4-карбоновую кислоту; или

1-(((6-(((транс-4-(триметилсилил)циклогексил)окси)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту;

или ее фармацевтически приемлемую соль.

При использовании в данном документе, термин "алкил" относится к полностью насыщенному разветвленному или неразветвленному углеводородному фрагменту. Предпочтительно, алкил содержит от 1 до 20 атомов углерода, более предпочтительно, от 1 до 16 атомов углерода, от 1 до 10 атомов углерода, от 1 до 6 атомов углерода, или от 1 до 4 атомов углерода. Типичные примеры алкила включают, без ограничений, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил, 3-метилгексил, 2,2-диметилпентил, 2,3-диметилпентил, н-гептил, н-октил, н-нонил, или н-децил.

"Алкилен" относится к двухвалентной алкильной группе. Примеры алкиленовых групп включают метилен, этилен, пропилен, н-бутилен и т.п. Алкилен присоединен к остальной части молекулы с помощью простой связи и к радикальной группе с помощью простой связи. Точками присоединения алкилена к остальной части молекулы и к радикальной группе могут быть один атом углерода или любые два атома углерода углеродной цепи.

При использовании в данном документе, термин "галоидалкил" относится к алкилу, определенному в данном документе, замещенному одной или несколькими галоидными группами, определенными в данном документе. Предпочтительно, галоидалкил может быть моногалоидалкилом, дигалоидалкилом или полигалоидалкилом, включая пергалоидалкил. Моногалоидалкил может содержать один йод, бром, хлор или фтор как заместитель. Дигалоидалкильные и полигалоидалкильные группы могут быть замещены двумя или больше одинаковыми галоидными атомами или комбинацией разных галоидных групп. Неограничивающие примеры галоидалкила

включают фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, пентафторэтил, гептафторпропил, дифторхлорметил, дихлорфторметил, дифторэтил, дифторпропил, дихлорэтил и дихлорпропил. Пергалоидалкил относится к алкилу, все атомы водорода которого замещены атомами галоидов. Предпочтительными галоидалкильными группами являются трифторметил и дифторметил.

"Галоген" или "галоид" могут быть фтором, хлором, бромом или йодом.

При использовании в данном документе, термин "гидроксикалкил" относится к алкильной группе, замещенной одной или несколькими гидроксигруппами (т.е., -ОН).

При использовании в данном документе, термин "алкенил" относится к олефинненасыщенной разветвленной или линейной группе, содержащей, по меньшей мере, одну двойную связь. Алкенильные группы включают, без ограничений, 1-пропенил, 2-пропенил, 1,3-бутадиенил, 1-бутенил, гексенил, пентенил, гексенил, гептенил, октенил и т.п.

При использовании в данном документе, термин "алкокси" относится к алкил-О-, где алкил был определен выше. Типичные примеры алкокси включают, без ограничений, метокси, этокси, пропокси, 2-пропокси, бутокси, трет-бутокси, пентилокси, гексилокси, циклопропилокси-, циклогексилокси- и т.п. Предпочтительно, алкоксигруппы содержат приблизительно 1-6 атомов углерода, более предпочтительно, приблизительно 1-4 атомов углерода.

При использовании в данном документе, термин "галоидалкокси" относится к галоидалкил-О-, где галоидалкил был определен выше. Типичными примерами галоидалкоксигрупп являются трифторметокси, дифторметокси и 1,2-дихлорэтокси. Предпочтительно, галоидалкоксигруппы содержат приблизительно 1-6 атомов углерода, более предпочтительно, приблизительно 1-4 атома углерода.

При использовании в данном документе, термин "алкоксикалкил" относится к алкильной группе, определенной в данном документе, замещенной одной или несколькими алкоксигруппами, определенными в данном документе.

При использовании в данном документе, термин "карбоциклил" относится к насыщенным или частично ненасыщенным (но не ароматическим) моноциклическим, бициклическим или трициклическим углеводородным группам, состоящим из 3-14 атомов углерода, предпочтительно, 3-9 или, более предпочтительно, 3-8 атомов углерода. Карбоциклилы включают

конденсированные, мостиковые или спиро-кольцевые системы. Термин "карбоциклил" охватывает циклоалкильные группы. Термин "циклоалкил" относится к полностью насыщенным моноциклическим, бициклическим или трициклическим углеводородным группам, состоящим из 3-12 атомов углерода, предпочтительно, 3-9 или, более предпочтительно, 3-8 атомов углерода. Типичные моноциклические карбоциклильные группы включают, без ограничений, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил или циклогексенил. Типичные бициклические карбоциклильные группы включают борнил, декагидронафтил, бицикло[2.1.1]гексил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[2.2.1]гептенил, 6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептил, 2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гептил, или бицикло[2.2.2]октил. Типичные трициклические карбоциклильные группы включают адамантил.

При использовании в данном документе, термин "галоидциклоалкил" относится к циклоалкилу, определенному в данном документе, замещенному одной или несколькими галоидными группами, определенными в данном документе. Предпочтительно, галоидциклоалкил может представлять собой моногалоидциклоалкил, дигалоидциклоалкил или полигалоидциклоалкил, включая пергалоидциклоалкил. Моногалоидциклоалкил может содержать один йод, бром, хлор или фтор в качестве заместителя. Дигалоидциклоалкильные и полигалоидциклоалкильные группы могут быть замещены двумя или более одинаковыми атомами галоидов или комбинацией разных галоидных групп.

При использовании в данном документе, термин "циклоалкенил" относится к олефинненасыщенным моноциклическим, бициклическим или трициклическим углеводородным группам, состоящим из 3-12 атомов углерода, предпочтительно, 3-9 или, более предпочтительно, 3-8 атомов углерода, и имеющим одну или несколько двойных связей. Типичные моноциклические циклоалкенильные группы включают, без ограничений, циклопентенил, циклопентадиенил, циклогексенил и т.п. Типичные бициклические циклоалкенильные группы включают, без ограничений, бицикло[2.2.1]гепт-5-енил и бицикло[2.2.2]окт-2-енил.

При использовании в данном документе, термин "циклоалкоксии" относится к циклоалкил-О-, где циклоалкил был определен выше.

При использовании в данном документе, термин "галоидциклоалкоксии" относится к галоидциклоалкил-О-, где галоидциклоалкил был определен выше.

При использовании в данном документе, термин "циклоалкоксиалкил" относится к алкильной группе, определенной в данном документе, замещенной

одной или несколькими циклоалкокси группами, определенными данным документе.

Термин “бициклический” или “бициклическая кольцевая система”, при использовании в данном документе, может включать конденсированную кольцевую систему, мостиковую кольцевую систему или спиро-кольцевую систему.

Термин “конденсированная кольцевая система”, при использовании в данном документе, представляет собой кольцевую систему, содержащую два или три кольца (предпочтительно, два кольца), независимо выбранные из карбоциклических, гетероциклических, арильных или гетероарильных колец, имеющих одну общую сторону. Конденсированная кольцевая система может содержать 4-15 кольцевых атомов, предпочтительно, 5-10 кольцевых атомов. Примеры конденсированных кольцевых систем включают октагидроизохинолин-2(1H)-ил, 2,3-дигидро-1H-инденил, октагидро-1H-пиридо[1,2-а]пиразинил и декагидроизохинолинил).

Термин “мостиковая кольцевая система”, при использовании в данном документе, обозначает кольцевую систему, имеющую карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, в котором два несмежных атома кольца соединены (с образованием мостика) одним или несколькими (предпочтительно, от одного до трех) атомами. Мостиковая кольцевая система может иметь более одного мостика в кольцевой системе (например, адамантил). Мостиковая кольцевая система может содержать 6-10 кольцевых атомов, предпочтительно, 7-10 кольцевых атомов. Примеры мостиковых кольцевых систем включают адамантил, 9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил, 8-азабицикло[3.2.1]октанил, бицикло[2.2.2]октанил, 3-азабицикло[3.1.1]гептанил, бицикло[2.2.1]гептанил, (1R,5S)-бицикло[3.2.1]октанил, 3-азабицикло[3.3.1]нонанил и бицикло[2.2.1]гептанил. Более предпочтительно, мостиковую кольцевую систему выбирают из группы, состоящей из 9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ила, 8-азабицикло[3.2.1]октанила и бицикло[2.2.2]октанила.

Термин “спиро-кольцевая система”, при использовании в данном документе, обозначает кольцевую систему, имеющую два кольца, каждое из которых независимо выбирают из карбоциклила или гетероциклила, где две кольцевые структуры имеют один общий атом. Спиро-кольцевые системы содержат от 5 до 14 кольцевых атомов. Примеры спиро-кольцевых систем включают 2-азаспиро[3.3]гептанил, спиропентанил, 2-окса-6-

азаспиро[3.3]гептанил, 2,7-дiazаспиро[3.5]нонанил, 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонанил, 6-окса-9-азаспиро[4.5]деканил, 6-окса-2-азаспиро[3.4]октанил, 5-азаспиро[2.3]гексанил и 2,8-дiazаспиро[4.5]деканил.

Термин "арил" относится к моноциклическим, бициклическим или трициклическим ароматическим углеводородным группам, содержащим от 6 до 14 атомов углерода в кольцевой части. В одном варианте воплощения, термин арил относится к моноциклическим и бициклическим ароматическим углеводородным группам, содержащим от 6 до 10 атомов углерода. Типичные примеры арильных групп включают фенил, нафтил, флуоренил и антраценил.

Термин "арил" также относится к бициклической или трициклической группе, в которой, по меньшей мере, одно кольцо является ароматическим и сконденсировано с одним или двумя неароматическими углеводородными кольцами. Неограничивающие примеры включают тетрагидронафталин, дигидронафтаденил и инданил.

При использовании в данном документе, термин "гетероциклил" относится к насыщенной или ненасыщенной, неароматической моноциклической, бициклической или трициклической кольцевой системе, содержащей от 3 до 15 кольцевых атомов, по меньшей мере, один из которых является гетероатомом, и до 10 из которых могут быть гетероатомами, где гетероатомы независимо выбирают из O, S и N и где N и S могут быть необязательно окислены до различных степеней окисления. В одном варианте воплощения, гетероциклил является 3-8-членным моноциклическим. В другом варианте воплощения, гетероциклил является 6-12-членным бициклическим. В еще одном варианте воплощения, гетероциклил является 10-15-членной трициклической кольцевой системой. Гетероциклильная группа может быть присоединена по гетероатому или по атому углерода. Гетероциклилы включают конденсированные или мостиковые кольцевые системы. Термин "гетероциклил" охватывает гетероциклоалкильные группы. Термин "гетероциклоалкил" относится к полностью насыщенному моноциклическому, бициклическому или трициклическому гетероциклилу, содержащему 3-15 кольцевых атомов, по меньшей мере один из которых является гетероатомом, и до 10 из которых могут быть гетероатомами, где гетероатомы независимо выбирают из O, S и N и где N и S могут быть необязательно окисленными до различных степеней окисления. Примеры гетероциклилов включают дигидрофуранил, [1,3]диоксолан, 1,4-диоксан, 1,4-дитиан, пиперазинил, 1,3-диоксолан, имидазолидинил, имидазолинил,

пирролидин, дигидропиран, оксатиолан, дитиолан, 1,3-диоксан, 1,3-дитианил, оксатианил, тиоморфолинил, оксиранил, азиридирил, оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, тетрагидропиранил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, азефинил, оксапинил, оксазепинил и диазепинил.

Термин "спирогетероциклоалкил", при использовании в данном документе, обозначает гетероциклоалкил, имеющий один общий кольцевой атом с группой, к которой он присоединен. Спирогетероциклоалкильные группы могут содержать от 3 до 15 кольцевых атомов. В предпочтительном варианте воплощения, спирогетероциклоалкил содержит от 3 до 8 кольцевых атомов, выбранных из углерода, азота, серы и кислорода, и является моноциклическим.

При использовании в данном документе, термин "гетероарил" относится к 5-14-членным моноциклическим, бициклическим, или трициклическим кольцевым системам, содержащим от 1 до 10 гетероатомов, независимо выбранных из N, O или S, где N и S могут быть необязательно окисленными до различных степеней окисления, и где, по меньшей мере, одно кольцо в кольцевой системе является ароматическим. В одном варианте воплощения, гетероарил является моноциклическим и содержит 5 или 6 кольцевых атомов. Примеры моноциклических гетероарильных групп включают пиридил, тиенил, фуранил, пирролил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил и тетразолил. В другом варианте воплощения, гетероарил является бициклическим и содержит от 8 до 10 кольцевых атомов. Примеры бициклических гетероарильных групп включают индолил, бензофуранил, хинолил, изохинолил, индазолил, индолинил, изоиндолил, индолизинил, бензамидазолил, хинолинил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолин и 6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидин.

Амино представляет собой группу, имеющую формулу NH_2 -. Термин N-алкиламино обозначает аминогруппу, в которой один из атомов водорода замещен на алкильную группу. Термин N,N-диалкиламино обозначает аминогруппу, в которой каждый из атомов водорода замещен на алкильную группу, которые могут быть одинаковыми или разными.

Термин "триалкилсилил" относится к $(\text{алкил})_3\text{-Si-}$, где все алкильные группы могут быть одинаковыми или разными.

Число атомов углерода в группе обозначается в данном документе индексами " $\text{C}_{x\text{-xx}}$ ", где x и xx являются целыми числами. Например, " C_{1-4} -алкил" обозначает алкильную группу, которая содержит от 1 до 4 атомов углерода; C_{1-6} -

алкокси обозначает алкоксигруппу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода; C₆₋₁₀-арил обозначает арильную группу, содержащую от 6 до 10 атомов углерода; и C₁₋₄-галоидалкил обозначает галоидалкильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода.

Раскрытые соединения могут содержать в молекуле один или несколько асимметричных центров. В соответствии с данным описанием, любая структура без указания стереохимии должна пониматься как охватывающая все различные оптические изомеры (например, диастереомеры и энантиомеры) в чистой или по существу чистой форме, а также их смеси (такие как рацемическая смесь или энантиомерно обогащенная смесь). Специалистам хорошо известно, как получить такие оптически активные формы (например, разделением рацемической формы методами перекристаллизации, синтезом из оптически-активных исходных материалов, хиральным синтезом, или хроматографическим разделением с использованием хиральной неподвижной фазы). Соединения могут быть изотопно мечеными соединениями, например, соединениями, включающими различные изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, йода или хлора. Раскрытые соединения могут существовать в таутомерных формах, и предусматриваются смеси и отдельные индивидуальные таутомеры. В дополнение к этому, некоторые соединения могут проявлять полиморфизм.

Соединение формулы (I) или (II) может модулировать активность рецепторов S1P. Соединение формулы (I) или (II) может обладать активностью агониста или антагониста рецептора S1P. Соединение может быть селективным к рецептору S1P₄. Соединение может быть селективным антагонистом S1P₄. Селективный может означать, что соединение связывается с рецептором (или относительно маленькой группой родственных молекул или белков) в сложной смеси или, другими словами, при экспозиции различными близко родственными типами рецепторов, соединение может предпочтительно связываться только с одним из типов рецепторов. Соединение может обладать афинностью к рецептору S1P₄, по меньшей мере в 100 раз, по меньшей мере в 50 раз, по меньшей мере в 10 раз, по меньшей мере в 5 раз или по меньшей мере в 2 раза, большей, чем к рецептору S1P₁, рецептору S1P₂, рецептору S1P₃ или рецептору S1P₅.

Ингибитор S1P₄-медируемой активности может блокировать взаимодействие S1P с рецептором S1P₄. Например, ингибитор может быть антагонистом рецептора S1P₄. Антагонист может быть молекулой, обладающей

аффинностью к рецептору, но не индуцирующей активность или специфическую активность рецептора. Антагонист может связываться с рецептором S1P₄ с величиной IC₅₀ менее 1 мкМ, менее 750 нМ, менее 500 нМ, менее 250 нМ или менее 100 нМ. Антагонист может связываться с рецептором S1P₄ с величиной IC₅₀ в интервале значений от 1 нМ до 1 мкМ, от 1 нМ до 500 нМ, от 10 нМ до 250 нМ, от 25 нМ до 100 нМ, или от 50 нМ до 100 нМ.

Соединения могут также промотировать дифференциацию клеток-предшественников олигодендроцитов. Соединения могут способствовать миелинизации или ремиелинизации.

"Модулятор S1P" относится к соединению или композиции, способным индуцировать детектируемое изменение активности рецептора S1P *in vivo* или *in vitro* (например, по меньшей мере 10% увеличения или снижения активности S1P при измерении данным методом анализа, таким как биотест, описанный в примерах и известный специалистам. "Рецептор S1P" относится ко всем субтипам рецептора S1P (например, рецепторам S1P, S1P₁, S1P₂, S1P₃, S1P₄ или S1P₅), если не будет указан конкретный субтип. Специалистам хорошо известно, как определить активность агониста или антагониста S1P с использованием стандартных тестов, описанных в данном документе, или с использованием других подобных тестов, которые хорошо известны специалистам. В некоторых случаях, в зависимости от типа клеток и используемых условий, модулятор S1P может обладать активностью агониста или антагониста, даже для одного и того же субтипа рецепторов.

Биологические эффекты модулятора S1P могут изменяться в зависимости от того, обладает соединение активностью агониста или антагониста рецептора S1P. Потенциальные области применения модулятора S1P включают, без ограничений, профилактику или лечение патологического состояния или симптома у млекопитающего. Например, состояние может включать астму, воспалительные невропатии, артрит, красную волчанку, псориаз, ишемически-реперфузионное повреждение, солидную опухоль, опухолевые метастазы, болезни, ассоциированные с ангиогенезом, болезнь сосудов, болевое состояние, острую вирусную болезнь или инсулинзависимый диабет и инсулиннезависимый диабет. Состояние может изменять миграцию лимфоцитов как способ лечения невропатической боли, индуцированной воспалением боли (например, в тех случаях, когда задействованы простагландины) или лечения аутоиммунных патологий, таких как увеит, диабет типа I, ревматоидный артрит, хронические

воспалительные расстройства, воспалительные болезни кишечника (например, болезнь Крона и неспецифический язвенный колит), рассеянный склероз и в стентах с лекарственным покрытием. Дополнительные области применения могут включать лечение дегенеративных болезней мозга, болезней сердца, раков или гепатита С. См., например, WO 2005/085295, WO 2004/010987, WO 03/097028 и WO 2006/072562, каждый из которых целиком включен сюда в качестве ссылки. Класс агонистов рецептора S1P описан во временной заявке США № 60/956111, поданной 15 августа 2007 г., и PCT/US2008/073378, поданной 15 августа 2008 г., каждая из которых целиком включена сюда в качестве ссылки. См. также временную заявку США № 61/231539, поданную 5 августа 2009 г., и PCT/US2010/44607, поданную 5 августа 2010 г., каждая из которых целиком включена сюда в качестве ссылки.

Дополнительные потенциальные области применения модулятора S1P включают, без ограничений, профилактику или лечение патологического состояния или симптома у млекопитающего. Например, состояние может включать ингибированную клеточную миграцию клеток-предшественников олигодендроцитов (ОРС). Потенциальные области применения антагониста рецептора S1P и селективных антагонистов рецепторов типа S1P₄ включают, в частности, без ограничений, профилактику или лечение патологического состояния или симптома у млекопитающего.

"Лечение" рассеянного склероза включает лечение различных форм болезни, включая рецидивирующе-ремиттирующую, хронически прогрессирующую, и агонисты/антагонисты рецептора S1P могут быть использованы сами по себе или в сочетании с другими агентами для облегчения проявлений и симптомов болезни, а также профилактически.

В дополнение к этому, раскрытые соединения могут быть использованы для изменения миграции лимфоцитов как способ увеличения продолжительности выживания аллотрансплантата, например, трансплантации, включая трансплантаты солидных органов, лечение болезни трансплантат против хозяина, трансплантации костного мозга и т.п.

В дополнение к этому, раскрытые соединения могут быть пригодными для ингибирования S1P-лиазы. S1P-лиаза представляет собой внутриклеточный фермент, который необратимо разрушает S1P. Ингибирование S1P-лиаза нарушает миграцию лимфоцитов с сопутствующей лимфопенией. Соответственно, ингибиторы S1P-лиазы могут быть пригодными для модулирования функции

иммунной системы. Таким образом, раскрытые соединения могут быть использованы для ингибирования S1P-лиазы. Это ингибирование может быть взаимосвязанным с активностью рецептора S1P, или быть независимым от активности любого рецептора S1P.

В дополнение к этому, раскрытые соединения могут быть пригодны для использования в качестве антагонистов каннабиноидного рецептора CB₁. Антагонизм CB₁ ассоциирован со снижением веса тела и улучшением профилей липидов крови. Антагонизм CB₁ может быть взаимосвязанным с активностью рецептора S1P, или быть независимым от активности любого рецептора S1P.

В дополнение к этому, раскрытые соединения могут быть пригодны для ингибирования группы IVA цитозольной PLA₂ (цитозольной фосфолипазы A₂, cPLA₂). cPLA₂ катализирует высвобождение эйкозановых кислот (например, арахидоновой кислоты). Эйкозановые кислоты трансформируются в провоспалительные эйкозаноиды, такие как простагландины и лейкотриены. Таким образом, раскрытые соединения могут быть пригодны для использования в качестве противовоспалительных агентов. Такое ингибирование может быть взаимосвязано с активностью рецептора S1P, или быть независимым от активности любого рецептора S1P.

В дополнение к этому, раскрытые соединения могут быть пригодны для ингибирования мультисубстратной липидной киназы (MuLK). MuLK экспрессируется с высокими уровнями во многих человеческих опухолевых клетках, и потому ее ингибирование может замедлять рост или распространение опухолей.

Фармацевтические композиции могут включать соединения формулы (I) или (II). Более конкретно, могут быть приготовлены фармацевтические композиции таких соединений с использованием стандартных фармацевтически приемлемых носителей, наполнителей, солюбилизаторов и стабилизаторов, известных квалифицированным специалистам. Например, фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или (II), или ее соль, аналог, производное, или модификацию, как описано в данном документе, используется для введения соответствующего соединения субъекту.

Соединения формулы (I) или (II) являются пригодными для лечения болезни или расстройства, включающего введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически приемлемого количества соединения формулы (I) или (II), или фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное

количество соединения формулы (I) или (II) и фармацевтически приемлемый носитель.

Соединения формулы (I) или (II) могут быть использованы в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным активным ингредиентом, таким как лекарственное средство, используемое для лечения рассеянного склероза, такое как тисабри (Tysabri®), диметилфумарат, интерферон (такой как пегилированные или не-пегилированные интерфероны, предпочтительно, интерферон β -1а или пегилированный интерферон β -1а), глатирамер ацетат, соединение, улучшающее сосудистую функцию, иммуномодулятор (такой как финголимод, циклоспорины, рапамицины или аскомицины, или их иммуносупрессорные аналоги, например, циклоспорин А, циклоспорин G, FK-506, ABT-281, ASM981, рапамицин, 40-O-(2-гидрокси)этилрапамицин и т.д.); кортикостероиды; циклофосфамид; азатиоприн; митоксантрон, метотрексат; лефлуномид; мизорибин; микофенольная кислота; микофенолят мофетил; 15-дезоксиспергулин; дифлукортолон валерат; дифлупреднат; аклометазон дипропионат; амцинонид; амсакрин; аспарагиназа; азатиоприн; базиликсимаб; беклометазон дипропионат; бетаметазон; бетаметазон дипропионат; бетаметазон натрий фосфат; бетаметазон валерат; будесонид; каптоприл; хлорметин хлоргидрат; клобетазол пропионат; кортизон ацетат; кортивазол; циклофосфамид; цитарабин; даклизумаб; дактиномицин; десонид; дезоксиметазон; дексаметазон; дексаметазон ацетат; дексаметазон изоникотинат; дексаметазон натрия метасульфобензоат; дексаметазонфосфат; дексаметазон тебутат; дихлоризон ацетат; доксорубин хлоргидрат; эпирубин хлоргидрат; флуклоролон ацетонид; флудрокортизон ацетат; флудроксикортид; флуметазон пивалат; флунисолид; флуоцинолон ацетонид; флуоцинонид; флуокортолон; флуокортолон гексаноат; флуокортолон пивалат; фторметолон; флупредниден ацетат; флутиказон пропионат; гемцитабин хлоргидрат; галцинолид; гидрокортизон; гидрокортизон ацетат; гидрокортизон бутират; гидрокортизон гемисукцинат; мелфалан; мепреднизон; меркаптопурин; метилпреднизолон; метилпреднизолон ацетат; метилпреднизолон гемисукцинат; мизопростол; муромонаб-cd3; микофенолят мофетил; параметазон ацетат; предназолон, преднизолон; преднизолон ацетат; преднизолон капроат; преднизолон натрия метасульфобензоат; преднизолон натрий фосфат; преднизон; преднилиден; рифампицин; рифампицин натрий; такролимус; терифлуномид; талидомид; тиотепа; тиксокортол пивалат; триамцинолон; триамцинолон ацетонид гемисукцинат; триамцинолон бенетонид; триамцинолон диацетат; триамцинолон

гексацетонид; иммуносупрессорные моноклональные антитела, например, моноклональные антитела к рецепторам лейкоцитов, например, MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD20 (например, ритуксимаб и окрелизумаб), CD25, CD28, B7, CD40, CD45, CD56 (например, даклизумаб), или CD58 или их лиганды; или другие иммуномодулирующие соединения, например CTLA41g, или другие ингибиторы молекул адгезии, например mAbs (моноклональные антитела) или низкомолекулярные ингибиторы, включая антагонисты селектина и антагонисты VLA-4 (такие как тисабри (Tysabri®)); ремиелинизирующие агенты, такие как BIIIB033. Соединения формулы (I) или формула (II) также могут быть использованы в комбинации с агентами для лечения симптомов рассеянного склероза, такими как фампридин.

Аксоны и дендриты могут отходить от нейронов. Дистальный конец отходящего аксона или нейрита может включать специализированный участок, известный как ростовой конус. Ростовые конусы могут ощущать локальное окружение и могут направлять рост аксона в сторону нейронной клетки-мишени. Ростовые конусы могут реагировать на внешние стимулы, например, поверхностную адгезионную способность, факторы роста, нейротрансмиттеры и электрические поля. Ростовые конусы могут продвигаться со скоростью одного-двух миллиметров в день. Ростовый конус может обследовать область впереди и по обе стороны с помощью отростков, называемых ламеллоподиями и филоподиями. В тех случаях, когда отросток входит в контакт с неблагоприятной поверхностью, он может отодвинуться. В тех случаях, когда отросток входит в контакт с благоприятной для роста поверхностью, он может продолжать продвигаться и направлять ростовой конус в эту сторону. Когда ростовой конус достигнет соответствующей клетки-мишени, может образовываться синаптическая связь.

На функцию нервной клетки могут влиять контакты между нейронами и другими клетками, находящимися в их ближайшем окружении (Rutishauser, et al., 1988, *Physiol. Rev.* 68:819, которая целиком включена сюда в качестве ссылки). Такие клетки могут включать специализированные глиальные клетки, олигодендроциты в центральной нервной системе (ЦНС) и шванновские клетки в периферической нервной системе (ПНС), которые могут создавать вокруг нейронального аксона миелиновую оболочку (Lemke, 1992, в: *An Introduction to Molecular Neurobiology*, Z. Hall, Ed., p. 281, Sinauer, каждая из которых целиком включена сюда в качестве ссылки).

Нейроны ЦНС могут обладать врожденным потенциалом к регенерации после повреждений, но эта их способность может ингибироваться ингибиторными белками, присутствующими в миелине (Brittis et al., 2001, *Neuron* 30:11-14; Jones et al., 2002, *J. Neurosci.* 22:2792-2803; Grimpe et al., 2002, *J. Neurosci.* 22:3144-3160, которые все целиком включены сюда в качестве ссылок).

Было охарактеризовано несколько миелин-ингибирующих белков, присутствующих в олигодендроцитах. Известные примеры миелин-ингибирующих белков могут включать NogoA (Chen et al., *Nature*, 2000, 403, 434-439; Grandpre et al., *Nature* 2000, 403, 439-444, которые все целиком включены сюда в качестве ссылок), миелин-ассоциированный гликопротеин (MAG) (McKerracher et al., 1994, *Neuron* 13:805-811; Mukhopadhyay et al., 1994, *Neuron* 13:757-767, которые все целиком включены сюда в качестве ссылок) или гликопротеин олигодендроцитов (OM-gp), Mikol et al., 1988, *J. Cell. Biol.* 106:1273-1279, которые все целиком включены сюда в качестве ссылок). Каждый из этих белков может быть лигандом нейронального рецептора Nogo-1 (NgR1) (Wang et al., *Nature* 2002, 417, 941-944; Grandpre et al., *Nature* 2000, 403, 439-444; Chen et al., *Nature*, 2000, 403, 434-439; Domeniconi et al., *Neuron* 2002, опубликовано онлайн 28 июня 2002 г., которые все целиком включены сюда в качестве ссылок).

Рецептор Nogo-1 (NgR1) может быть GPI (гликозилфосфатидилинозитол)-заякоренным мембранным белком, содержащим 8 лейцин-богатых повторов (Fournier et al., 2001, *Nature* 409:341-346, которая целиком включена сюда в качестве ссылки). При взаимодействии с ингибирующими белками (например, NogoA, MAG и OM-gp), комплекс NgR1 может трансдуцировать сигналы, приводящие к коллапсу ростового конуса и ингибированию разрастания нейрита.

Существует потребность в молекулах и способах ингибирования NgR1-медируемого коллапса ростового конуса и возникающего вследствие этого ингибирования разрастания нейрита. Дополнительно, существует потребность в молекулах, которые увеличивают нейрональное выживание и регенерацию аксонов, в особенности, для лечения болезни, расстройства или травм, связанных с повреждением аксонов, гибелью нейрональных клеток или олигодендроцитов, демиелинизацией или дисмиелинизацией, или вообще относящихся к нервной системе.

Такие болезни, расстройства или поражения могут включать, без ограничений, рассеянный склероз (MS), прогрессирующую многоочаговую лейкоэнцефалопатию (PML), энцефаломиелит (EPL), центральный понтийный

миелиноз (CPM), адренолейкодистрофию, болезнь Александра, болезнь Пелицеуса-Мерцбахера (PMZ), глобоидно-клеточную лейкодистрофию (болезнь Краббе) и валлеровское перерождение, ретробульбарный неврит, поперечный миелит, боковой амиотрофический склероз (ALS), болезнь Гентингтона, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, травму спинного мозга, травматическое повреждение мозга, пострадиационное поражение, неврологические осложнения химиотерапии, инсульт, острую ишемическую нейропатию зрительного нерва, дефицит витамина E, синдром Фриедрих-подобной атаксии с селективным дефицитом витамина E, AR, синдром Бессена-Корнцвейга, синдром Маркиафавы-Биньями, метахроматическую лейкодистрофию, тригеминальную невралгию или периферический паралич лицевого нерва. Наиболее распространенной из этих болезней может быть рассеянный склероз (РС), поражающий приблизительно 2,5 миллиона человек во всем мире.

РС может начинаться с рецидивирующе-ремиттирующего течения неврологического процесса, которое затем может прогрессировать до хронической фазы с усиливающимся неврологическим поражением. РС может быть ассоциирован с разрушением миелина, олигодендроцитов или аксонов, локализованных на участках хронического поражения. Демиелинизация, наблюдающаяся при РС, не всегда может быть постоянной и на ранних стадиях болезни была задокументирована ремиелинизация. Для ремиелинизации нейронов могут требоваться олигодендроциты.

Могут быть доступны различные модифицирующие течение болезни схемы лечения РС, включая использование кортикостероидов и иммуномодуляторов, таких как интерферон-бета или тисабри (Tysabri®). В дополнение к этому, вследствие центральной роли олигодендроцитов и миелинизации в РС, были попытки разработки терапий, направленных на увеличение числа олигодендроцитов или усиление миелинизации. См., например, Cohen et al., U.S. Pat. No. 5,574,009; Chang et al., *N. Engl. J. Med.* 346: 165-73 (2002), которые все целиком включены сюда в качестве ссылок. Однако, продолжает существовать неотложная потребность в создании дополнительных терапий РС и других расстройств, связанных с демиелинизацией и дисмиелинизацией.

Соединение формулы (I) или (II) может способствовать миелинизации или ремиелинизации. Способ может включать введение в клетки соединения формулы (I) или (II). Способ промотирования дифференциации клеток-предшественников олигодендроцитов может включать введение в клетки

соединения формулы (I) или (II). Способ лечения рассеянного склероза может включать введение соединения формулы (I) или (II) субъекту.

Доза соединения формулы (I) или (II), которая вводится субъекту, может составлять менее 10 мкг, менее 25 мкг, менее 50 мкг, менее 75 мкг, менее 0,10 мг, менее 0,25 мг, менее 0,5 мг, менее 1 мг, менее 2,5 мг, менее 5 мг, менее 10 мг, менее 15 мг, менее 20 мг, менее 50 мг, менее 75 мг, менее 100 мг, или менее 500 мг.

Введение может включать местное, энтеральное, парентеральное, трансдермальное, трансмукозальное, ингаляционное, интрацистернальное, эпидуральное, интравагинальное, внутривенное, внутримышечное, подкожное, интрадермальное или интравитреальное введение.

Продолжительность введения может составлять менее 30 секунд, менее 1 минуты, приблизительно 1 минуту, от 1 до 5 минут, от 5 до 10 минут, от 10 до 20 минут, от 20 до 30 минут, от 30 минут до 1 часа, от 1 до 3 часов, от 3 до 6 часов, от 6 до 12 часов, от 12 до 24 часов, более 24 часов.

Введение ингибитора или соединения может включать многократное введение. Период времени между введениями может составлять менее 30 секунд, менее 1 минуты, приблизительно 1 минуту, от 1 до 5 минут, от 5 до 10 минут, от 10 до 20 минут, от 20 до 30 минут, от 30 минут до 1 часа, от 1 до 3 часов, от 3 до 6 часов, от 6 до 12 часов, от 12 до 24 часов, более 24 часов.

Период времени между последовательными введениями может составлять менее 30 секунд, менее 1 минуты, приблизительно 1 минуту, от 1 до 5 минут, от 5 до 10 минут, от 10 до 20 минут, от 20 до 30 минут, от 30 минут до 1 часа, от 1 до 3 часов, от 3 до 6 часов, от 6 до 12 часов, от 12 до 24 часов, от 24 до 48 часов, от 48 до 72 часов, от 72 часов до 1 недели или от 1 до 2 недель.

Введение ингибитора или соединения в клетки может включать клетки *in vitro* или *in vivo* системы или модели. Клетки могут быть частью клеточной линии. Клеточная линия может быть первичной или вторичной клеточной линией. Клеточная линия может быть бессмертной клеточной линией. Клетки могут быть разрушены и иметь вид клеточного лизата. Клетки могут быть частью живого организма, т.е., субъекта, например, млекопитающего. Млекопитающее может включать крысу, мышь, песчанку, хомяка, кролика или человека. Человек может быть субъектом или пациентом.

Способ может дополнительно включать контроль какой-либо характеристики образца или субъекта. Образец может быть извлечен из субъекта.

Например, образец может включать образец клеток или ткани субъекта. Образец может включать кровь, плазму или нейрональную ткань, включая нейроны или глиальные клетки. Образец также может оставаться в субъекте. Например, образец может быть тканью или клетками внутри пациента, за которыми проводится наблюдение.

Способ может дополнительно включать обеспечение не подвергнутых воздействию контрольных клеток, образца или субъекта и измерение характеристики образца не подвергнутых воздействию контрольных клеток, образца или субъекта.

Характеристика может включать присутствие или отсутствие молекулы, концентрацию молекулы, например, основного белка миелина, миелин-ассоциированного гликопротеина или гликопротеина миелина олигодендроцитов. В некоторых вариантах воплощения, определение присутствия молекулы может включать определение концентрации молекулы, определение степени чистоты молекулы или определение количества молекулы.

Характеристика может быть проводимостью ткани или клетки. Характеристика может быть излучением, например, электромагнитным излучением.

Контроль характеристики может включать одно лишь наблюдение характеристики образца или субъекта. Контроль характеристики может включать контроль характеристики до того, как соединение формулы (I) или (II) будет введено в образец или субъекту. Контроль характеристики может включать контроль характеристики после того, как соединение будет введено в образец или субъекту. Контроль характеристики может включать контроль характеристики после того, как в образец или субъекту будет введена известная концентрация соединения.

Контроль характеристики образца или субъекта может включать наблюдение за характеристикой с помощью микроскопа. Контроль характеристики композиции может включать измерение характеристики с помощью микроскопа. Контроль характеристики композиции может включать контроль характеристики с использованием фотоснимков или видеозаписей. Фотографирование или видеозапись может производиться на пленку или в цифровой форме. Контроль характеристики может включать проведение сканирования, например, магнитно-резонансной визуализации (MRI) или компьютерной томографии (CT).

Промотирование миелинизации, ремиелинизации или дифференциации клеток-предшественников олигодендроцитов может предотвращать или может лечить патологическое состояние или симптом у млекопитающего. Патологическое состояние может быть рассеянным склерозом, аутоиммунными болезнями, хроническими воспалительными расстройствами, астмой, воспалительными невропатиями, артритом, отторжением трансплантата, болезнью Крона, неспецифическим язвенным колитом, красной волчанкой, псориазом, ишемически-реперфузионными повреждениями, солидными опухолями и опухолевыми метастазами, болезнью, ассоциированной с ангиогенезом, болезнями сосудов, болевыми состояниями, острыми вирусными заболеваниями, воспалительной болезнью кишечника, инсулинзависимым диабетом или инсулиннезависимым диабетом.

Соединение может быть введено в виде фармацевтической композиции. Фармацевтическая композиция может включать соединение формулы (I) или (II). Более конкретно, соединение формулы (I) или (II) может быть приготовлено в виде фармацевтических композиций с использованием стандартных фармацевтически приемлемых носителей, наполнителей, солюбилизаторов и стабилизаторов, известных квалифицированным специалистам. Например, фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или (II), или его соль, аналог, производное или модификацию, как описано в данном документе, может быть использована для введения субъекту соответствующего соединения.

Соединение формулы (I) или (II) может быть пригодным для лечения болезни или расстройства, например, в способе, включающем введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически приемлемого количества соединения формулы (I) или (II), или фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или (II) и фармацевтически приемлемый носитель.

В тех случаях, когда соединение формулы (I) или (II) может быть достаточно основным или кислотным для образования стабильных нетоксичных кислых или основных солей, может быть приемлемым приготовление и введение соединений в виде фармацевтически приемлемых солей. Примерами фармацевтически приемлемых солей могут быть органические соли присоединения кислоты, полученные с кислотами, образующими физиологически приемлемый анион, например, тозилат, метансульфонат, ацетат, цитрат, малонат,

тарtrat, сукцинат, бензоат, аскорбат, α -кетоглутарат или α -глицерофосфат. Также могут быть приготовлены неорганические соли, включая гидрохлоридные, сульфатные, нитратные, бикарбонатные и карбонатные соли.

Фармацевтически приемлемые соли могут быть получены с использованием стандартных процедур, хорошо известных специалистам, например, путем проведения реакции достаточно основного соединения, такого как амин, с пригодной кислотой, дающей физиологически приемлемый анион. Также могут быть приготовлены соли карбоновых кислот с щелочным металлом (например, натрием, калием или литием) или щелочноземельным металлом (например, кальцием).

Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания могут быть приготовлены из неорганических и органических оснований. Соли неорганических оснований могут включать, без ограничений, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция или магния. Соли, полученные из органических оснований, могут включать, без ограничений, соли первичных, вторичных или третичных аминов, таких как алкиламины, диалкиламины, триалкиламины, замещенные алкиламины, ди(замещенные алкил)амины, три(замещенные алкил)амины, алкениламины, диалкениламины, триалкениламины, замещенные алкениламины, ди(замещенные алкенил)амины, три(замещенные алкенил)амины, циклоалкиламины, ди(циклоалкил)амины, три(циклоалкил)амины, замещенные циклоалкиламины, дизамещенный циклоалкиламин, тризамещенные циклоалкиламины, циклоалкениламины, ди(циклоалкенил)амины, три(циклоалкенил)амины, замещенные циклоалкениламины, дизамещенный циклоалкениламин, тризамещенные циклоалкениламины, ариламины, диариламины, триариламины, гетероариламины, дигетероариламины, тригетероариламины, гетероциклические амины, дигетероциклические амины, тригетероциклические амины, или смешанные ди- и триамины, в которых по меньшей мере два из заместителей амина могут быть разными и могут быть алкилом, замещенным алкилом, алкенилом, замещенным алкенилом, циклоалкилом, замещенным циклоалкилом, циклоалкенилом, замещенным циклоалкенилом, арилом, гетероарилом или гетероциклическим радикалом и т.п. Также могут быть включены амины, в которых два или три заместителя, вместе с азотом аминогруппы, образуют гетероциклическую или гетероарильную группу. Неограничивающие примеры аминов могут включать изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, три(изопропил)амин, три(н-пропил)амин, этаноламин, 2-диметиламиноэтанол,

трометамин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидрабамин, холин, бетаин, этилендиамин, глюкозамин, N-алкилглюкамины, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, морфолин или N-этилпиперидин и т.п. Могут быть пригодными другие производные карбоновой кислоты, например, амиды карбоновых кислот, включая карбоксамиды, низшие алкилкарбоксамиды или диалкилкарбоксамиды и т.п.

Соединение формулы (I) или (II), приготовленное в виде фармацевтической композиции и введенное хозяину-млекопитающему, такому как пациент, в виде различных форм, адаптированных к выбранному пути введения, например, перорально или парентерально, в виде глазных капель, внутривенным, внутримышечным, местным или подкожным путями.

Таким образом, соединение формулы (I) или (II) может быть системно введено, например, перорально, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, таким как инертный разбавитель или усвояемый съедобный носитель. Они могут быть заключены в твердые или мягкие желатиновые капсулы, могут быть спрессованы в таблетки, или могут быть включены непосредственно в пищевые продукты рациона пациента. Для перорального терапевтического введения, активное соединение может быть объединено с одним или несколькими эксципиентами и использовано в виде таблеток для приема внутрь, таблеток для рассасывания в щечном кармане, пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов или облаток и т.п. Такие композиции и препараты должны содержать, по меньшей мере, приблизительно 0,1% активного соединения. Процентное содержание в композициях и препаратах может, конечно, меняться и может условно составлять от приблизительно 2 до приблизительно 60% от веса данной дозированной лекарственной формы. Количество активного соединения в таких терапевтически пригодных композициях может быть таким, чтобы оно обеспечивало получение эффективной дозы.

Таблетки, пастилки, пилюли, капсулы и т.п. могут включать следующие материалы: связующие, такие как трагакант, гуммиарабик, кукурузный крахмал или желатин; эксципиенты, такие как дикальцийфосфат; распушивающий агент, такой как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновая кислота и т.п.; смазывающее вещество, такое как стеарат магния; или подсластитель, такой как сахароза, фруктоза, лактоза или аспартам, или может быть добавлено вкусовое вещество, такое как перечная мята, винтергриновое масло или вишневый ароматизатор. В тех случаях, когда дозированная лекарственная форма

представляет собой капсулу, она может содержать, в дополнение к материалам вышеуказанного типа, жидкий носитель, такой как растительное масло или полиэтиленгликоль. Различные другие материалы могут присутствовать в качестве покрытий или иначе модифицировать физическую форму твердой дозированной лекарственной формы. Например, таблетки, пилюли или капсулы могут иметь покрытие из желатина, воска, шеллака или сахара и т.п. Сироп или эликсир могут содержать активное соединение, сахарозу или фруктозу в качестве подсластителя, метил- или пропилпарабены в качестве консервантов, краситель и вкусовое вещество, такое как вишневый или апельсиновый ароматизатор. Конечно, любой материал, используемый для приготовления любой дозированной лекарственной формы, должен быть фармацевтически приемлемым и по существу нетоксичным в используемых количествах. В дополнение к этому, активное соединение может быть включено в препараты и устройства с замедленным высвобождением.

Активное соединение также может быть введено внутривенно или интраперитонеально путем инфузии или инъекции. Растворы активного соединения или его солей могут быть приготовлены в воде, необязательно смешанной с нетоксичным поверхностно-активным веществом. Дисперсии также могут быть приготовлены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях, триацетине и их смесях и в маслах. В обычных условиях хранения и применения, такие препараты могут содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

Типичные фармацевтические дозированные формы для инъекции или инфузии могут содержать стерильные водные растворы или дисперсии, или стерильные порошки, содержащие активный ингредиент, адаптированный для экстемпорального приготовления стерильных растворов или дисперсий для инъекции или инфузии, необязательно, инкапсулированных в липосомах. Во всех случаях, конечная дозированная форма должна быть стерильной, жидкой и стабильной в условиях изготовления и хранения. Жидкий носитель или среда могут быть растворителем или жидкой дисперсионной средой, содержащей, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль, жидкие полиэтиленгликоли и т.п.), растительные масла, или нетоксичные глицериновые сложные эфиры и их смеси. Требуемая текучесть может поддерживаться, например, путем формирования липосом, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий или путем использования поверхностно-

активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов можно обеспечить с помощью различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты или тимеросала и т.п. Во многих случаях, предпочтительным является включение изотонических агентов, например, сахаров, буферов или хлорида натрия. Пролонгированное всасывание композиций для инъекций может обеспечиваться путем использования в композициях агентов, замедляющих всасывание, например, алюминия моностеарата или желатина.

Стерильные растворы для инъекций могут быть приготовлены путем включения активного соединения в требуемое количество соответствующего растворителя с различными другими ингредиентами, перечисленными выше, при необходимости, с последующей стерилизацией на фильтре. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций, предпочтительными способами приготовления могут быть методики вакуумной сушки и сушки вымораживанием, которые могут давать порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный желательный ингредиент, присутствующий в предварительно подвергнутых стерилизации фильтрованием растворах.

Для местного введения, соединение формулы (I) или (II) может быть нанесено в чистом виде, например, в тех случаях, когда они представляют собой жидкости. Однако, обычно может быть желательным наносить их на кожу в виде композиций или составов, в комбинации с дерматологически приемлемым носителем, который может быть твердым веществом или жидкостью.

Типичные твердые носители могут включать тонкодисперсные твердые вещества, такие как тальк, глина, микрокристаллическая целлюлоза, диоксид кремния, оксид алюминия и т.п. Пригодные жидкие носители включают воду, спирты или гликоли или смеси вода-спирт/гликоль, в которых соединения по настоящему изобретению могут быть растворены или диспергированы в эффективных количествах, необязательно, с помощью нетоксичных поверхностно-активных веществ. Адъюванты, такие как ароматизаторы и дополнительные антимикробные агенты, могут быть добавлены для оптимизации свойств для данных условий применения. Готовые жидкие композиции могут быть нанесены с помощью впитывающих тампонов, использованы для пропитки бинтов и других перевязочных материалов, или нанесены разбрызгиванием на пораженный участок с помощью насосных или аэрозольных распылителей.

Загустители, такие как синтетические полимеры, жирные кислоты, соли или сложные эфиры жирных кислот, жирные спирты, модифицированные целлюлозы или модифицированные минеральные материалы, также могут быть использованы с жидкими носителями с образованием намазываемых паст, гелей, жидких мазей, мыл и т.п., для нанесения непосредственно на кожу пользователя.

Примеры пригодных дерматологических композиций, которые могут быть использованы для нанесения соединений формулы (I) или (II) на кожу, известны специалистам; например, см. Jacquet et al. (патент США № 4608392), Geria (патент США № 4992,478), Smith et al. (патент США № 4559157) и Wortzman (патент США № 4820508), которые все целиком включены сюда в качестве ссылок.

Пригодные дозировки соединений формулы (I) или (II) могут быть определены путем сравнения их *in vitro* активности и *in vivo* активности на животных моделях. Способы экстраполяции доз, эффективных для мышей и других животных, на людей, известны специалистам; например, см. патент США № 4938949, который целиком включен сюда в качестве ссылки.

Обычно, концентрация соединения (соединений) формулы (I) или (II) в жидкой композиции, такой как лосьон, может составлять от приблизительно 0,1 до приблизительно 25 % мас., предпочтительно, приблизительно 0,5-10 % мас. Концентрация в полутвердой или твердой композиции, такой как гель или порошок, может составлять приблизительно 0,1-5 % мас., предпочтительно, приблизительно 0,5-2,5 % мас., от общего веса композиции.

Количество соединения или его активной соли или производного, необходимое для использования при лечении, может меняться в зависимости не только от конкретной выбранной соли, но также от пути введения, характера состояния, лечение которого проводится, и возраста и состояния пациента, и может в конечном итоге определяться на усмотрение лечащего или клинического врача. В общем, однако, доза может иметь значение в интервале от приблизительно от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 мг/кг веса тела в день.

Соединение можно удобно вводить в виде дозированной лекарственной формы; например, содержащей от 0,01 до 10 мг, или от 0,05 до 1 мг, активного ингредиента на дозированную лекарственную форму. В некоторых вариантах воплощения может быть пригодной доза, равная 5 мг/кг или меньше.

Активный ингредиент может быть введен для достижения желательной пиковой концентрации активного соединения в плазме. Желательная пиковая

концентрация в плазме может составлять от приблизительно 0,5 мкМ до приблизительно 75 мкМ, предпочтительно, от приблизительно 1 мкМ до 50 мкМ, или от приблизительно 2 мкМ до приблизительно 30 мкМ. Этого можно достичь, например, с помощью внутривенной инъекции 0,05-5% раствора активного ингредиента, необязательно, в физиологическом растворе, или путем перорального введения в виде болюса, содержащего от приблизительно 1 мг до приблизительно 100 мг активного ингредиента.

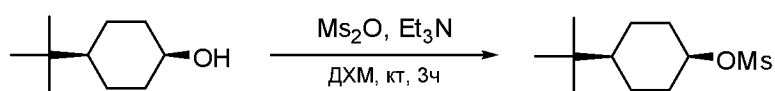
Желательная доза может условно иметь вид разовой дозы или кратных доз, вводимых с соответствующими интервалами, например, по две, три, четыре или больше поддоз в день. Поддоза сама по себе может быть дополнительно разделена, например, на ряд отдельных приемов через неопределенные промежутки времени; таких как многократные ингаляции из инсуффлятора или путем введения множества капель в глаз.

Раскрытый способ может включать набор, содержащий соединение формулы (I) или (II) и инструктивные материалы, описывающие введение соединения или композиции, содержащей соединение, в клетку или субъекту. Следует понимать, что изобретение может включать другие варианты воплощения наборов, известные квалифицированным специалистам, такие как набор, содержащий (предпочтительно стерильный) растворитель для растворения или суспендирования соединения или композиции перед введением соединения или композиции в клетку или субъекту. Предпочтительно, субъект может быть человеком.

В соответствии с раскрытыми способами, описанными выше или рассмотренными в примерах ниже, могут быть использованы обычные химические, клеточные, гистохимические, биохимические, молекулярно-биологические, микробиологические и *in vivo* методики, известные квалифицированным специалистам. Такие методики полностью описаны в литературе.

ПРИМЕРЫ

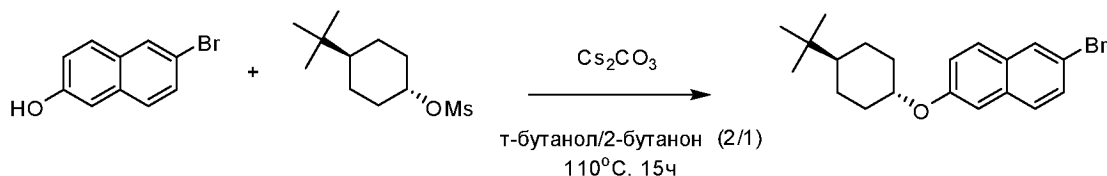
Пример 1: *цис-4-трет-Бутилциклогексилметансульфонат*



Цис-4-*т*-бутилциклогексанол (6,0 г, 38,5 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в дихлорметане (10 мл). Затем медленно добавляли к смеси ангидрид метансульфоикислоты (8,03 г, 46,2 ммоль, 1,1 экв.) при 0 °С. Затем добавляли к смеси триэтиламин (6,4 мл, 46,2 ммоль, 1,5 экв.) и смесь перемешивали при

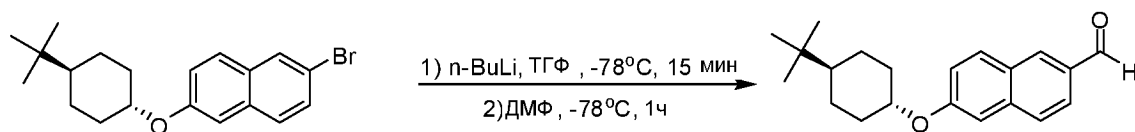
комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь экстрагировали дихлорметаном и органический слой концентрировали, получая продукт в виде белого порошка (8,0 г, выход: 90%). Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,99-4,98 (м, 1H), 3,02 (с, 3H), 2,14-2,12 (м, 2H), 1,65-1,28 (м, 7H), 0,84 (с, 9H).

Пример 2: 2-Бром-6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин



6-Бромнафтален-2-ол (CAS № 15231-91-1) (3,0 г, 14,8 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в смеси т-бутанола/2-бутанона (4 мл/2 мл). Затем добавляли к смеси карбонат цезия (12 г, 37,2 ммоль, 2,5 экв.) и смесь перемешивали при 110 °C в течение 10 мин. Затем добавляли к смеси транс-4-трет-бутилциклогексилметансульфонат (3,48 г, 16,2 ммоль, 1,1 экв.). Суспензию перемешивали при 110 °C под атмосферой азота в течение 15 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и органический слой очищали хроматографией на колонке силикагеля с использованием петролейного эфира в качестве элюента, получая 2-бром-6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин в виде светло-желтого твердого вещества (1,7 г, выход: 32%). ЭС-МС: 361,0 (M+H)⁺. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,89 (с, 1H), 7,63 (д, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,15-7,11 (м, 2H), 4,26-4,24 (м, 1H), 2,27-2,25 (м, 2H), 1,89-1,87 (м, 2H), 1,45-1,09 (м, 5H), 0,89 (с, 9H).

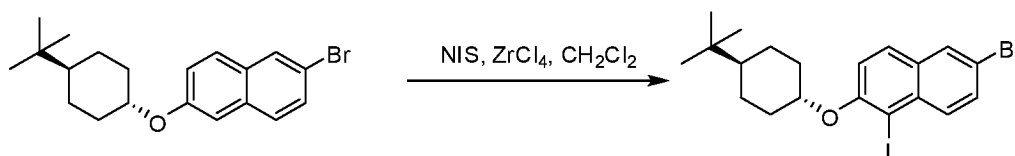
Пример 3: 6-(транс-4-трет-Бутилциклогексилокси)-2-нафталальдегид



2-Бром-6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин (2,249 г, 6,25 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ТГФ (10 мл) под атмосферой азота. Затем смесь охлаждали до -78 °C и раствор n-BuLi в ТГФ (2,5 М, 7,5 мл, 18,8 ммоль, 3,0 экв.) добавляли к смеси по каплям. Смесь перемешивали при -78 °C в течение 15 мин. Затем добавляли к смеси ДМФ (2,4 мл, 31,2 ммоль, 5,0 экв.) и перемешивали при -78 °C в течение 1 ч. После завершения реакции добавляли 1 М HCl, чтобы довести pH до 6. Смесь экстрагировали EtOAc и органический слой концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле с использованием

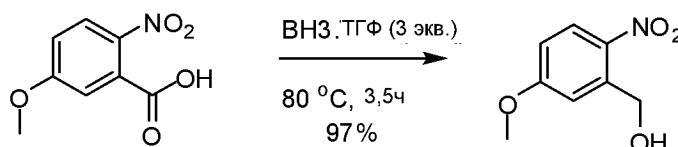
петролейного эфира/этилацетата (10/1) в качестве элюента, получая 6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-2-нафталальдегид в виде белого твердого вещества (1,16 г, 60 %). ЭС-МС: 311,1 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,08 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,92-7,87 (м, 2H), 7,77 (д, 1H), 7,22-7,19 (м, 2H), 4,42-4,30 (м, 1H), 2,30-2,28 (м, 2H), 1,93-1,90 (м, 2H), 1,48-1,11 (м, 5H), 0,82 (с, 9H).

Пример 4: 6-Бром-2-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-1-йоднафталин

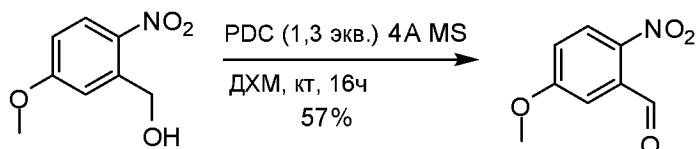


Раствор 2-бром-6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталины (160,0 г, 444,4 ммоль) в метиленхлориде (2,5 л) продували под атмосферой аргона. Добавляли N-йодсукцинимид (202,1 г, 888,8 ммоль) и тетрахлорид циркония (20,4 г, 88,9 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре под атмосферой аргона. Реакцию контролировали с помощью ¹H ЯМР и показали полное превращение в продукт после 30 минут. Смесь затем концентрировали при пониженном давлении, получая ок.250 г сырого продукта в виде коричневого твердого вещества. Сырой материал очищали хроматографией на силикагеле с гексанами, получая 200 г требуемого продукта в виде коричневого твердого вещества (выход: 92,6%). EDI-MS: 487,1 (M+H)⁺.

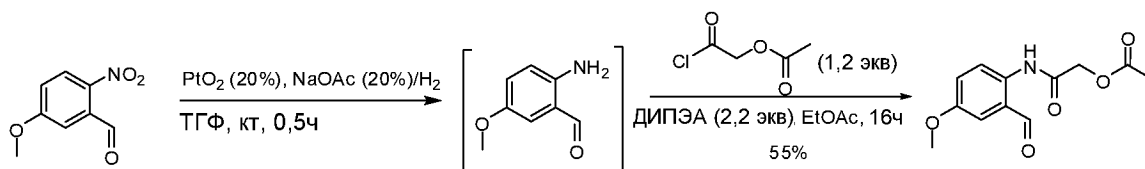
Пример 7: (5-Метокси-2-нитрофенил)метанол



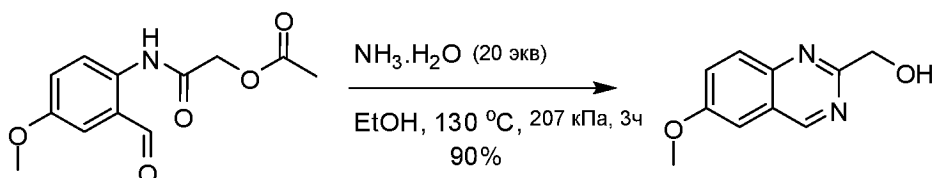
К раствору 5-метокси-2-нитробензойной кислоты (20 г, 1,0 моль) в ТГФ (100 мл) добавляли BH₃ (1,0 М в ТГФ, 30,4 мл, 3,0 экв.) при 0 °С. Смесь нагревали под обратным холодильником в течение 3 ч., разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали ДХМ (100 мл × 3). Объединенные органические слои осушали над MgSO₄, выпаривали для получения (5-метокси-2-нитрофенил)метанола (18 г, выход: 97%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,13 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 5,60~5,58 (м, 1H), 4,84 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 3,89 (с, 3H); ЭС-МС: m/z 184,1 ([M+1]⁺).

Пример 8: 5-Метокси-2-нитробензальдегид

К раствору (5-метокси-2-нитрофенил)метанола (18 г, 0,098 моль) в безводном ДХМ (0,2 л) добавляли порциями PDC (11,5 г, 0,147 моль, 1,5 экв.) и 4A MS (120 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, фильтровали через слой целита. Фильтрат выпаривали досуха под вакуумом для получения 5-метокси-2-нитробензальдегида (10 г, выход: 57%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ : 10,24 (с, 1H), 8,14 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,31 (дд, $J = 8,8, 3,2$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J = 3,2$ Гц, 1H), 3,89 (с, 3H); ЭС-МС: m/z 182,0 ($[\text{M}+1]^+$).

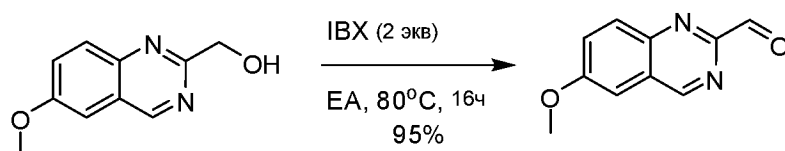
Пример 9: 2-(2-Формил-4-метоксифениламино)-2-оксоэтилацетат

К раствору 5-метокси-2-нитробензальдегида (6 г, 0,33 моль) в EtOAc (100 мл) добавляли 20% PtO_2/C (1,2 г, 20%) и NaOAc (1,2 г, 20%). Реакцию перемешивали под водородом при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат осушали над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования, раствор охлаждали до -78°C и добавляли к нему DIPEA (6,4 г, 0,5 моль, 1,5 экв.) и 2-хлор-2-оксоэтилацетат (4,5 г, 0,33 моль, 1,0 экв.). Полученную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь дважды промывали водой, осушали над Na_2SO_4 и выпаривали большую часть растворителя под вакуумом. Затем выделившееся твердое вещество собирали фильтрованием, получая 2-(2-формил-4-метоксифениламино)-2-оксоэтилацетат (5,6 г, выход: 71%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ : 10,95 (с, 1H), 9,95 (с, 1H), 8,10 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J = 3,2$ Гц, 1H), 7,30 (дд, $J = 8,8, 3,2$ Гц, 1H), 4,69 (с, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,22 (с, 3H); ЭС-МС: m/z 252,1 ($[\text{M}+1]^+$).

Пример 10: (6-Метоксихиназолин-2-ил)метанол

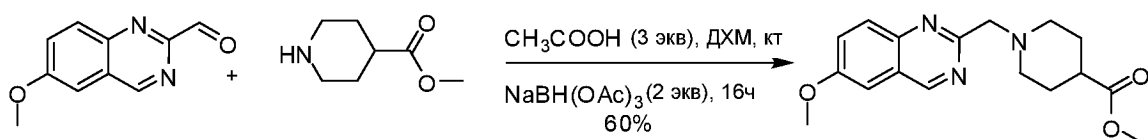
Раствор 2-(2-формил-4-метоксифениламино)-2-оксоэтилацетата (5 г, 0,02 моль) и аммиака (6,8 г, 0,4 моль, 20 экв.) в EtOH (30 мл) вводили в реакцию при высоком давлении (30 psi (207 кПа)) при 135 °С в течение 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры, растворитель выпаривали под вакуумом. Оставшийся водный раствор экстрагировали ДХМ (100 мл × 3). Объединенные экстракты осушали над безводным Na₂SO₄ и выпаривали досуха под вакуумом. Сырой продукт очищали хроматографией (элюируя ДХМ/MeOH = 100/1), получая (6-метоксихиназолин-2-ил)метанол (4,1 г, выход: 90%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,46 (с, 1H), 7,90 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 8,8, 3,2 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 5,34 (т, J = 6,4 Гц, 1H), 4,72 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 3,91 (м, 3H); ЭС-МС: m/z 191,1 ([M+1]⁺).

Пример 11: 6-Метоксихиназолин-2-карбальдегид



К раствору (6-метоксихиназолин-2-ил)метанола (4 г, 0,21 моль) в ЕА (этилацетате) (30 мл) добавляли IBX (11,6 г, 4,2 моль, 2 экв.). Реакцию перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. После фильтрования, раствор выпаривали под вакуумом, получая 6-метоксихиназолин-2-карбальдегид (3,8 г, выход: 95%) в виде белого твердого вещества. ЭС-МС: m/z 189,2 ([M+1]⁺).

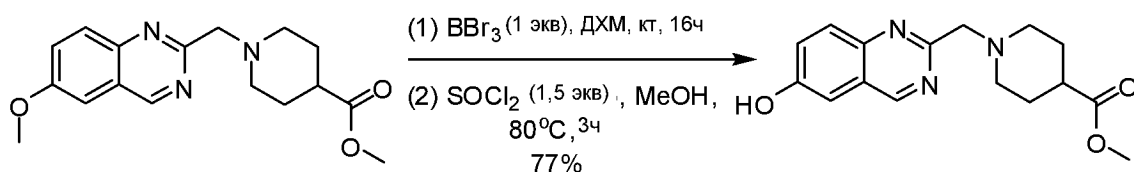
Пример 12: Метил-1-((6-метоксихиназолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



К раствору соединения 6-метоксихиназолин-2-карбальдегида (3,8 г, 0,019 моль) и метилового сложного эфира изонипекотиновой кислоты (2,8 г, 0,021 ммоль, 1,1 экв.) в CH₂Cl₂ (20 мл) добавляли уксусную кислоту (3,4 г, 0,057 моль, 3 экв.) и NaBH(OAc)₃ (8 г, 0,038 моль, 2 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию гасили добавлением 50 мл насыщенного водного раствора Na₂CO₃, экстрагировали ДХМ (100 мл × 3). Объединенные органические слои осушали над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (элюируя: PE/EA = 3/1) для получения метил-1-((6-метоксихиназолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (3,8 г, выход: 60%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц,

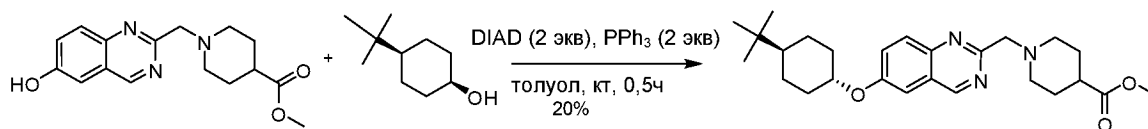
ДМСО- d_6) δ : 9,45 (с, 1H), 7,90 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,62 (дд, $J = 8,8$ Гц, 2,8 Гц, 1H), 7,51 (д, $J = 2,8$ Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,78 (с, 2H), 3,57 (с, 3H), 2,88-2,85 (м, 2H), 2,28 (м, 1H), 2,17 (м, 2H), 1,78-1,77 (м, 2H), 1,54 (м, 2H); ЭС-МС: m/z 316,2 ($[M+1]^+$).

Пример 13: Метил-1-((6-гидроксихиназолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



К раствору метил-1-((6-метоксихиназолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (3,0 г, 9,5 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли BBr_3 (9,5 ммоль, 1,0 экв.) при 0 °С под N_2 . Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После удаления растворителя добавляли $SOCl_2$ (2,8 г, 0,238 моль, 1,5 экв.) и MeOH (20 мл) при 0 °С. Смесь нагревали под обратным холодильником при 80 °С в течение 3 ч, выливали в водный раствор $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ (100 мл $\times$ 3). Объединенные экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 и выпаривали досуха под вакуумом. Сырой продукт очищали хроматографией (элюируя ДХМ/MeOH = 25/1), получая метил-1-((6-гидроксихиназолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат (1,7 г, выход: 77%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 10,36 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 7,84 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,51 (дд, $J = 9,2, 2,4$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 3,74 (с, 2H), 3,57 (с, 3H), 2,86-2,84 (м, 2H), 2,27 (м, 1H), 2,16 (м, 2H), 1,77 (м, 2H), 1,56 (м, 2H); ЭС-МС: m/z 302,1 ($[M+1]^+$).

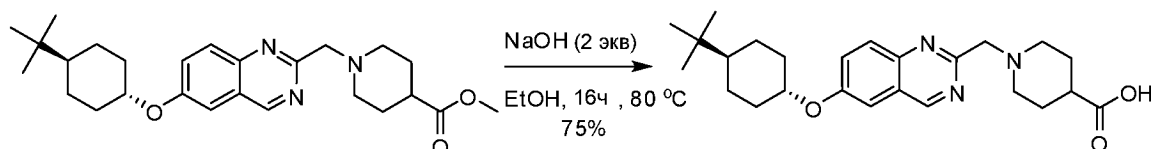
Пример 14: Метил-1-((6-((транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-хиназолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



В круглодонную колбу на 25 мл добавляли метил-1-((6-гидроксихиназолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат (0,5 г, 1,6 ммоль), цис-4-трет-бутилциклогексанол (0,38 г, 0,24 ммоль, 1,5 экв.), PPh_3 (0,87 г, 3,3 ммоль, 2 экв.) и сухой ТГФ (0,5 мл) под атмосферой N_2 . Затем быстро добавляли DIAD (0,53 г, 0,33 ммоль, 2 экв.) одной порцией при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH

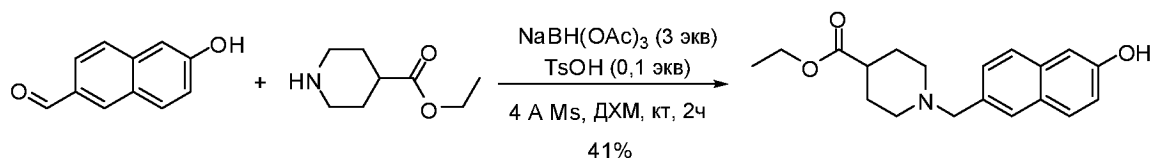
= 15/1), получая метил-1-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)хиназолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат (300 мг, выход: 20%) в виде коричневой маслянистой жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 9,27 (с, 1H), 7,87 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,45 (дд, $J = 8,8, 2,8$ Гц, 1H), 7,07 (д, $J = 2,8$ Гц, 1H), 4,30-4,20 (м, 1H), 3,94 (с, 2H), 3,59 (с, 3H), 3,00-2,98 (м, 2H), 2,28-2,18 (м, 4H), 1,85-1,82 (м, 6H), 1,40-1,34 (м, 2H), 1,18-1,03 (м, 4H), 0,86 (с, 9H); ЭС-МС: m/z 440,1 ($M+1$) $^+$.

Пример 15: 1-((6-(транс-4-трет-Бутилциклогексилокси)хиназолин-2-ил)-метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



Смесь метил-1-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)хиназолин-2-ил)-метил)пиперидин-4-карбоксилата (150 мг, 0,34 ммоль) и NaOH (27 мг, 0,68 ммоль, 2,0 экв.) в EtOH (5 мл) перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры, добавляли водный раствор 1N HCl (5 мл) для установки pH = 3-4. Растворитель выпаривали под вакуумом. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (MeOH в 0,05%ТФК/ H_2O 30-95% об./об. в качестве подвижной фазы), получая 1-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)хиназолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту (105 мг, выход: 75%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 9,45 (с, 1H), 7,96 (д, $J = 9,6$ Гц, 1H), 7,64 (дд, $J = 9,2, 2,8$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J = 2,8$ Гц, 1H), 4,69 (с, 2H), 4,47-4,39 (м, 1H), 3,81-3,80 (м, 2H), 3,31-3,27 (м, 1H), 2,70-2,69 (м, 1H), 2,30-2,26 (м, 5H), 2,08-2,07 (м, 2H), 1,92-1,89 (м, 2H), 1,46-1,42 (м, 2H) 1,29-1,26 (м, 2H) 1,12-1,11 (м, 1H), 0,81 (с, 9H); ЭС-МС: m/z 426 ($[M+1]$) $^+$.

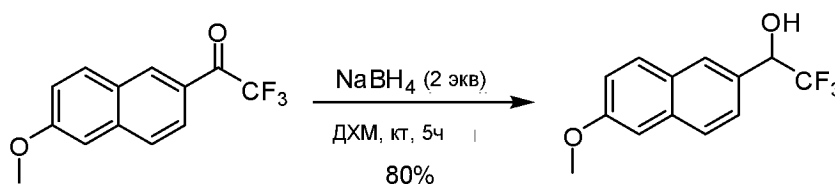
Пример 16: Этил-1-((6-гидроксинафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



Смесь 4Å молекулярных сит, 6-гидрокси-2-нафталальдегида (1,0 г, 5,81 ммоль), этилпиперидин-4-карбоксилата (0,91 г, 5,81 ммоль), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3,76 г, 17,43 ммоль) и TsOH (0,1 г, 0,581 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали ДХМ (20 мл $\times$ 2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным рассолом (20 мл $\times$ 3) и затем концентрировали. Белый осадок фильтровали и

растворяли в воде (10 мл) и EtOAc (10 мл), добавляли NaHCO_3 до $\text{pH} = 8-9$. Смесь экстрагировали EtOAc (20 мл $\times$ 2). Объединенные органические фазы промывали насыщенным рассолом (20 мл $\times$ 2), осушали над Na_2SO_4 , концентрировали и перекристаллизовывали с EtOAc, получая этил-1-((6-гидроксинафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат в виде белого твердого вещества (0,83 г, выход: 41 %), ЭС-МС: 314,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,65 (с, 1H), 7,71 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,61-7,63 (м, 2H), 7,32-7,35 (м, 1H), 7,03-7,08 (м, 2H), 4,02-4,03 (кв, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,52 (с, 2H), 2,72-2,75 (м, 2H), 2,25-2,32 (м, 2H), 1,98-2,03 (м, 1H), 1,77-1,79 (м, 2H), 1,51-1,61 (м, 2H), 1,17 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Пример 17: 2,2,2-Трифтор-1-(6-метоксинафтален-2-ил)этанол



Смесь 2,2,2-трифтор-1-(6-метоксинафтален-2-ил)этанона (1 г, 3,9 ммоль) и NaBH_4 (312 мг, 7,8 ммоль, 2 экв.) в ДХМ (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили водой (5 мл), промывали рассолом (10 мл $\times$ 2), осушали над Na_2SO_4 и концентрировали, получая 2,2,2-трифтор-1-(6-метоксинафтален-2-ил)этанол (800 мг, выход: 80%) в виде белого твердого вещества. ЭС-МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 255,1. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,80 (с, 1H), 7,72-7,68 (м, 2H), 7,46 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,13-7,07 (м, 2H), 5,09 (кв, $J = 6,4$ Гц, 1H), 3,85 (с, 3H).

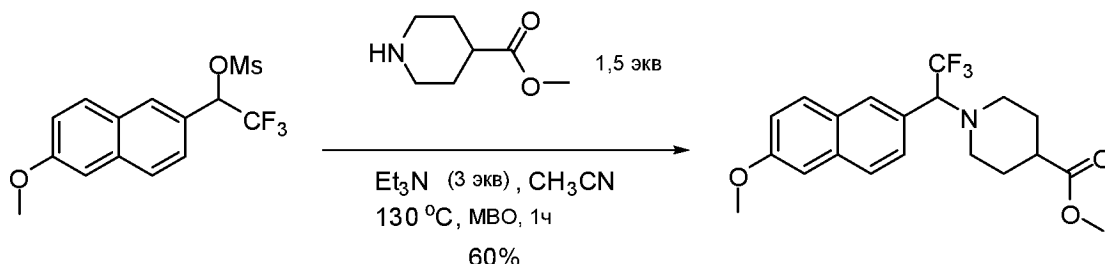
Пример 18: 2,2,2-Трифтор-1-(6-метоксинафтален-2-ил)этилметансульфонат



К раствору 2,2,2-трифтор-1-(6-метоксинафтален-2-ил)этанола (500 мг, 2 ммоль) и TEA (610 мг, 6 ммоль, 3 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли по каплям MsCl (680 мг, 6 ммоль, 2 экв.) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. NaHCO_3 (5 мл), промывали рассолом (5 мл $\times$ 3), осушали над Na_2SO_4 и концентрировали, получая 2,2,2-трифтор-1-(6-метоксинафтален-2-ил)этилметансульфонат (420 мг, выход: 65%) в виде белого твердого вещества. ЭС-МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 335,1. ^1H ЯМР (400

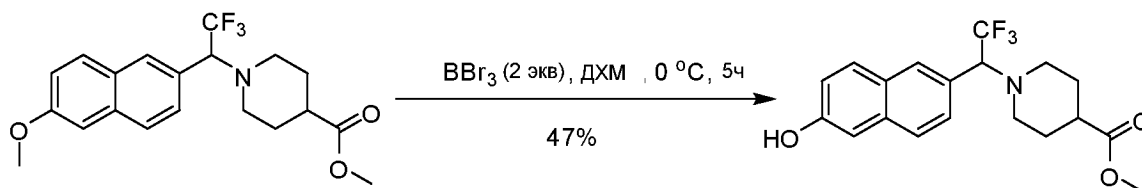
МГц, CDCl_3) δ : 7,90 (с, 1H), 7,83-7,78 (м, 2H), 7,54 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,22 (дд, $J = 8,4, 2,4$ Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 5,90 (кв, $J = 6,4$ Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 2,93 (с, 3H).

Пример 19: Метил-1-(2,2,2-трифтор-1-(6-метоксинафтаден-2-ил)этил)-пиперидин-4-карбоксилат



Раствор 2,2,2-трифтор-1-(6-метоксинафтаден-2-ил)этилметансульфоната (500 мг, 1,5 ммоль), метилового сложного эфира изонипекотиновой кислоты (330 мг, 2,3 ммоль, 1,5 экв.) и TEA (450 мг, 4,5 ммоль, 3 экв.) в CH_3CN (4 мл) перемешивали при 130 °C при микроволновом облучении в течение 1 ч. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл), промывали рассолом (5 мл $\times$ 3), осушали над Na_2SO_4 и концентрировали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке силикагеля (петролейный эфир:этилацетат = 3:1), получая метил-1-(2,2,2-трифтор-1-(6-метоксинафтаден-2-ил)этил)пиперидин-4-карбоксилат (340 мг, выход: 60%) в виде желтого твердого вещества. ЭС-МС ($M+1$)⁺: 382,1. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,76-7,73 (м, 3H), 7,46 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,19-7,14 (м, 2H), 4,20 (кв, $J = 8,8$ Гц, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,65 (с, 3H), 3,04-2,97 (м, 2H), 2,46-2,44 (м, 1H), 2,26-2,22 (м, 2H), 1,87-1,73 (м, 4H).

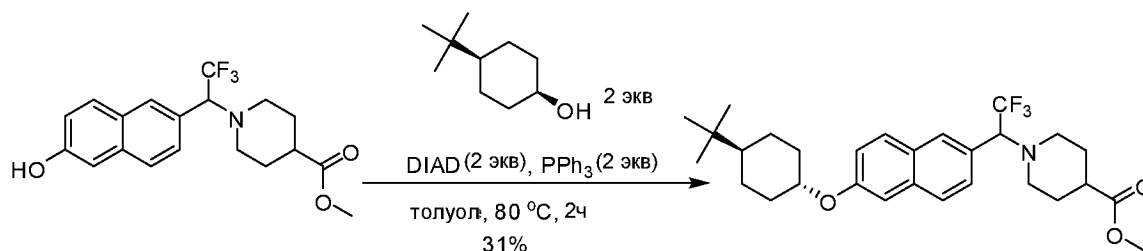
Пример 20: Метил-1-(2,2,2-трифтор-1-(6-гидроксинафтаден-2-ил)этил)-пиперидин-4-карбоксилат



К раствору метил-1-(2,2,2-трифтор-1-(6-метоксинафтаден-2-ил)этил)-пиперидин-4-карбоксилата (500 мг, 1,3 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли BBr_3 (3 N в ДХМ, 0,9 мл, 2,6 ммоль, 2 экв.) при 0 °C. Затем реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 5 ч. К смеси добавляли метанол (5 мл). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение еще 2 ч и затем выливали в водный раствор NaHCO_3 , экстрагировали ДХМ (10 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали водой (5 мл $\times$ 3) и концентрировали,

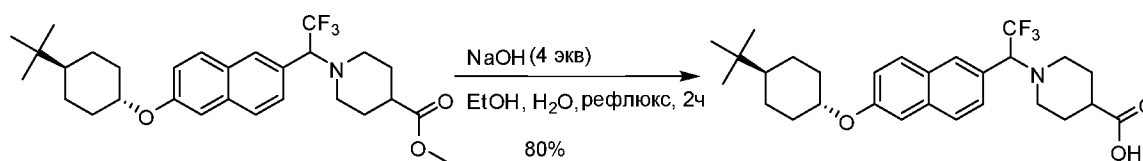
получая сырой продукт, который очищали хроматографией (петролейный эфир:этилацетат = 1:1), получая метил-1-(2,2,2-трифтор-1-(6-гидроксинафтален-2-ил)этил)пиперидин-4-карбоксилат в виде желтого твердого вещества (230 мг, выход: 47%). ЭС-МС ($M+1$)⁺: 368,1. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,69-7,67 (м, 2H), 7,60 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,37 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,09-7,05 (м, 2H), 4,13 (кв, J = 8,8 Гц, 1H), 3,59 (с, 3H), 2,97-2,90 (м, 2H), 2,39-2,37 (м, 1H), 2,19-2,17 (м, 2H), 1,72-1,59 (м, 4H).

Пример 21: Метил-1-(1-(6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-нафтален-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-карбоксилат



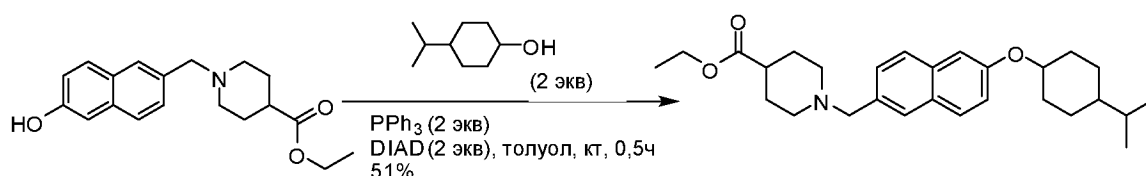
К перемешиваемой смеси метил-1-(2,2,2-трифтор-1-(6-гидроксинафтален-2-ил)этил)пиперидин-4-карбоксилата (300 мг, 0,8 ммоль), цис-4-(т-бутил)-циклогексанола (245 мг, 1,6 ммоль, 2 экв.) и PPh₃ (420 мг, 1,6 ммоль, 2 экв.) в ТГФ (3 мл) добавляли DIAD (323 г, 1,6 ммоль, 2 экв.) при комнатной температуре под атмосферой N₂. Смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 ч, разбавляли этилацетатом (10 мл) и промывали водой (5 мл × 3). Органический растворитель удаляли под вакуумом и остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 1:1), получая метил-1-(1-(6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафтален-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-карбоксилат (130 мг, выход: 31%) в виде желтого твердого вещества. ЭС-МС ($M+1$)⁺: 506,1. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,86-7,80 (м, 3H), 7,46 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,16 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,68-4,66 (м, 1H), 4,39-4,36 (м, 1H), 3,56 (с, 3H), 3,32-3,30 (м, 2H), 2,65-2,64 (м, 1H), 2,44-2,43 (м, 1H), 2,30-2,27 (м, 3H), 1,93-1,90 (м, 3H), 1,80-1,79 (м, 2H), 1,44-1,41 (м, 2H), 1,29-1,27 (м, 3H), 1,14-1,13 (м, 1H), 0,90 (с, 9H).

Пример 22: 1-(1-(6-(транс-4-трет-Бутилциклогексилокси)нафтален-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-карбоновая кислота



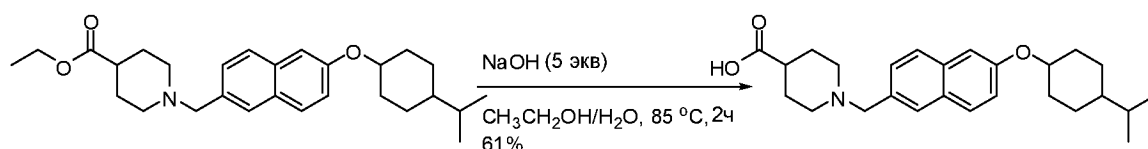
К раствору метил-1-(1-(6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафтален-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-карбоксилата (100 мг, 0,2 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли NaOH (32 мг, 0,8 ммоль, 4,0 экв.) и H₂O (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 85 °С в течение 2 ч. Затем реакцию охлаждали до 0 °С и pH раствора доводили до 6 с помощью 3 N HCl. Смесь фильтровали и желтое твердое вещество было требуемым продуктом 1-(1-(6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафтален-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-карбоновой кислотой (78 мг, выход: 80%). ЭС-МС (M+1)⁺: 492,1. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,82-7,78 (м, 3H), 7,47 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,16 (дд, J = 8,8 Гц, 2,4 Гц, 1H), 4,68-4,67 (м, 1H), 4,38-4,36 (м, 1H), 3,32-3,30 (м, 2H), 2,65-2,64 (м, 1H), 2,44-2,43 (м, 1H), 2,30-2,28 (м, 3H), 1,93-1,90 (м, 3H), 1,80-1,79 (м, 2H), 1,44-1,41 (м, 2H), 1,29-1,26 (м, 3H), 1,13-1,12 (м, 1H), 0,92 (с, 9H). ВЭЖХ: 100,00%.

Пример 23: Этил-1-((6-(4-изопропилциклогексилокси)нафтален-2-ил)-метил)пиперидин-4-карбоксилат



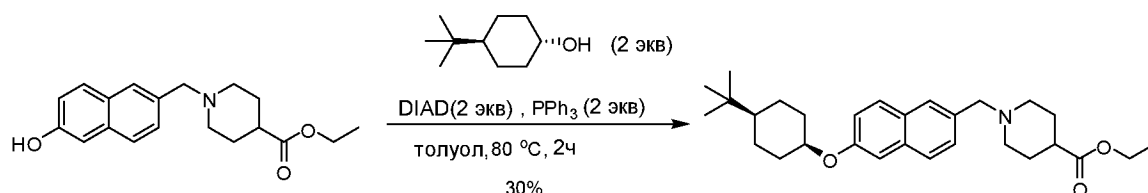
В круглодонную колбу на 25 мл добавляли этил-1-((6-гидрохинафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат (313 мг, 0,1 ммоль, 2 экв.), 4-изопропилциклогексанол (284 мг, 0,2 ммоль, 2 экв.), PPh₃ (562 мг, 0,2 ммоль, 2 экв.) и сухой толуол (0,5 мл) под N₂. Затем быстро добавляли DIAD (404 мг, 0,2 ммоль, 2 экв.) одной порцией при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на колонке силикагеля (PE:EA = 4:1), получая этил-1-((6-(4-изопропилциклогексилокси)-нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат (213 мг, выход: 51%) в виде слегка желтоватой маслянистой жидкости. ЭС-МС (M+1)⁺: 438,1. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,64-7,57 (м, 3H), 7,36 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,10-7,08 (м, 2H), 4,60-4,58 (м, 1H), 4,05 (кв, J = 7,2 Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 2,85-2,81 (м, 2H), 2,07-2,04 (м, 1H), 2,01-1,97 (м, 2H), 1,83-1,71 (м, 4H), 1,51-1,40 (м, 6H), 1,24-1,15 (м, 6H), 1,11-1,06 (м, 1H), 0,83 (д, J = 6,4 Гц, 6H).

Пример 24: 1-((6-(4-Изопропилциклогексилокси)нафтален-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновая кислота



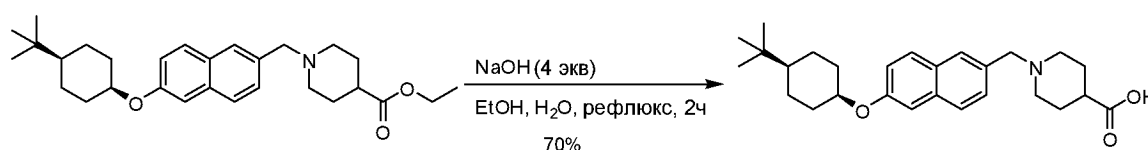
Этил-1-((6-(4-изопропилциклогексилокси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат (120 мг, 0,27ммоль) растворяли в EtOH (5 мл). Добавляли NaOH (55 мг, 1,4 ммоль, 5 экв.) одной порцией при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 ч. Растворитель удаляли и остаток растворяли в H₂O (3 мл). Добавляли 1 М водную HCl до pH = 7. Смесь фильтровали, получая 1-((6-(4-изопропилциклогексилокси)нафтален-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновую кислоту в виде белого твердого вещества (85 мг, выход: 61%). ЭС-МС (M+1)⁺: 410,3, ВЭЖХ: 100,00%. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 10,24 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,86-7,84 (м, 2H), 7,62-7,60 (м, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,24 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 4,77-4,76 (м, 1H), 4,42-4,36 (м, 2H), 3,40 (с, 2H), 2,95-2,93 (м, 2H), 2,50-2,49 (м, 1H), 2,03-2,00 (м, 4H), 1,85-1,75 (м, 2H), 1,62-1,34 (м, 7H), 1,19-1,12 (м, 1H), 0,88 (д, J = 6,8 Гц, 6H).

Пример 25: Этил-1-((6-(цис-4-трет-бутилциклогексилокси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



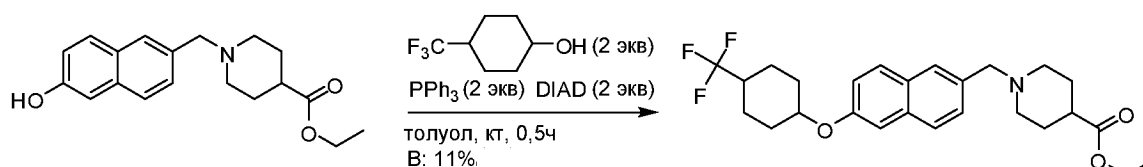
Синтез аналогичен получению этил-1-((6-(4-изопропилциклогексилокси)-нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата. Вес: 120 мг, желтое твердое вещество, выход: 30%. ЭС-МС (M+1)⁺: 452,1. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,75-7,73 (м, 3H), 7,48 (шир., 1H), 7,18-7,15 (м, 2H), 4,80-4,76 (м, 1H), 4,40 (с, 2H), 4,05 (кв, J = 6,8 Гц, 2H), 3,60 (шир., 2H), 2,90 (шир., 2H), 2,62-2,60 (м, 1H), 2,20-2,16 (м, 4H), 1,80 (шир., 2H), 1,63-1,45 (м, 5H), 1,30-1,17 (м, 5H), 0,92 (с, 9H).

Пример 26: 1-((6-(цис-4-трет-Бутилциклогексилокси)нафтален-2-ил)-метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



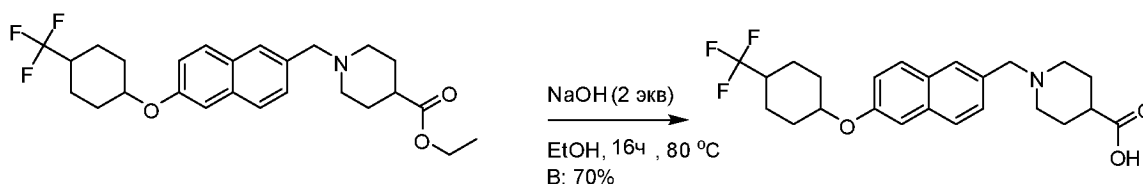
Синтез аналогичен получению 1-((6-(4-изопропилциклогексилокси)-нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты. Вес: 80 мг, желтое твердое вещество, выход: 70%. ЭС-МС (M+1)⁺: 424,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,91 (с, 1H), 7,87-7,83 (м, 2H), 7,48 (дд, J = 8,8 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,24 (дд, J = 8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 4,77 (шир., 1H), 4,43 (с, 2H), 3,59-3,56 (м, 2H), 3,08-3,07 (м, 2H), 2,62-2,61 (м, 1H), 2,22-2,16 (м, 4H), 1,85-1,77 (м, 2H), 1,63-1,47 (м, 5H), 1,29-1,16 (м, 2H), 0,92 (с, 9H). ВЭЖХ: 100,00%.

Пример 27: Этил-1-((6-(4-(трифторметил)циклогексилокси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



Получение этил-1-((6-(4-(трифторметил)циклогексилокси)нафтален-2-ил)-метил)пиперидин-4-карбоксилата аналогично синтезу этил-1-((6-(4-изопропилциклогексилокси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата. 80 мг, желтое твердое вещество, выход: 11 %, ЭС-МС (M+H)⁺: 464,1. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,66 (м, 3H), 7,59 (д, J = 7,6 Hz 1H), 7,19-7,08 (м, 2H), 4,60-4,58 (м, 1H), 4,06 (кв, J = 7,2 Гц, 2H), 3,54 (с, 2H), 2,86-2,83 (м, 2H), 2,23-2,15 (м, 6H), 1,78-1,70 (м, 8H), 1,34-1,25 (м, 2H), 1,12 (т, J = 7,2 Гц, 3H).

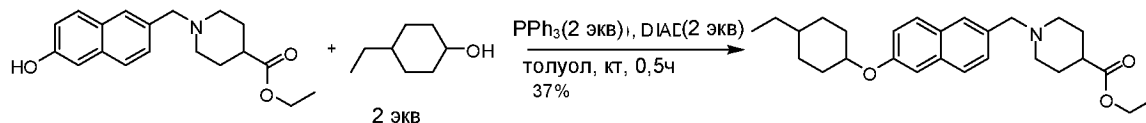
Пример 28: 1-((6-(4-(Трифторметил)циклогексилокси)нафтален-2-ил)-метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



Получение 1-((6-(4-(трифторметил)циклогексилокси)нафтален-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты аналогично синтезу 1-((6-(4-изопропилциклогексилокси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты. 40 мг, желтое твердое вещество, выход: 70 %. ЭС-МС (M+H)⁺: 436,1, ВЭЖХ: 97,77%.

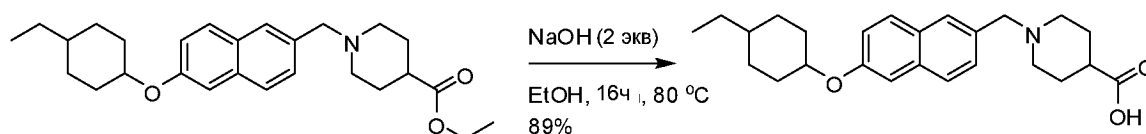
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,93 (с, 1H), 7,88-7,81 (м, 2H), 7,53 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,20 (дд, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 4,81-4,80 (м, 0,45H), 4,50-4,46 (м, 0,55H), 4,42 (с, 2H), 3,46-3,45 (м, 2H), 3,15-3,14 (м, 2H), 2,65-2,64 (м, 1H), 2,32-2,03 (м, 6H), 1,77-1,27 (м, 7H).

Пример 29: Этил-1-((6-(4-этилциклогексилокси)нафтален-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоксилат



Получение этил-1-((6-(4-этилциклогексилокси)нафтален-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоксилата аналогично синтезу этил-1-((6-(4-изопропилциклогексилокси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата. Бледно-желтое твердое вещество, 75 мг, выход: 37%, ЭС-МС (M+H)⁺: 424,1. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ : 7,64-7,56 (м, 3H), 7,36 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,09-7,07 (м, 2H), 4,58-4,56 (м, 1H), 4,12 (кв, J = 6,8 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,83-2,81 (м, 2H), 2,24-1,98 (м, 2H), 1,89-1,69 (м, 6H), 1,56-1,48 (м, 7H), 1,25 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 1,12-1,10 (м, 2H), 0,86 (т, J = 6,8 Гц, 3H).

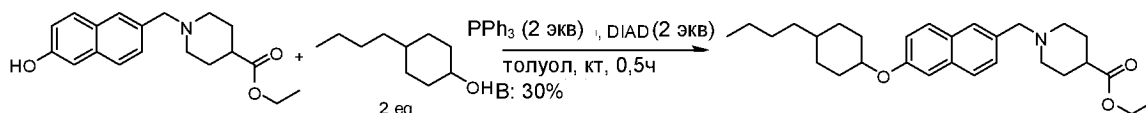
Пример 30: 1-((6-(4-Этилциклогексилокси)нафтален-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновая кислота



Получение 1-((6-(4-этилциклогексилокси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты аналогично синтезу 1-((6-(4-изопропилциклогексилокси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты. Желтая маслянистая жидкость, 70 мг, выход: 89%.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ : 7,89 (с, 1H), 7,84 (дд, J = 8,4, 3,2 Гц, 2H), 7,49 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,24 (дд, J = 8,8, 2,4 Hz 1H), 4,75-4,74 (м, 1H), 4,33 (с, 2H), 3,41-3,32 (м, 2H), 3,03-2,98 (м, 2H), 2,44-2,42 (м, 1H), 2,09-2,06 (м, 4H), 1,91-1,88 (м, 2H), 1,66-1,59 (м, 4H), 1,43-1,41 (м, 2H), 1,34-1,29 (м, 3H), 0,95 (т, J = 8,0 Гц, 3H), ЭС-МС (M+H)⁺: 396,1, ВЭЖХ: 100,00%.

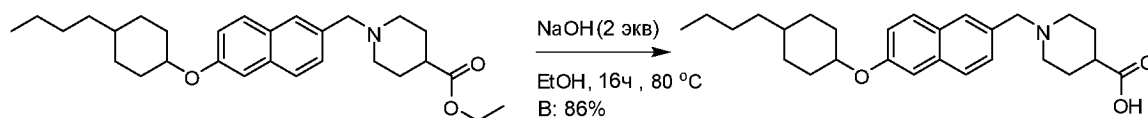
Пример 31: Этил-1-((6-(4-бутилциклогексилокси)нафтален-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоксилат



Получение этил-1-((6-(4-бутилциклогексилокси)нафтален-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоксилат аналогично синтезу этил-1-((6-(4-изопропилциклогексилокси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата. 170 мг, желтая маслянистая жидкость, выход: 30%. ЭС-МС (M+H)⁺: 452,1. ¹H ЯМР (400 МГц,

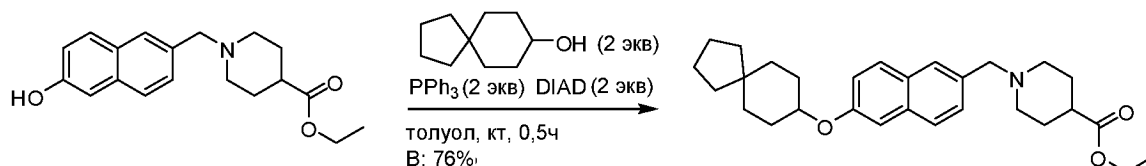
CDCl_3) (смесь цис- и транс-изомеров) δ : δ 7,70-7,62 (м, 3H), 7,42 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,07-7,05 (м, 2H), 4,59-4,56 (м, 0,45H), 4,42-4,34 (м, 0,55H), 4,14 (кв, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3,52 (с, 2H), 2,80-2,79 (м, 2H), 2,23-1,98 (м, 5H), 1,82-1,80 (м, 5H), 1,78-1,52 (м, 8H), 1,18 (т, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,00 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,12-1,10 (м, 4H).

Пример 32: 1-((6-(4-Бутилциклогексилокси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



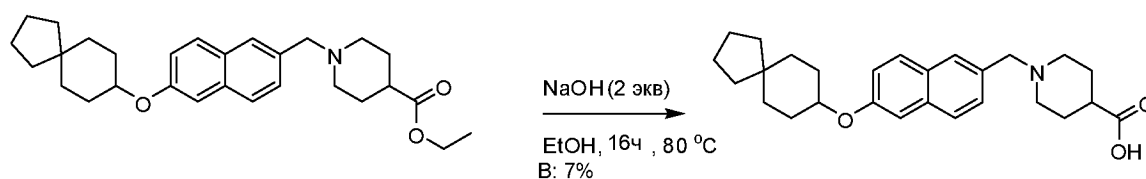
Получение 1-((6-(4-бутилциклогексилокси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты аналогично синтезу 1-((6-(4-изопропилциклогексилокси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты. 120 мг, желтая маслянистая жидкость, выход: 86%. ЭС-МС ($M+H$) $^+$: 424,1, ВЭЖХ: 100,00%. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) (смесь цис- и транс-изомеров) δ : δ 7,89 (с, 1H), 7,85-7,79 (м, 2H), 7,49 (дд, $J = 8,4$, 1,2 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,19 (дд, $J = 8,8$, 2,4 Гц, 1H), 4,81-4,80 (м, 0,45H), 4,42-4,34 (м, 0,55H), 4,33 (с, 2H), 3,42-3,39 (м, 2H), 3,02-3,01 (м, 2H), 2,48-2,47 (м, 1H), 2,20-1,90 (м, 4H), 1,89-1,80 (м, 3H), 1,66-1,58 (м, 4H), 1,34-1,16 (м, 8H), 0,92 (т, $J = 5,6$ Гц, 3H).

Пример 33: Этил-1-((6-(спиро[4.5]декан-8-илокси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



Получение этил-1-((6-(спиро[4.5]декан-8-илокси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата аналогично синтезу этил-1-((6-(4-изопропилциклогексилокси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата. 1,01 г, бесцветная маслянистая жидкость, выход: 76 %, ЭС-МС ($M+H$) $^+$: 450,1.

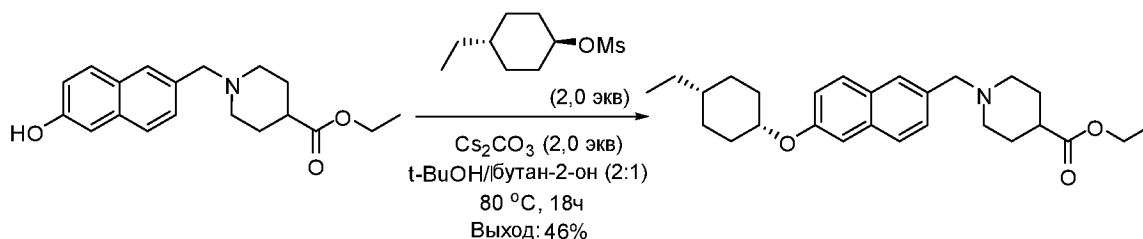
Пример 34: 1-((6-(Спиро[4.5]декан-8-илокси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



Получение 1-((6-(спиро[4.5]декан-8-илокси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты аналогично синтезу 1-((6-(4-изопропилциклогексилокси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты. 62 мг,

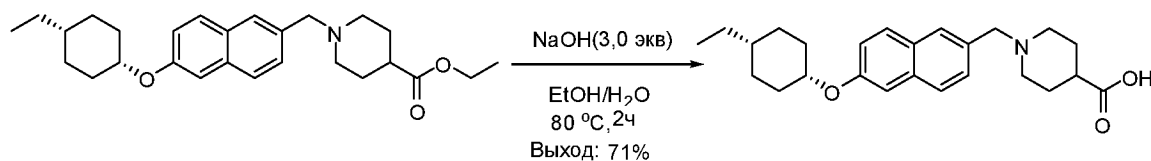
желтое твердое вещество, выход: 7 %, ЭС-МС (M+H)⁺: 422,0, ВЭЖХ: 95%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 1,37-2,08 (м, 18H), 2,25 (д, J = 15,94 Гц, 2H), 2,55-2,72 (м, 1H), 3,09 (тд, J = 12,74, 1,76 Гц, 2H), 3,55-3,67 (м, 2H), 4,44 (с, 2H), 4,54 (дквин, J = 8,09, 3,86, 3,86, 3,86 Гц, 1H), 7,23 (дд, J = 8,91, 2,38 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,50 (дд, J = 8,47, 1,76 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 9,04 Гц, 1H), 7,88 (д, J = 8,47 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H).

Пример 35: Этил-1-((6-(цис-4-этилциклогексилокси)нафтален-2-ил)-метил)пиперидин-4-карбоксилат



К раствору этил-1-((6-гидрохинафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (2,43 г, 8 ммоль, 1,0 экв.) в соразводителе т-бутанол/2-бутанон (40 мл/20 мл) добавляли карбонат цезия (5,0 г, 16 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 10 мин и затем вносили транс-4-этилциклогексилметансульфонат (3,2 г, 16 ммоль, 2,0 экв.). Суспензию перемешивали при 80 °C под N₂ в течение 15 ч. Затем реакционную смесь концентрировали и остаток очищали хроматографией на колонке силикагеля (EtOAc/PE = 1:5), получая этил-1-((6-(цис-4-этилциклогексилокси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат в виде светло-желтого твердого вещества (1,6 г, выход: 46%). ЭС-МС (M+H)⁺: 424,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,63-7,56 (м, 3H), 7,30 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,03 (дд, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 4,68-4,66 (м, 1H), 4,01 (кв, J = 7,2 Гц, 2H), 3,66 (с, 2H), 2,85-2,80 (м, 2H), 2,25-2,22 (м, 1H), 2,11-2,08 (м, 2H), 1,96-1,92 (м, 2H), 1,81-1,77 (м, 2H), 1,65-1,45 (м, 6H), 1,33-1,30 (м, 2H), 1,22-1,12 (м, 3H), 1,13 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 0,82 (т, J = 7,2 Гц, 3H).

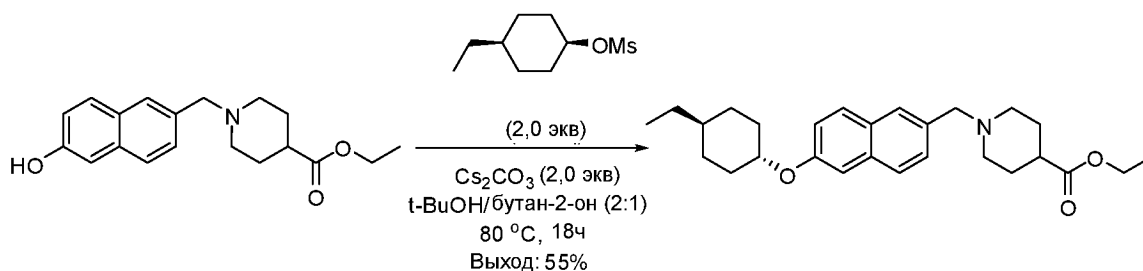
Пример 36: 1-((6-(цис-4-Этилциклогексилокси)нафтален-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновая кислота



Смесь этил-1-((6-(цис-4-этилциклогексилокси)нафтален-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоксилата (1,6 г, 0,004 моль, 1,0 экв.) и NaOH (0,48 г, 0,012 моль, 3,0 экв.) в этаноле (10 мл) и воде (2 мл) нагревали под обратным холодильником в

течение 2 ч. После удаления растворителя *in vacuo*, остаток растворяли в воде (20 мл) и подкисляли 1 N HCl до pH = 7. Смесь экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 3) и объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл), осушали над сульфатом натрия, концентрировали и перекристаллизовывали в этилацетате, получая 1-((6-(цис-4-этилциклогексилокси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту (1,1 г, выход: 71%) в виде белого твердого вещества. ЭС-МС (M+H)⁺: 396,3. ВЭЖХ: 100%. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 7,77 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,72 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H) 7,63 (с, 1H), 7,39 (дд, *J* = 8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,29 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,15 (дд, *J* = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 4,71-4,69 (м, 1H), 3,54 (с, 2H), 2,78-2,74 (м, 2H), 2,16-2,15 (м, 1H), 2,01-1,93 (м, 4H), 1,77-1,75 (м, 2H), 1,63-1,50 (м, 6H), 1,34-1,24 (м, 5H), 0,87 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H).

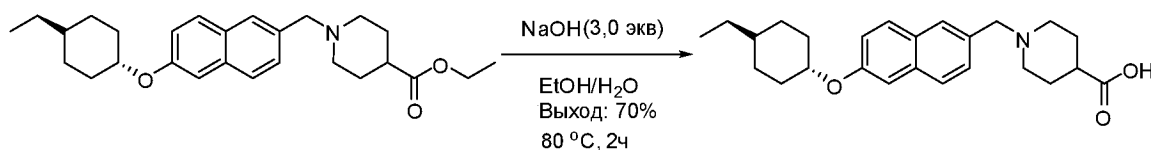
Пример 37: Этил-1-((6-(транс-4-этилциклогексилокси)нафтален-2-ил)-метил)пиперидин-4-карбоксилат



Синтез этил-1-((6-(транс-4-этилциклогексилокси)нафтален-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоксилата аналогичен получению этил-1-((6-(цис-4-этилциклогексилокси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата.

Этил-1-((6-(транс-4-этилциклогексилокси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат получали в виде светло-желтого твердого вещества с выходом: 55%. ЭС-МС (M+H)⁺: 424,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,71 (дд, *J* = 8,8, 3,2 Гц, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,42 (дд, *J* = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,21 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,10 (дд, *J* = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 4,42-4,20 (м, 1H), 4,11 (кв, *J* = 7,2 Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 2,90-2,87 (м, 2H), 2,38-2,35 (м, 1H), 2,24-2,02 (м, 4H), 1,88-1,85 (м, 4H), 1,76-1,72 (м, 2H), 1,34-1,29 (м, 4H), 1,27-1,11 (м, 6H), 0,94 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H).

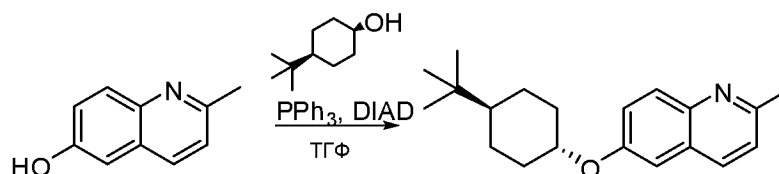
Пример 38: 1-((6-(транс-4-Этилциклогексилокси)нафтален-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновая кислота



Синтез 1-((6-(транс-4-этилциклогексилокси)нафтален-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты аналогичен получению 1-((6-(цис-4-этилциклогексилокси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты.

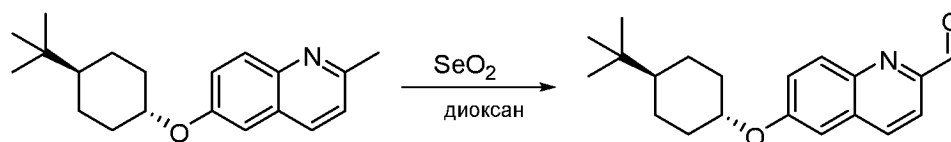
1-((6-(транс-4-Этилциклогексилокси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту получали в виде белого твердого вещества с выходом: 70%. ЭС-МС (M+N)⁺: 396,3. ВЭЖХ: 100%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 7,78 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,75 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H) 7,68 (с, 1H), 7,40 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,33 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,13 (дд, *J* = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 4,42-4,40 (м, 1H), 3,57 (с, 2H), 2,78-2,75 (м, 2H), 2,21-2,15 (м, 3H), 2,03-2,02 (м, 2H), 1,84-1,82 (м, 4H), 1,58-1,56 (м, 2H), 1,40-1,37 (м, 2H), 1,29-1,25 (м, 3H), 1,17-1,10 (м, 2H), 0,91 (т, *J* = 7,2 Гц, 3H).

Пример 39: 6-(транс-4-*трет*-Бутилциклогексилокси)-2-метилхинолин



К раствору 2-метилхинолин-6-ола (4,13 г, 0,0259 моль), цис-4-*трет*-бутилциклогексанола (4,86 г, 0,0311 моль) и трифенилфосфина (9,53 г, 0,0363 моль) в тетрагидрофуране (100 мл, 1 моль), охлажденному на ледяной бане, добавляли диизопропилазодикарбоксилат (7,61 мл, 0,0363 моль) в тетрагидрофуране (10 мл, 0,1 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток разводили в метиленхлориде, адсорбировали на силикагеле и очищали флеш-хроматографией (0-30% этилацетата в гексанах), получая названное в заголовке соединение с выходом 56%. ЭС-МС (M+N)⁺: 298,3.

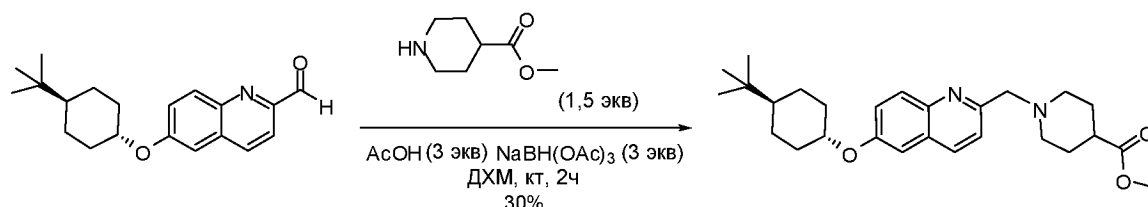
Пример 40: 6-(транс-4-*трет*-Бутилциклогексилокси)хинолин-2-карбальдегид



Добавляли ди-*трет*-бутилпероксид (1,93 мл, 10,5 ммоль) к суспензии диоксид селена (2,68 г, 24,1 ммоль) в 1,4-диоксане (24,00 мл, 307,5 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 минут, затем добавляли 6-(транс-4-*трет*-бутилциклогексилокси)-2-метилхинолин (3,12 г, 10,5 ммоль) в виде раствора в 1,4-диоксане и смесь нагревали в течение ночи при 50 °С. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли хлороформом и фильтровали через слой целита. Фильтрат промывали водой. Слои разделяли и объединенные

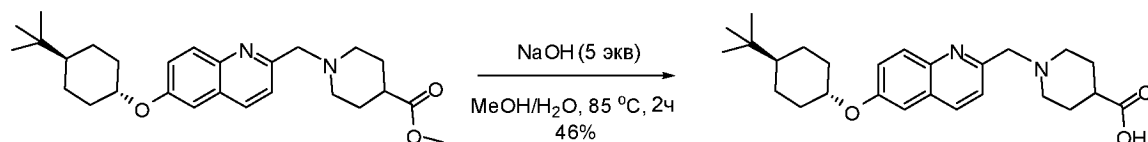
органические фазы осушали над MgSO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, адсорбировали на силикагеле и очищали флеш-хроматографией (0-30% EtOAc в гексанах), получая названное в заголовке соединение в виде бледно-желтого твердого вещества с выходом 20%. ЭС-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 312,27.

Пример 41: Метил-1-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



Раствор 6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-2-карбальдегида (490 мг, 1,58 ммоль), AcOH (283 мг, 4,7 ммоль, 3,0 экв.) и метилового сложного эфира изонипекотиновой кислоты (389 мг, 2,36 ммоль, 1,5 экв.) в ДХМ (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (100 мг, 4,7 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой (5 мл). Затем смесь экстрагировали ДХМ (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), осушали над Na_2SO_4 и концентрировали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке силикагеля (ДХМ: MeOH = 40:1), получая метил-1-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат (480 мг, выход: 30%) в виде желтой маслянистой жидкости. ЭС-МС ($\text{M}+1$)⁺: 439,2. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,98 (д, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,32 (д, 1H), 7,08 (с, 1H), 4,30-4,20 (м, 1H), 3,77 (с, 2H), 3,67 (с, 3H), 2,91-2,88 (м, 2H), 2,33-2,14 (м, 5H), 1,91-1,79 (м, 5H), 1,47-1,43 (м, 2H), 1,98-1,10 (м, 4H), 0,89 (с, 9H).

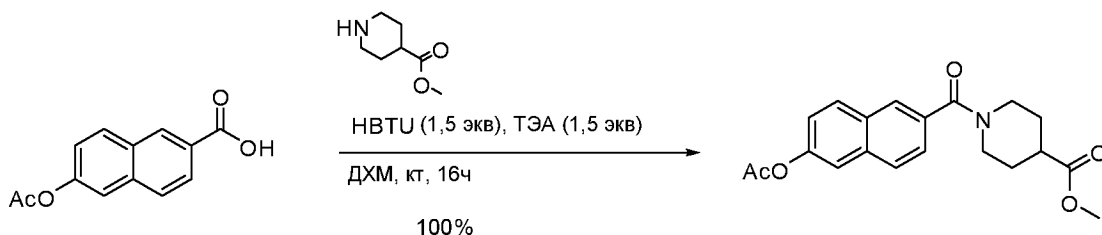
Пример 42: 1-((6-(транс-4-трет-Бутилциклогексилокси)хинолин-2-ил)-метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



К раствору метил-1-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-2-ил)-метил)пиперидин-4-карбоксилата (150 мг, 0,34 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли NaOH (68 мг, 1,7 ммоль, 5,0 экв.) и H_2O (0,5 мл). Реакционную смесь

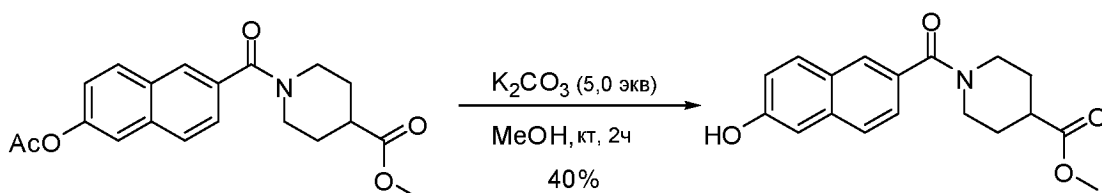
перемешивали при 85 °С в течение 2 ч. Затем реакцию охлаждали до 0 °С, pH раствора доводили до 6 с помощью 3 N HCl. Смесь фильтровали и желтое твердое вещество представляло собой требуемый продукт 1-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту (90 мг, выход: 46%). ЭС-МС (M+1)⁺: 425,3, ВЭЖХ: 100%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,32 (д, 1H), 7,93 (д, 1H), 7,70 (д, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,41 (д, 1H), 4,53 (шир., 1H), 4,44-4,40 (м, 1H), 3,33 (шир., 3H), 3,14 (шир., 2H), 2,49 (шир., 1H), 2,22-2,20 (м, 2H), 2,04-1,80 (м, 6H), 1,37-1,32 (м, 2H), 1,25-1,20 (м, 2H), 1,10-1,08 (м, 1H), 0,87 (с, 9H).

Пример 45: Метил-1-(6-ацетокси-2-нафтоил)пиперидин-4-карбоксилат



Смесь 6-ацетокси-2-нафтойной кислоты (1 г, 4,34 ммоль, 1,0 экв.), метилпиперидин-4-карбоксилата (684 мг, 4,78 ммоль, 1,1 экв.), HBTU (2,47 г, 6,51 ммоль, 1,5 экв.) и TEA (658 мг, 6,51 ммоль, 1,5 экв.) в ДХМ (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (200 мл). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл × 2) и рассолом (100 мл), осушали над Na₂SO₄ и концентрировали, получая метил-1-(6-ацетокси-2-нафтоил)пиперидин-4-карбоксилат в виде желтой маслянистой жидкости (2 г, выход: 100%). ЭС-МС: 356,0 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,05 (д, 1H), 8,01-7,96 (м, 2H), 7,73 (с, 1H), 7,53-7,51 (м, 1H), 7,40-7,37 (м, 1H), 3,63 (с, 3H), 3,18-2,95 (м, 2H), 2,71-2,65 (м, 3H), 2,34 (с, 3H), 1,97-1,76 (м, 2H), 1,61-1,50 (м, 2H).

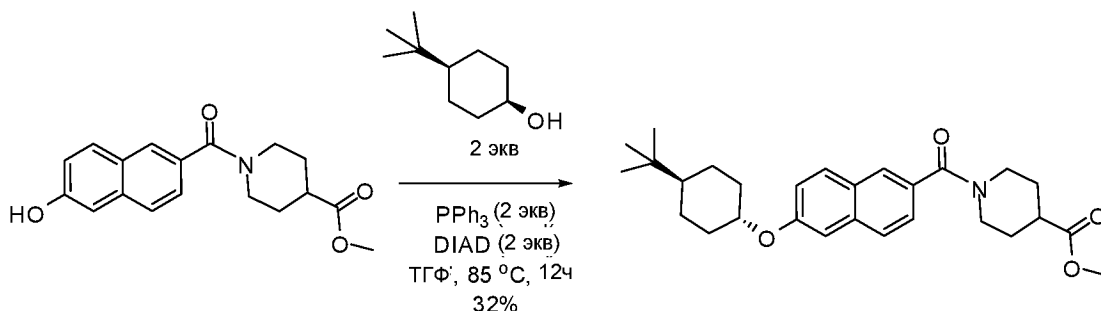
Пример 46: Метил-1-(6-гидрокси-2-нафтоил)пиперидин-4-карбоксилат



Смесь метил-1-(6-ацетокси-2-нафтоил)пиперидин-4-карбоксилата (1 г, 2,814 ммоль, 1,0 экв.), K₂CO₃ (1,94 г, 14,07 ммоль, 5,0 экв.) в MeOH (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (MeOH: 0,05% ТФК/H₂O = 0-95%), получая метил-1-(6-гидрокси-2-нафтоил)пиперидин-4-карбоксилат в виде белого твердого вещества (350 мг, выход: 40%). ЭС-МС: 314,0

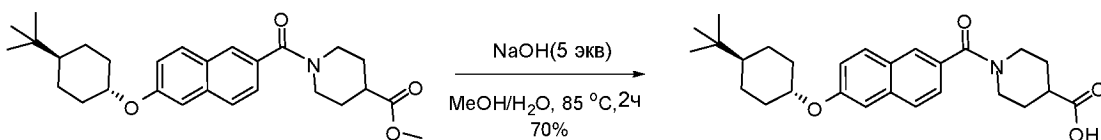
(M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 9,94 (с, 1H), 7,86-7,84 (м, 2H), 7,73 (д, 1H), 7,38 (д, 1H), 7,16-7,12 (м, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,16-2,97 (м, 2H), 2,69-2,63 (м, 3H), 1,96-1,79 (м, 2H), 1,61-1,51 (м, 2H).

Пример 47: Метил-1-(6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-2-нафтоил)пиперидин-4-карбоксилат



К перемешиваемой смеси метил-1-(6-гидрокси-2-нафтоил)пиперидин-4-карбоксилата (500 мг, 1,59 ммоль), цис-4-(*т*-бутил)циклогексанол (487 мг, 3,18 ммоль, 2 экв.) и PPh₃ (833 мг, 3,18 ммоль, 2 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли DIAD (642 г, 3,18 ммоль, 2 экв.) при комнатной температуре под атмосферой N₂, затем смесь перемешивали при 80 °C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали водой (5 мл × 3). Органический растворитель удаляли под вакуумом и остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 1:1), получая метил-1-(6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-2-нафтоил)пиперидин-4-карбоксилат (230 мг, выход: 32%) в виде желтого твердого вещества. ЭС-МС (M+1)⁺: 453,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,76-7,70 (м, 3H), 7,43 (д, 1H), 7,18 (д, 1H), 7,16 (с, 1H), 4,32-4,26 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,08-3,06 (м, 2H), 2,60-2,58 (м, 1H), 2,28-2,26 (м, 2H), 1,91-1,88 (м, 4H), 1,67-1,65 (м, 4H), 1,29-1,26 (м, 2H), 1,12-1,11 (м, 3H), 0,88 (с, 9H).

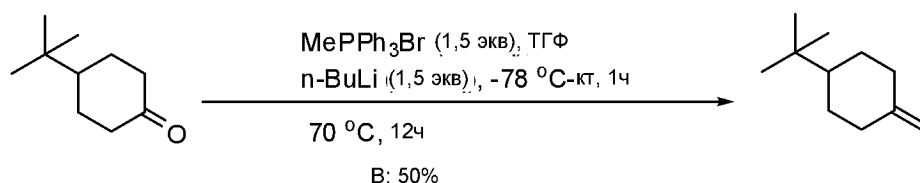
Пример 48: 1-(6-(транс-4-трет-Бутилциклогексилокси)-2-нафтоил)-пиперидин-4-карбоновая кислота



К раствору метил-1-(6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-2-нафтоил)-пиперидин-4-карбоксилата (150 мг, 0,33 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли NaOH (68 мг, 1,7 ммоль, 5,0 экв.) и H₂O (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 85 °C в течение 2 ч. После охлаждения реакции до 0 °C, pH раствора доводили до 6 с помощью 3 N HCl. Смесь фильтровали и желтое твердое вещество

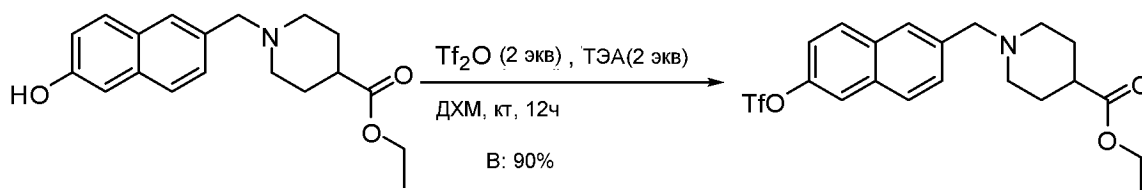
представляло собой требуемый продукт 1-(6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-2-нафтоил)пиперидин-4-карбоновую кислоту (90 мг, выход: 70%). ЭС-МС ($M+1$)⁺: 438,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,83-7,81 (м, 3H), 7,41 (д, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,16 (д, 1H), 4,44-4,37 (м, 1H), 3,30 (шир., 2H), 2,65-2,60 (м, 1H), 2,29-2,27 (м, 2H), 1,93-1,90 (м, 4H), 1,44-1,41 (м, 3H), 1,32-1,31 (м, 2H), 1,28-1,25 (м, 3H), 1,15-1,12 (м, 1H), 0,92 (с, 9H). ВЭЖХ: 98,45%

Пример 49: 1-трет-Бутил-4-метиленциклогексан



К раствору метилтрифенилфосфония бромида (5,36 г, 15 ммоль, 1,5 экв.) в осушенном ТГФ (40 мл) добавляли $n\text{-BuLi}$ (2,5 М) (6 мл, 15 ммоль, 1,5 экв.) при $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли к реакционной смеси раствор 4-трет-бутилциклогексанона (1,54 г, 10 ммоль) в ТГФ (10 мл) при $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Смесь перемешивали при $70\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 12 ч. Растворитель удаляли и остаток суспендировали в гексане. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали, получая 1-трет-бутил-4-метиленциклогексан в виде желтой маслянистой жидкости (0,80 г, выход: 50%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 4,58 (с, 2H), 2,34-2,31 (м, 2H), 2,01-1,95 (м, 2H), 1,88-1,84 (м, 2H), 1,14-1,06 (м, 3H), 0,86 (с, 9H).

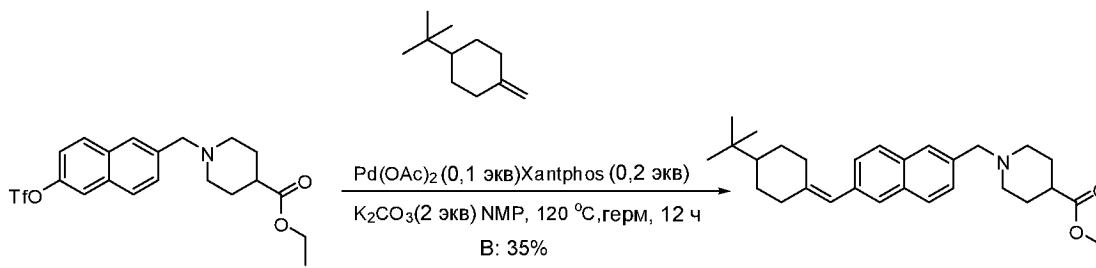
Пример 50: Этил-1-((6-(трифторметилсульфониокси)нафтален-2-ил)-метил)пиперидин-4-карбоксилат



К раствору этил-1-((6-гидрокси-2-нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (1 г, 3,19 ммоль) и TEA (0,64 г, 6,38 ммоль, 2 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли Tf_2O (1,8 г, 6,38 ммоль, 2 экв.) по каплям при $0\text{ }^\circ\text{C}$. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакцию гасили водой при $0\text{ }^\circ\text{C}$, промывали насыщ. NaHCO_3 (10 мл) и рассолом (5 мл × 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, получая этил-1-((6-(трифторметилсульфониокси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат в виде коричневого твердого вещества (350 мг, выход: 90%). ЭС-МС: 446,1 ($M+H$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,88 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,84-7,82 (м, 2H), 7,79 (с, 1H),

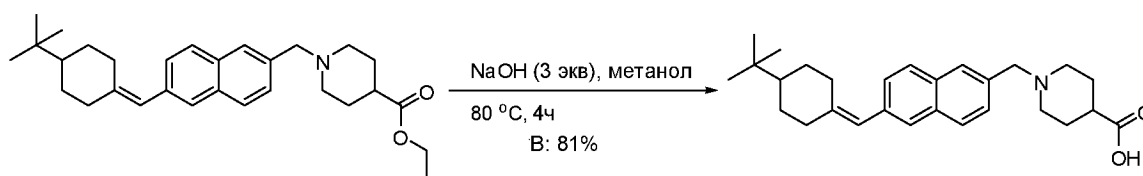
7,60 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 4,13 (кв, $J = 7,6$ Гц, 2H), 3,66 (с, 2H), 2,89-2,86 (м, 2H), 2,32-2,28 (м, 1H), 2,11-2,07 (м, 2H), 1,88-1,78 (м, 4H), 1,26 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H).

Пример 51: Этил-1-((6-((4-трет-бутилциклогексиден)метил)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



В запаянную пробирку помещают этил-1-((6-(трифторметилсульфонилокси)-нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат (500 мг, 1,12 ммоль), 1-трет-бутил-4-метиленциклогексан (340 мг, 2,24 ммоль, 2 экв.), K_2CO_3 (309 мг, 2,24 ммоль, 2 экв.), Xantphos (130 мг, 0,22 ммоль, 0,2 экв.), $Pd(OAc)_2$ (25 мг, 0,11 ммоль, 0,1 экв.) и NMP (2 мл). Смесь продували N_2 в течение 5 мин. Затем реакцию перемешивали при 120 °C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали водой (5 мл $\times$ 3). Органический растворитель удаляли под вакуумом и остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 2:1), получая этил-1-((6-((4-трет-бутилциклогексиден)метил)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат (180 мг, выход: 35%) в виде желтого твердого вещества. ЭС-МС ($M+1$)⁺: 448,3. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ : 7,76-7,73 (м, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,46 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,34 (с, 1H), 4,13 (кв, $J = 8,8$ Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 2,92-2,89 (м, 2H), 2,30-2,25 (м, 2H), 2,08-2,05 (м, 2H), 1,94-1,77 (м, 8H), 1,60 (шир., 2H), 1,26-1,23 (м, 5H), 0,87 (с, 9H).

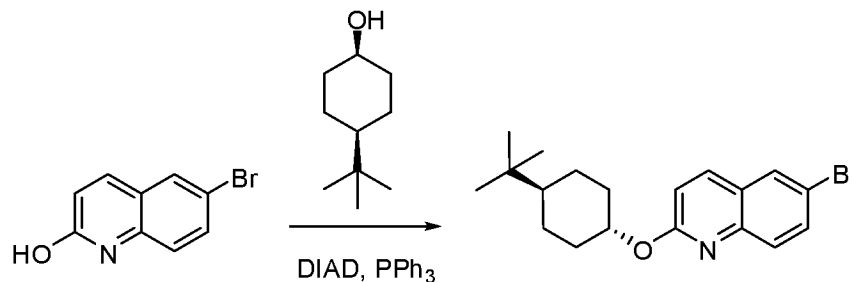
Пример 52: 1-((6-((4-трет-Бутилциклогексиден)метил)нафтален-2-ил)-метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



К раствору этил-1-((6-((4-трет-бутилциклогексиден)метил)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (50 мг, 0,11 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли NaOH (22 мг, 0,55 ммоль, 5,0 экв.) и H_2O (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 4 ч. Доводили pH раствора до 6 с помощью

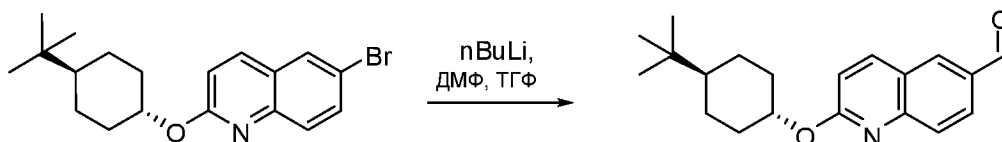
3 N HCl. Смесь фильтровали и желтое твердое вещество представляло собой требуемый продукт 1-((6-((4-трет-бутилциклогексиден)метил)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту (35 мг, выход: 81%). ЭС-МС (M+1)⁺: 420,1. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,86 (с, 1H), 7,83-7,80 (м, 1H), 7,77-7,74 (м, 1H), 7,60 (шир., 1H), 7,43 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,35-7,32 (м, 1H), 6,30 (с, 1H), 4,29 (с, 2H), 3,33 (шир., 2H), 2,97-2,94 (м, 3H), 2,42-2,38 (м, 2H), 2,20-2,03 (м, 1H), 2,03-2,00 (м, 2H), 1,89-1,80 (м, 5H), 1,22-1,12 (м, 3H), 0,80 (с, 9H). ВЭЖХ: 100%.

Пример 53: 6-Бром-2-(4-трет-бутилциклогексиден)хинолин



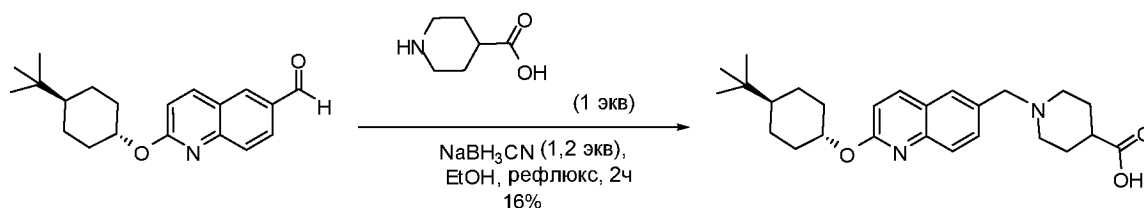
Синтезировали, как описано для 2-бром-6-(транс-4-трет-бутилциклогексиден)нафталина, с использованием 6-бромхинолин-2-ола в качестве исходного материала. ЭС-МС(M+H⁺): 362,1/364,10).

Пример 54: 2-(транс-4-трет-Бутилциклогексиден)хинолин-6-карбальдегид



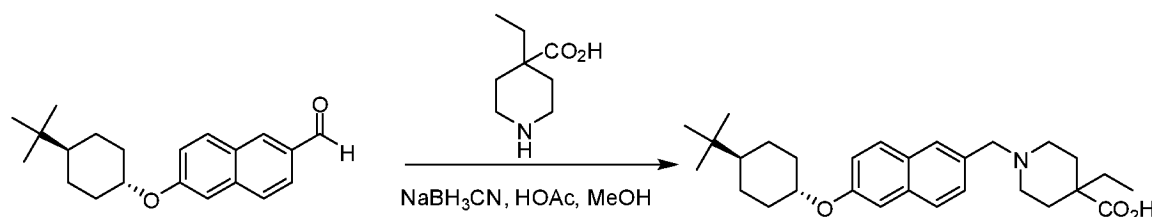
Добавляли к 6-бром-2-(транс-4-трет-бутилциклогексиден)хинолину (1,0933 г, 3,0176 ммоль) в тетрагидрофуране (24 мл) 1,6 М н-бутиллитий в гексане 5,6 мл, 9,0 ммоль) при -78 °С и реакцию перемешивали в течение 15 мин. Добавляли N,N-диметилформамид (1,2 мл) и реакцию перемешивали в течение 30 минут. Добавляли 1 М HCl и реакции позволяли нагреться до комнатной температуры. Добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным хлоридом натрия, осушали сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя гексаны/этилацетат (0-50%) в качестве элюента, получая продукт с выходом 603 мг (64 %). ЭС-МС(M+H⁺): 312,20.

Пример 55: 1-((2-(транс-4-трет-Бутилциклогексилокси)хинолин-6-ил)-метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



К раствору 2-(4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-6-карбальдегида (350 мг, 1,1 ммоль) и пиперидин-4-карбоновой кислоты (145 мг, 1,12 ммоль) в этаноле (8 мл, 100 ммоль) нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 2 ч. Желтый раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли цианоборгидрид натрия (84,8 мг, 1,35 ммоль) и нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли лимонную кислоту и концентрировали. Твердое вещество суспендировали в воде и фильтровали, и собранное твердое вещество тщательно промывали водой. Очистка методом ВЭЖХ твердого вещества давала продукт. 77 мг, выход: 16%. ЭС-МС ($M+1$)⁺: 425,00, ¹H ЯМР (400 МГц, d-MeOD) δ : 0,93 (с, 9H), 1,02-1,57 (м, 10H), 1,70-2,01 (м, 2H), 2,30 (шир.с, 2H), 3,03-3,16 (м, 2H), 3,53-3,68 (м, 2H), 4,46 (с, 2H), 5,10-5,27 (м, 1H), 6,97 (д, $J = 8,85$ Гц, 1H), 7,71 (дд, $J = 8,63, 2,04$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J = 8,60$ Гц, 1H), 7,93 (д, $J = 2,01$ Гц, 1H), 8,15 (д, $J = 8,97$ Гц, 1H).

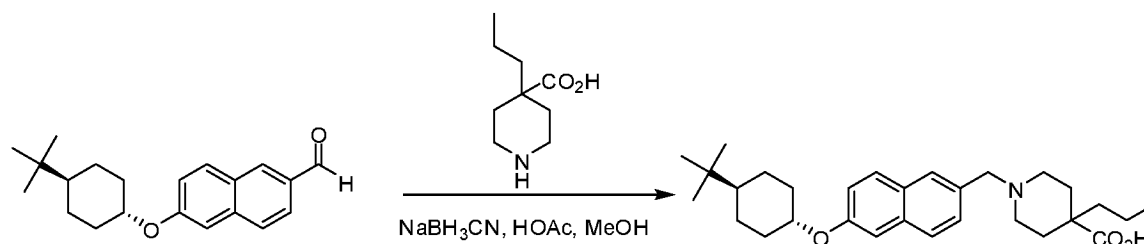
Пример 56: 1-[6-(4-трет-Бутилциклогексилокси)нафталин-2-илметил]-4-этилпиперидин-4-карбоновая кислота



4-Этилпиперидин-4-карбоновую кислоту (0,184 г, 1,17 ммоль) объединяли с 6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-карбальдегидом (0,3 г, 0,9 ммоль), уксусной кислотой (0,19 мл, 3,4 ммоль) в метаноле (1,9 мл, 48 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. Реакцию затем охлаждали до 0 °С на ледяной бане и добавляли цианоборгидрид натрия (90,9 мг, 1,4 ммоль). Реакции затем позволяли нагреться до комнатной температуры при перемешивании в течении ночи. Реакцию затем концентрировали до приблизительно 4-5 мл, затем очищали непосредственно с помощью обращенно-фазовой хроматографии (5-95% CH₃CN/вода (0,1% ТФК), C18, 150 мм). Продукт затем лиофилизировали досуха,

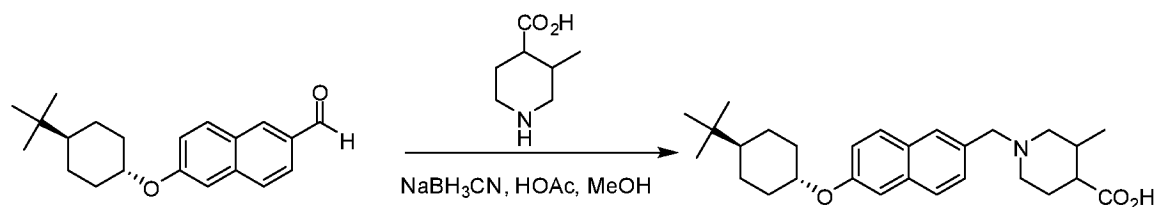
получая 7 мг 1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафтален-2-илметил]-4-этилпиперидин-4-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (2%). ЭС-МС: 452 (M+1)⁺. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ (ppm) 7,75-8,00 (м, 3H), 7,47-7,61 (м, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,07-7,28 (м, 1H), 4,44 (м, 3H), 3,29-3,54 (м, 2H), 2,74-3,03 (м, 2H), 2,20 (с, 3H), 1,64-1,98 (м, 3H), 1,02-1,65 (м, 9H), 0,89 (с, 9H), 0,76-0,83 (м, 3H)

Пример 57: 1-[6-(4-трет-Бутилциклогексилокси)нафтален-2-илметил]-4-пропилпиперидин-4-карбоновая кислота



Соединение получали аналогично 1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)-нафтален-2-илметил]-4-этилпиперидин-4-карбоновой кислоте, используя 4-пропилпиперидин-4-карбоновую кислоту (0,185 г, 1,08 ммоль), 6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-карбальдегид (0,3 г, 0,9 ммоль) и уксусную кислоту (0,18 мл, 3,1 ммоль) в метаноле (1,8 мл, 44 ммоль) и цианоборгидрид натрия (84,101 мг, 1,3383 ммоль), получая 16 мг 1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафтален-2-илметил]-4-пропилпиперидин-4-карбоновой кислоты (4%). ESI-LCMS 466 (M+H). ¹H ЯМР (метанол-d₄, 400 МГц): δ (ppm) 7,54-7,88 (м, 3H), 7,31-7,43 (м, 1H), 7,14-7,25 (м, 1H), 6,98-7,12 (м, 1H), 4,12-4,40 (м, 2H), 3,33-3,50 (м, 2H), 2,82-3,08 (м, 2H), 2,05-2,42 (м, 3H), 1,74-1,95 (м, 2H), 0,94-1,64 (м, 12H), 0,82 (с, 13H).

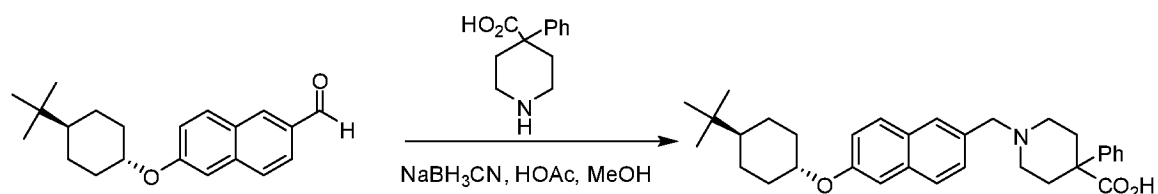
Пример 58: 1-[6-(4-трет-Бутилциклогексилокси)нафтален-2-илметил]-3-метилпиперидин-4-карбоновая кислота



Соединение получали способом, аналогичным описанному для 1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафтален-2-илметил]-4-этилпиперидин-4-карбоновой кислоты, используя 3-метилпиперидин-4-карбоновую кислоту (0,154 г, 1,08 ммоль), 6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-карбальдегид (0,3 г, 0,9 ммоль) и уксусную кислоту (0,18 мл, 3,1 ммоль) в метаноле (1,8 мл, 44 ммоль) и цианоборгидрид натрия (84,101 мг, 1,3383 ммоль), получая 6 мг 1-[6-(4-трет-

бутилциклогексилокси)нафтаден-2-илметил]-3-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты (2%). ESI-LCMS 438 (M+H). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ (ppm) 7,73-8,05 (м, 3H), 7,50-7,67 (м, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,12-7,30 (м, 1H), 4,45 (шир.с, 3H), 2,99-3,49 (м, 3H), 2,59-2,74 (м, 1H), 1,70-2,28 (м, 7H), 1,03-1,48 (м, 6H), 0,96 (д, $J = 6,8$ Гц, 3H), 0,89 (с, 9H)

Пример 59: 1-[6-(4-трет-Бутилциклогексилокси)нафтаден-2-илметил]-4-фенилпиперидин-4-карбоновая кислота



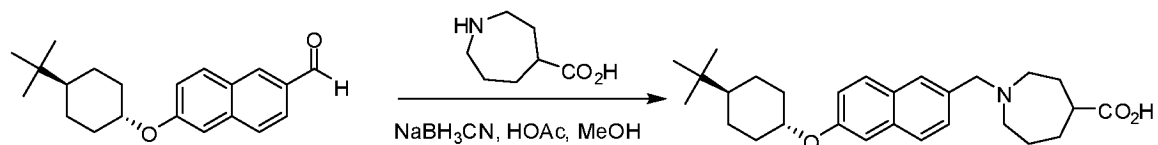
Соединение получали способом, аналогичным описанному для 1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафтаден-2-илметил]-4-этилпиперидин-4-карбоновой кислоты, используя 4-фенилпиперидин-4-карбоновую кислоту (0,198 г, 0,967 ммоль), 6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-карбальдегид (0,250 г, 0,805 ммоль), уксусную кислоту (0,16 мл, 2,8 ммоль), метанол (1,6 мл, 4,0E1 ммоль) и цианоборгидрид натрия (75,314 мг, 1,1985 ммоль), получая 21 мг названного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (5%). ESI-LCMS (500 M+H). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): Сдвиг (ppm) 7,80-7,98 (м, 3H), 7,16-7,63 (м, 8H), 4,51 (шир.с, 3H), 3,45-3,64 (м, 2H), 2,96-3,18 (м, 2H), 2,68 (м, 2H), 2,13-2,31 (м, 2H), 1,74-2,09 (м, 4H), 1,00-1,53 (м, 5H), 0,89 (с, 9H).

Пример 60: 1-[6-(4-трет-Бутилциклогексилокси)нафтаден-2-илметил]-пергидроазепин-4-карбоновая кислота

Стадия 1: Пергидроазепин-4-карбоновой кислоты гидрохлорид

Пергидроазепин-1,4-дикарбоновой кислоты 1-трет-бутиловый сложный эфир (1 г, 4 ммоль) растворяли в 4 М хлористом водороде в 1,4-диоксане (10 мл, 40 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Сырую реакцию концентрировали досуха и использовали без дополнительной очистки.

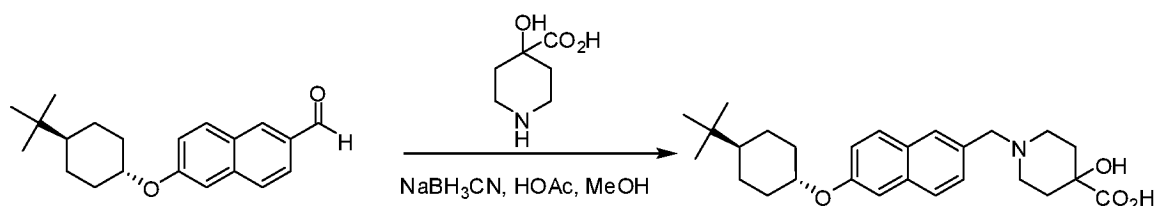
Стадия 2: 1-[6-(4-трет-Бутилциклогексилокси)нафтаден-2-илметил]-пергидроазепин-4-карбоновая кислота



Соединение получали способом, аналогичным описанному для 1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафтаден-2-илметил]-4-этилпиперидин-4-карбоновой

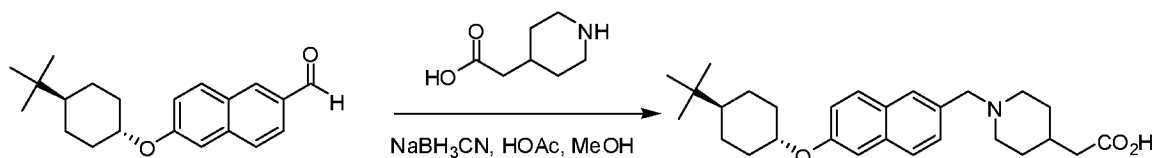
кислоты, используя пергидроазепин-4-карбоновую кислоту (0,138 г, 0,967 ммоль) HCl, 250 мг карбонатной смолы на твердом носителе (1,34 ммоль/г), метанол (1,6 мл, 4,0E1 ммоль), 6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-карбальдегид (0,250 г, 0,805 ммоль) и уксусную кислоту (0,16 мл, 2,8 ммоль), получая 86 мг названного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (24%). ESI-LCMS 438 (M+H). ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ (ppm) 7,96 (с, 1H), 7,81-7,91 (м, 2H), 7,51-7,65 (м, 1H), 7,43 (д, J = 1,8 Гц, 1H), 7,14-7,26 (м, 1H), 4,45 (шир.с, 3H), 3,00-3,57 (м, 4H), 2,63-2,75 (м, 1H), 1,58-2,33 (м, 10H), 1,00-1,51 (м, 6H), 0,89 (с, 9H).

Пример 61: 1-[6-(4-трет-Бутилциклогексилокси)нафтален-2-илметил]-4-гидроксипиперидин-4-карбоновая кислота



Соединение получали способом, аналогичным описанному для 1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафтален-2-илметил]-4-этилпиперидин-4-карбоновой кислоты, используя 4-гидроксипиперидин-4-карбоновую кислоту (0,0561 г, 0,387 ммоль), 6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-карбальдегид (0,100 г, 0,322 ммоль), уксусную кислоту (0,064 мл, 1,1 ммоль) и цианоборгидрид натрия (30,126 мг, 0,47939 ммоль), получая 51 мг 1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафтален-2-илметил]-4-гидроксипиперидин-4-карбоновой кислоты (36%). ESI-LCMS 440 (M+H). ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ (ppm) 9,37-9,69 (м, 1H), 7,75-8,07 (м, 4H), 7,50-7,64 (м, 1H), 7,43 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,13-7,27 (м, 1H), 4,47 (д, J = 3,8 Гц, 3H), 3,05-3,47 (м, 4H), 1,97-2,29 (м, 4H), 1,83 (д, J = 13,3 Гц, 4H), 1,02-1,45 (м, 5H), 0,89 (с, 9H).

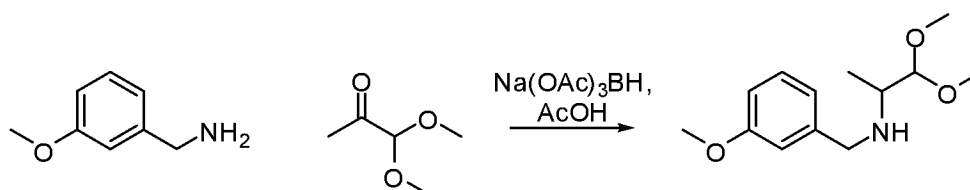
Пример 62: {1-[6-(4-трет-Бутилциклогексилокси)нафтален-2-илметил]пиперидин-4-ил}уксусная кислота



Соединение получали способом, аналогичным описанному для 1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафтален-2-илметил]-4-этилпиперидин-4-карбоновой кислоты, используя пиперидин-4-илуксусную кислоту (0,0554 г, 0,387 ммоль), 6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-карбальдегид (0,100 г, 0,322 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (0,212 г, 0,9 моль), получая 85 мг {1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафтален-2-илметил]пиперидин-4-ил}уксусную кислоту

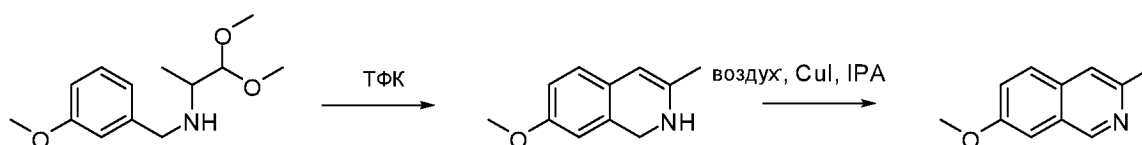
(60%). ESI-LCMS (438 M+H). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): Сдвиг (ppm) 7,71-8,01 (м, 3H), 7,43 (д, $J = 2,0$ Гц, 2H), 7,10-7,30 (м, 1H), 4,38 (д, $J = 4,8$ Гц, 3H), 3,28-3,55 (м, 2H), 2,82-3,14 (м, 2H), 2,20 (д, $J = 6,3$ Гц, 4H), 1,85 (шир.с, 5H), 1,38 (шир.с, 7H), 0,89 (с, 9H).

Пример 69: 1,1-Диметокси-N-(3-метоксибензил)пропан-2-амин



(3-Метоксифенил)метанами́н (100 г, 730 ммоль, 1 экв.) и 1,1-диметоксипропан-2-он (172,2 г, 1,46 моль, 2 экв.) растворяли в уксусной кислоте (1,8 л). Добавляли безводный сульфат натрия (207 г, 1,46 моль, 2 экв.). Смесь перемешивали в течение 1,5 часа при комнатной температуре. добавляли порциями триацетоксиборгидрид натрия (463 г, 2,19 ммоль, 3 экв.) на протяжении 40 минут. Смесь перемешивали в течение еще 2 часов. Большую часть уксусной кислоты удаляли при пониженном давлении. Полученную черную маслянистую жидкость растворяли в этилацетате (2 л) и медленно добавляли насыщенный водный бикарбонат натрия (1 л), а затем твердый карбонат натрия до pH 7. Органический слой отделяли, осушали над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая черную маслянистую жидкость, которую очищали хроматографией на силикагеле, получая названное в заголовке соединение (120 г, чистота ок.85% по данным ЖХ/МС, выход 68%).

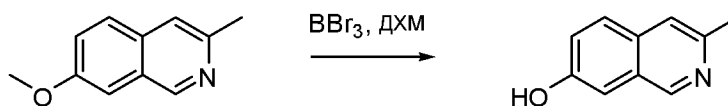
Пример 70: 7-Метокси-3-метилизохинолин



Растворяли 1,1-диметокси-N-(3-метоксибензил)пропан-2-амин (92,1 г, 385 ммоль) в трифторуксусной кислоте (500 мл). Этот раствор нагревали под атмосферой азота при 55 °C в течение ночи. Трифторуксусную кислоту удаляли при пониженном давлении, получая коричневую маслянистую жидкость (ок. 150 г). Эту маслянистую жидкость растворяли в изопропиловом спирте (800 мл) и добавляли каталитическое количество CuI (8 г). Эту смесь перемешивали при 55 °C на открытом воздухе в течение 6 часов, а затем при комнатной температуре в течение 2 дней. Эту смесь фильтровали через слой целита. Слой целита

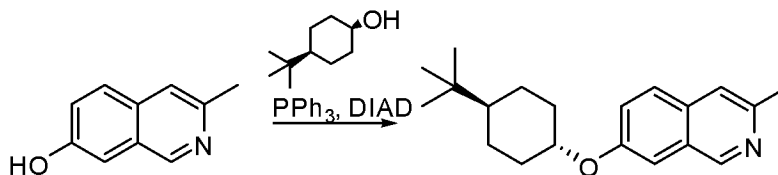
промывали метанолом (100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая коричневую маслянистую жидкость. Добавляли метиленхлорид (1,2 л) для растворения маслянистой жидкости и раствор промывали 10% водным раствором гидроксида аммония (2 × 300 мл) и насыщенным рассолом. Органическую фазу осушали над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат обрабатывали силикагелем и концентрировали досуха при пониженном давлении. Очистку проводили методом хроматографии на силикагеле, получая названное в заголовке соединение (ок. 10 г). Смешанные фракции объединяли и повторно очищали на колонке с силикагелем. В общей сложности выделили 15 г (выход 15%) продукта.

Пример 71: 3-Метилизохинолин-7-ол



7-Метокси-3-метилизохинолин (15 г, 89 ммоль, 1 экв.) растворяли в метиленхлориде (150 мл). К этому раствору медленно добавляли 1,0 М раствор BBr_3 в метиленхлориде (240 мл, 240 ммоль, 2,7 экв.) при комнатной температуре, наблюдая легкий экзотермический эффект. Этот раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часов. После охлаждения до 0 °С медленно добавляли метанол (150 мл), чтобы погасить реакцию. Раствор перемешивали в течение еще 15 минут. Раствор концентрировали при пониженном давлении, обрабатывали метанолом (150 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Полученную маслянистую жидкость медленно обрабатывали насыщенным водным бикарбонатом натрия при перемешивании до достижения pH ок. 7-8. Образовавшееся твердое вещество собирали вакуум-фильтрованием и промывали водой (300 мл) и метиленхлоридом (200 мл), получая желтовато-коричневое твердое вещество, которое сушили в вакуумной печи при 50 °С в течение ночи, получая 3-метилизохинолин-7-ол (13,1 г, выход 92%).

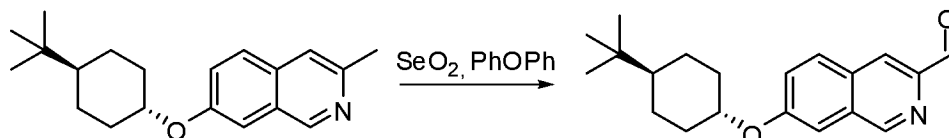
Пример 72: 7-(транс-4-трет-Бутилциклогексилокси)-3-метилизохинолин



Трифенилфосфин (5,14 г, 19,6 ммоль) добавляли к раствору 3-метилизохинолин-7-ола (2,08 г, 13,1 ммоль) и транс-4-трет-бутилциклогексанола (3,06 г, 19,6 ммоль) в толуоле (60 мл, 600 ммоль). Смесь перемешивали в течение

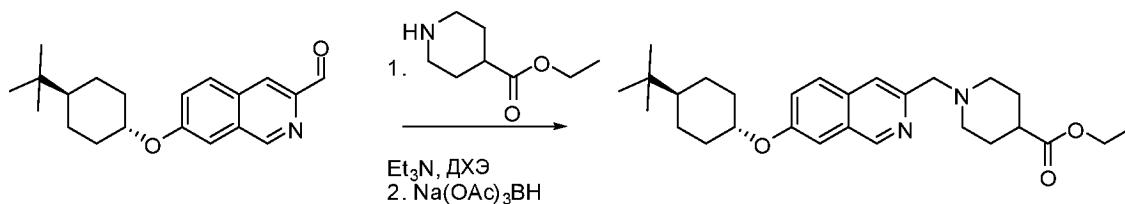
15 минут, затем добавляли диизопропилазодикарбоксилат (3,86 мл, 19,6 ммоль). Смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли под вакуумом. Сырой продукт растворяли в метиленхлориде, адсорбировали на силикагеле и очищали флеш-хроматографией, получая названное в заголовке соединение с выходом 2,01 г (52%). ЭС-МС(M+N⁺): 298,46.

Пример 73: 7-(транс-4-трет-Бутилциклогексилокси)изохинолин-3-карбальдегид



Диоксид селена (2,25 г, 20,3 ммоль) добавляли к раствору 7-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-3-метилизохинолина (2,01 г, 6,76 ммоль) в дифениловом эфире (50 мл, 300 ммоль) и смесь нагревали при 200 °С в запаянной пробирке в течение 4 часов. Реакцию затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли силикагель и колбу помещали на баню с холодной водой для отверждения растворителя дифенилового эфира. Эту твердую смесь, содержащую сырой продукт, очищали флеш-хроматографией, получая названное в заголовке соединение с выходом 1,04 г (49%). ЭС-МС(M+N⁺): 312,27.

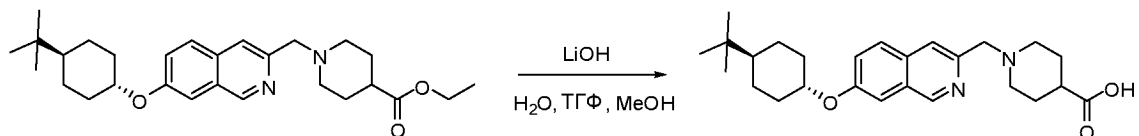
Пример 74: 1-[7-(транс-4-трет-Бутилциклогексилокси)изохинолин-3-илметил]пиперидин-4-карбоновой кислоты этиловый сложный эфир



Триэтиламин (65 мкл, 0,47 ммоль) добавляли к раствору 7-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)изохинолин-3-карбальдегида (0,106 г, 0,340 ммоль) и этилпиперидин-4-карбоксилата (79 мг, 0,50 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (5,00 мл) и смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,101 г, 0,476 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 2 часов. Реакцию разбавляли метиленхлоридом и промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия. Органическую фазу осушали над сульфатом магния, фильтровали, выпаривали. Остаток разводили в метиленхлориде и добавляли силикагель. Растворитель удаляли выпариванием и

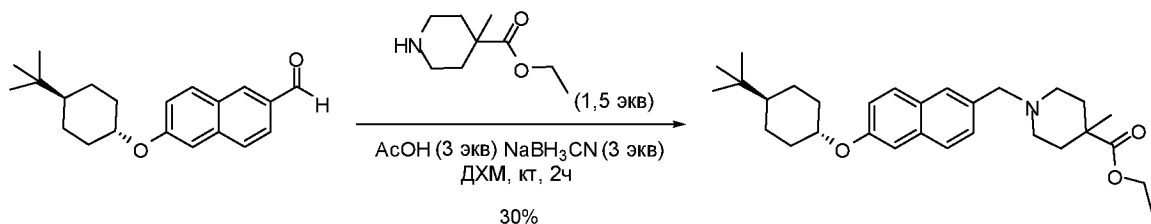
остаток очищали хроматографией на силикагеле. Выделяли 101 мг (66%). ЭС-МС(M+H⁺): 453,10.

Пример 75: 1-[7-(транс-4-трет-Бутилциклогексилокси)изохинолин-3-илметил]пиперидин-4-карбоновая кислота



Добавляли 2 М гидроксид лития в воде (1,00 мл, 2,00 ммоль) к раствору 1-[7-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)изохинолин-3-илметил]пиперидин-4-карбоновой кислоты этилового сложного эфира (0,101 г, 0,223 ммоль) в тетрагидрофуране (1,00 мл) и метаноле (1,00 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 1 час растворитель концентрировали под вакуумом. Остаток разводили в ДМСО и концентрировали. Добавляли HCl (250 мкл) для солюбилизации. Очистка препаративной ВЭЖХ давала продукт с выходом 13,2 мг (9%) в виде бис-ТФК соли. ЭС-МС (M+H⁺): 425,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,49 (шир.с, 1H), 9,24 (с, 1H), 7,87 (д, J = 9,04 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,61 (д, J = 1,76 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 2,26, 8,78 Гц, 1H), 4,33-4,49 (м, 3H), 3,04 (шир.с, 1H), 2,16 (д, J = 10,29 Гц, 2H), 1,95 (д, J = 11,80 Гц, 2H), 1,71-1,86 (м, 4H), 1,24-1,38 (м, 2H), 1,09-1,23 (м, 2H), 0,96-1,08 (м, 1H), 0,82 (с, 9H).

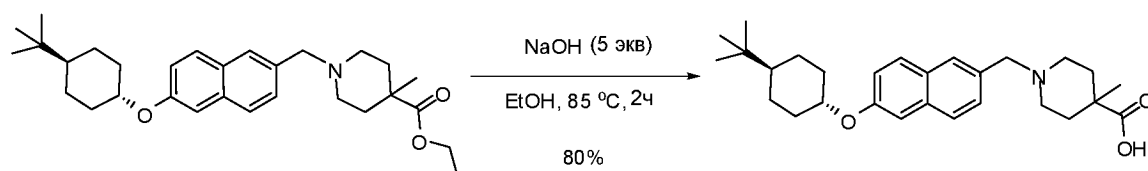
Пример 76: Этил-1-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафтален-2-ил)метил)-4-метилпиперидин-4-карбоксилат



Раствор 6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-2-нафталальдегида (500 мг, 1,6 ммоль), AcOH (288 мг, 4,8 ммоль, 3,0 экв.) и этил-4-метилпиперидин-4-карбоксилата (410 мг, 2,4 ммоль, 1,5 экв.) в ДХМ (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем добавляли NaBH₃CN (300 мг, 4,8 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, гасили водой (5 мл) и экстрагировали ДХМ (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), осушали над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке силикагеля (петролейный эфир:этилацетат = 3:1), получая этил-1-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафтален-2-ил)метил)-4-метилпиперидин-4-

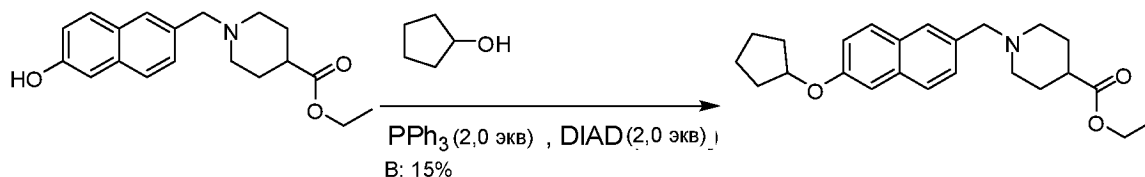
карбоксилат (480 мг, выход: 30%) в виде желтой маслянистой жидкости. ЭС-МС ($M+1$)⁺: 466,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,75-7,73 (м, 3H), 7,48 (д, 1H), 7,18-7,15 (м, 2H), 4,28-4,26 (м, 1H), 4,19-4,12 (кв, 2H), 4,01 (с, 2H), 3,17-3,15 (м, 2H), 2,59 (шир., 2H), 2,29-2,17 (м, 4H), 1,91-1,82 (м, 4H), 1,46-1,43 (м, 3H), 1,30-1,18 (м, 8H), 0,88 (с, 9H).

Пример 77: 1-((6-(транс-4-трет-Бутилциклогексилокси)нафтален-2-ил)-метил)-4-метилпиперидин-4-карбоновая кислота



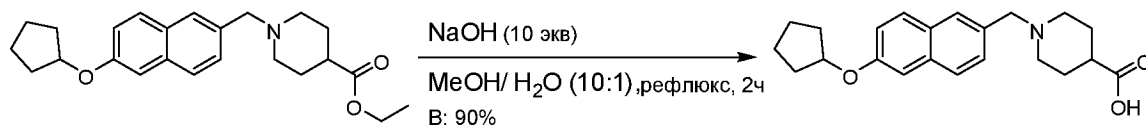
К раствору этил-1-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафтален-2-ил)метил)-4-метилпиперидин-4-карбоксилата (150 мг, 0,3 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли NaOH (60 мг, 1,5 ммоль, 5,0 экв.) и H₂O (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 85 °C в течение 2 ч. Доводили pH раствора до 6 с помощью 3 N HCl. Смесь фильтровали и желтое твердое вещество представляло собой требуемый продукт 1-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафтален-2-ил)-метил)-4-метилпиперидин-4-карбоновую кислоту (100 мг, выход: 80%). ЭС-МС ($M+1$)⁺: 438,3, ВЭЖХ: 100%. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 10,21 (с, 1H), 8,02 (шир., 1H), 7,93-7,88 (м, 2H), 7,67 (шир., 1H), 7,48 (с, 1H), 7,26 (д, 1H), 4,51-4,45 (м, 2H), 3,35 (с, 2H), 3,32 (шир., 1H), 2,92 (шир., 1H), 2,29-2,14 (м, 4H), 1,92-1,76 (м, 4H), 1,47-1,12 (м, 9H), 0,93 (с, 9H).

Пример 78: Этил-1-((6-(циклопентилокси)нафтален-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоксилат



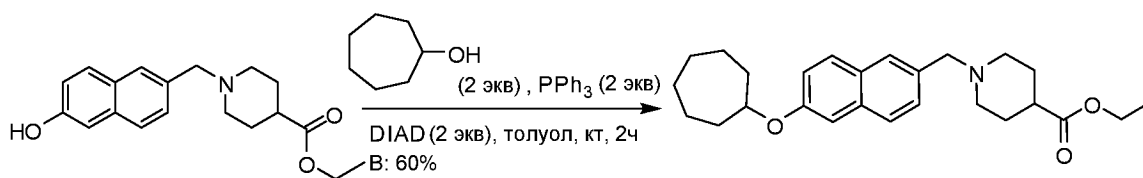
Получение этил-1-((6-(циклопентилокси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат аналогично синтезу этил-1-((6-(4-изопропилциклогексилокси)-нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата. 140 мг, желтая маслянистая жидкость, выход: 15%. ЭС-МС ($M+H$)⁺: 382,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,62-7,55 (м, 3H), 7,34 (д, $J = 10$ Гц, 1H), 7,02-7,01 (м, 2H), 4,82-4,81 (м, 1H), 4,04 (кв, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,52 (с, 2H), 2,83-2,80 (м, 2H), 2,21-2,17 (м, 1H), 1,97-1,72 (м, 12H), 1,58-1,56 (м, 2H), 1,18-1,14 (м, 3H).

Пример 79: 1-((6-(Циклопентилокси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



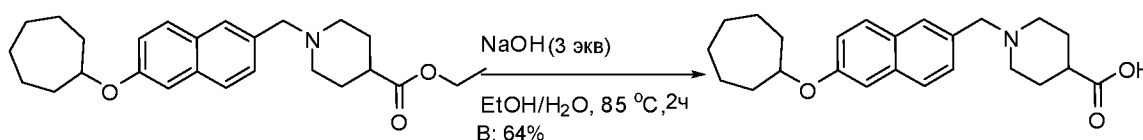
Получение 1-((6-(циклопентилокси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты аналогично синтезу 1-((6-(4-изопропилциклогексилокси)-нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты. 100 мг, желтое твердое вещество, выход: 90%. ЭС-МС (М+Н)⁺: 354,2, ВЭЖХ: 97,41%. ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD), δ: 7,94 (с, 1H), 7,87 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,83 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,11 (дд, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 5,00-4,98 (м, 1H), 4,43 (с, 2H), 3,48-3,46 (м, 2H), 3,15-3,12 (м, 2H), 2,63-2,61 (м, 1H), 2,19-2,15 (м, 2H), 2,03-2,00 (м, 3H), 1,91-1,87 (м, 5H), 1,72-1,68 (м, 2H).

Пример 80: Этил-1-((6-(циклогептилокси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



Получение этил-1-((6-(циклогептилокси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата аналогично синтезу этил-1-((6-(4-изопропилциклогексилокси)-нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата. 200 мг, бесцветная маслянистая жидкость, выход: 60%. ЭС-МС (М+Н)⁺: 410,1. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆), δ: 7,78-7,71 (м, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,38 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,23 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,10 (дд, J = 8,8, 2,8 Гц, 1H), 4,66-4,62 (м, 1H), 4,04 (кв, J = 7,2 Гц, 2H), 3,54 (с, 2H), 2,79-2,75 (м, 2H), 2,31-2,56 (м, 1H), 2,04-1,98 (м, 4H), 1,79-1,71 (м, 6H), 1,59-1,45 (м, 11H).

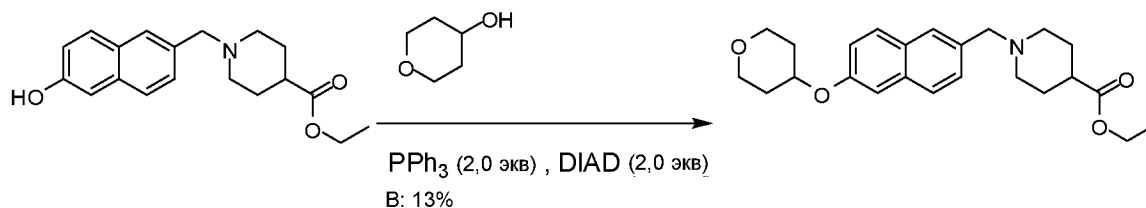
Пример 81: 1-((6-(Циклогептилокси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



Получение 1-((6-(циклогептилокси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты аналогично синтезу 1-((6-(4-изопропилциклогексилокси)-нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты. 60 мг, белое твердое вещество, выход: 64%. ЭС-МС (М+Н)⁺: 382,1. ВЭЖХ: 100%. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆), δ: 7,78-7,71 (м, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,38 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,23 (д, J

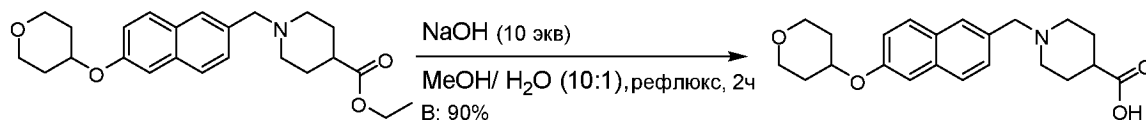
= 2,0 Гц, 1H), 7,09 (дд, $J = 9,2, 2,4$ Гц, 1H), 4,65-4,61 (м, 1H), 3,53 (с, 2H), 2,76-2,73 (м, 2H), 2,16-2,13 (м, 1H), 2,06-1,95 (м, 4H), 1,79-1,66 (м, 6H), 1,59-1,49 (м, 8H).

Пример 82: Этил-1-((6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)нафтален-2-ил)-метил)пиперидин-4-карбоксилат



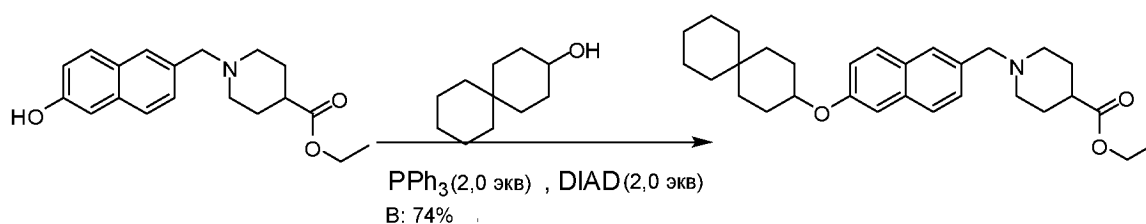
Получение этил-1-((6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)нафтален-2-ил)-метил)пиперидин-4-карбоксилата аналогично синтезу этил-1-((6-(4-изопропилциклогексилокси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата. 120 мг, желтая маслянистая жидкость, выход: 13%. ЭС-МС (M+H)⁺: 398,1. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ : 7,65 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,60-7,58 (м, 2H), 7,38 (д, $J = 9,6$ Гц, 1H), 7,07-7,06 (м, 2H), 4,58-4,54 (м, 1H), 4,05 (кв, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,97-3,92 (м, 2H), 3,58-3,52 (м, 4H), 2,83-2,80 (м, 2H), 2,23-2,17 (м, 1H), 2,04-1,99 (м, 4H), 1,83-1,72 (м, 6H), 1,17 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Пример 83: 1-((6-(Тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)нафтален-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновая кислота



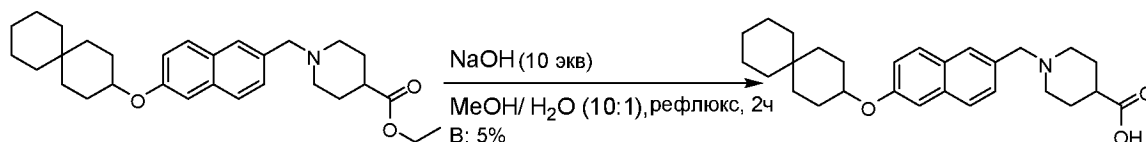
Получение 1-((6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)нафтален-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты аналогично синтезу 1-((6-(4-изопропилциклогексилокси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты. 90 мг, желтоватое твердое вещество, выход: 90%. ЭС-МС (M+H)⁺: 370,1, ВЭЖХ: 97,18%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ : 7,85 (с, 1H), 7,78-7,74 (м, 2H), 7,43 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,14 (дд, $J = 9,2, 2,4$ Гц, 1H), 4,69-4,65 (м, 1H), 4,32 (с, 2H), 3,91-3,82 (м, 2H), 3,58-3,52 (м, 2H), 3,37-3,35 (м, 2H), 3,06-3,03 (м, 2H), 2,54-2,52 (м, 1H), 2,07-1,99 (м, 4H), 1,87-1,86 (м, 2H), 1,73-1,64 (м, 2H).

Пример 84: Этил-1-((6-(спиро[5.5]ундекан-3-илокси)нафтален-2-ил)-метил)пиперидин-4-карбоксилат



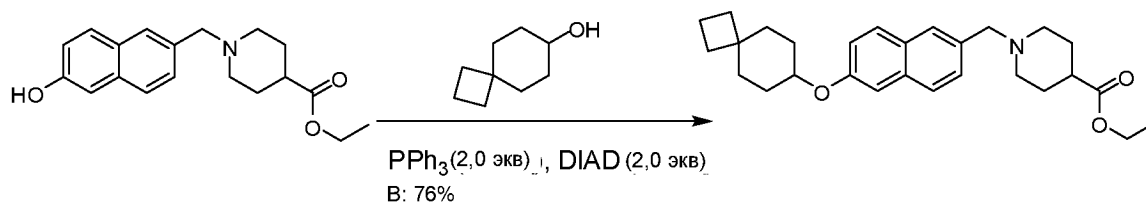
Получение этил-1-((6-(спиро[5.5]ундекан-3-илокси)нафтален-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоксилата аналогично синтезу этил-1-((6-(4-изопропил-циклогексилокси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата. 1,03 г, желтая маслянистая жидкость, выход: 74%. ЭС-МС (M+H)⁺: 464,10.

Пример 85: 1-((6-(Спиро[5.5]ундекан-3-илокси)нафтален-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновая кислота



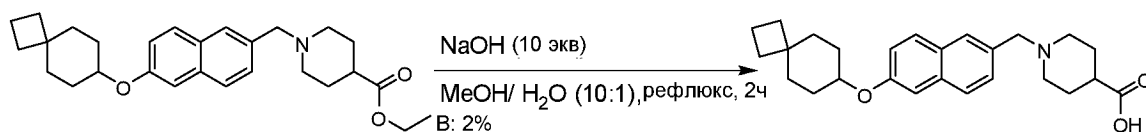
Получение 1-((6-(спиро[5.5]ундекан-3-илокси)нафтален-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты аналогично синтезу 1-((6-(4-изопропил-циклогексилокси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты. 14 мг, желтоватое твердое вещество, выход: 5 %. ЭС-МС (M+H)⁺: 436,0, ВЭЖХ: 95%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,92 (с, 1H), 7,88 (д, J = 8,47 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 9,04 Гц, 1H), 7,50 (дд, J = 8,47, 1,76 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,22 (дд, J = 8,97, 2,38 Гц, 1H), 4,53 (дквин, J = 8,07, 4,18, 4,18, 4,18, 4,18 Гц, 1H), 4,44 (с, 2H), 3,59 (д, J = 12,74 Гц, 2H), 3,09 (тд, J = 13,13, 2,85 Гц, 2H), 2,57-2,70 (м, 1H), 2,17-2,32 (м, 2H), 1,21-2,01 (м, 20H).

Пример 86: Этил-1-((6-(спиро[3.5]нонан-7-илокси)нафтален-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоксилат



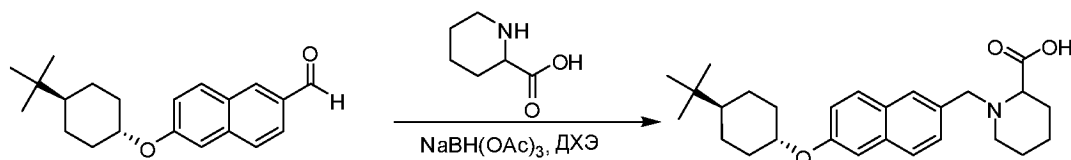
Получение этил-1-((6-(спиро[3.5]нонан-7-илокси)нафтален-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоксилата аналогично синтезу этил-1-((6-(4-изопропил-циклогексилокси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата. 977 мг, желтая маслянистая жидкость, выход: 76%. ЭС-МС (M+H)⁺: 436,0.

Пример 87: 1-((6-(Спиро[3.5]нонан-7-илокси)нафтаден-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновая кислота



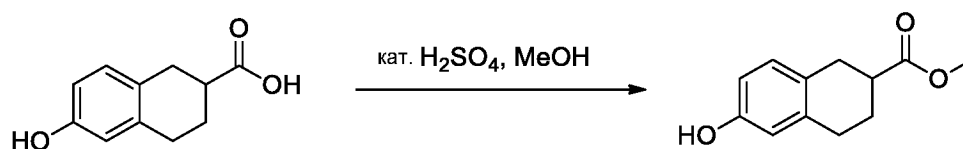
Получение 1-((6-(спиро[3.5]нонан-7-илокси)нафтаден-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты аналогично синтезу 1-((6-(4-изопропилциклогексилокси)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты. 14 мг, желтоватое твердое вещество, выход: 2 %. ЭС-МС (M+H)⁺: 408,0, ВЭЖХ: 95%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 1,43-2,06 (м, 16H), 2,25 (д, J = 16,82 Гц, 2H), 2,64 (tt, J = 12,44, 3,78 Гц, 1H), 3,00-3,14 (м, 2H), 3,59 (д, J = 13,68 Гц, 2H), 4,44 (с, 2 H) 4,46-4,56 (м, 1H), 7,22 (дд, J = 8,88, 2,48 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,50 (дд, J = 8,53, 1,76 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 9,04 Гц, 1H), 7,88 (д, J = 8,66 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H).

Пример 88: 1-[6-(4-трет-Бутилциклогексилокси)нафтаден-2-илметил]-пиперидин-2-карбоновая кислота



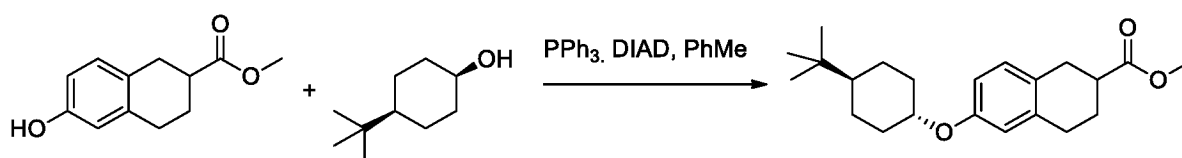
Пиперидин-2-карбоновую кислоту (0,125 г, 0,967 ммоль) в виде HCl-соли объединяли с 6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-карбальдегидом (0,250 г, 0,805 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (5 мл, 60 ммоль) и уксусной кислоте (0,500 мл, 8,79 ммоль). Смесь нагревали до кипения с обратным холодильником при перемешивании в течение ночи. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (546 мг, 2,58 ммоль) маленькими порциями. Реакцию затем оставляли при перемешивании на ночь. Реакцию затем очищали непосредственно методом обращенно-фазовой хроматографии (5-95% CH₃CN/вода (0,1% ТФК), C18, 150 мм). Продукт затем лиофилизировали досуха, получая 3 мг 1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафтаден-2-илметил]пиперидин-2-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества (0,8%). ESI-LCMS (424 M+H). ¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц): δ (ppm) 12,34-12,58 (м, 1H), 11,20-11,53 (м, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,68-7,93 (м, 3H), 7,41 (с, 1H), 7,02-7,22 (м, 1H), 4,35 (шир.с, 3H), 3,23-3,43 (м, 2H), 2,86-3,09 (м, 2H), 1,74-2,30 (м, 8H), 1,00-1,52 (м, 5H), 0,87 (с, 9H).

Пример 89: Метил-6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-карбоксилат



К раствору 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-карбоновой кислоты (0,5 г, 3 ммоль) в метаноле (6 мл, 200 ммоль) добавляли серную кислоту (0,05 г, 0,5 ммоль) и перемешивали на протяжении выходных. После концентрирования остаток растворяли в EtOAc и промывали водой, рассолом и осушали над Na_2SO_4 , получая чистый продукт в виде белого твердого вещества (0,55 г, 100%). LCMS: $R_t = 1,17$ мин., $m/z = 207,00$ $[\text{M}^+]$, 100%.

Пример 90: Метил-6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-карбоксилат



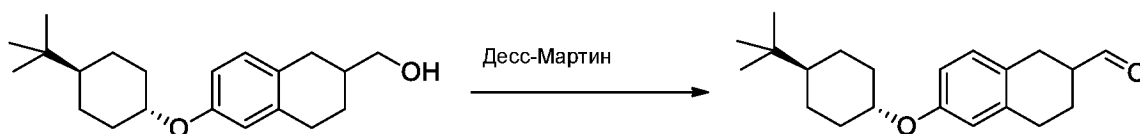
Смесь 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-нафталин-2-карбоновой кислоты метилового сложного эфира (0,280 г, 1,36 ммоль), транс-4-трет-бутилциклогексанола (0,2338 г, 1,496 ммоль) и трифенилфосфина (0,7122 г, 2,715 ммоль) в толуоле (5 мл, 50 ммоль) перемешивали в течение 20 мин, затем добавляли диизопропилазодикарбоксилат (0,34 мл, 1,6 ммоль) по каплям при 0°C . Раствор перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение ночи. К реакции добавляли силикагель и растворитель концентрировали. Остаток очищали силикагелем, элюируя EtOAc в гексанах от 0 до 20%, получая продукт в виде белого осадка (73 мг, 16%). LCMS $R_t = 1,50$ мин., $m/z = 450,10$ $[\text{M}+\text{H}]$.

Пример 91: (6-(((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)-1,2,3,4-тетрагидронафтален-2-ил)метанол



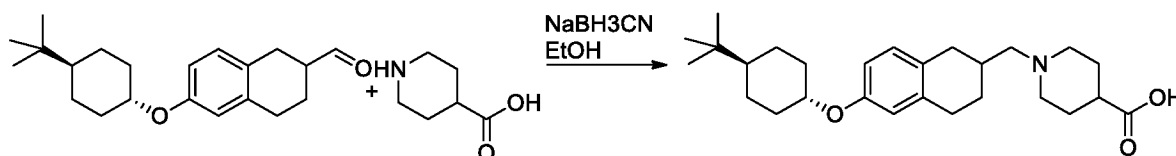
К 6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-1,2,3,4-тетрагидро-нафталин-2-карбоновой кислоты метилому сложному эфиру (73 мг, 0,21 ммоль) в тетрагидрофуране (0,86 мл, 1,0E1 ммоль) добавляли 1,00 М тетрагидроалюминат лития в тетрагидрофуране (0,64 мл, 0,64 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч, добавляли EtOAc и раствор сегнетовой соли и перемешивали в течение 30 мин. Смесь экстрагировали EtOAc и очищали силикагелем, получая продукт (73 мг, 100%). LCMS: $R_f = 2,24$ мин, $m/z = 317,10$.

Пример 92: 6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-карбальдегид



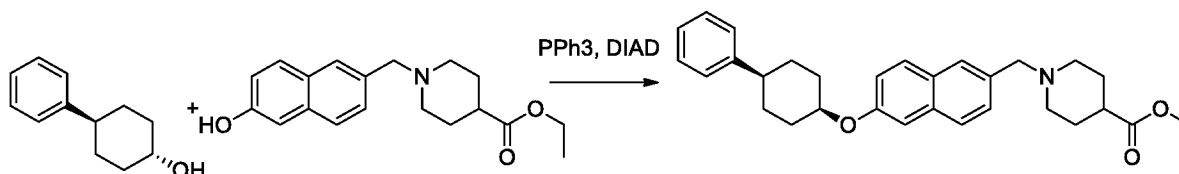
К раствору [6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-1,2,3,4-тетрагидронафтален-2-ил]метанола (73 мг, 0,23 ммоль) в метиленхлориде (1,478 мл, 23,07 ммоль) добавляли периодинан Десса-Мартина (0,1468 г, 0,3460 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После пропускания через слой силикагеля, растворитель концентрировали, получая продукт (27 мг, 37%). LCMS: $R_f = 2,39$ мин, $m/z = 315,00$.

Пример 93: 1-((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)-1,2,3,4-тетрагидронафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



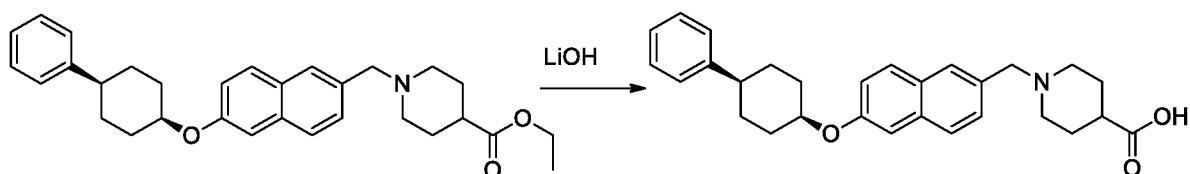
Раствор 6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-карбальдегида (34,5 мг, 0,110 ммоль) и пиперидин-4-карбоновой кислоты (14,2 мг, 0,110 ммоль) в этаноле (0,8 мл, 10 ммоль) нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 2 ч. Желтый раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли цианоборгидрид натрия (8,27 мг, 0,132 ммоль) и нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры, добавляли лимонную кислоту и концентрировали. Твердое вещество суспендировали в воде и фильтровали и собранное твердое вещество тщательно промывали водой. Очистка твердого вещества методом ВЭЖХ давала продукт (1,6 мг (3,4%). LCMS $R_t = 1,76$ мин, $m/z = 428,42$ $[M+1]$. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm 0,91 (с, 9H), 1,02-1,48 (м, 10H), 1,80-2,47 (м, 11H), 2,47-3,01 (м, 3H), 3,66-3,96 (м, 3H), 4,07-4,26 (м, 1H), 6,67-6,83 (м, 2H), 6,99-7,15 (м, 1H).

Пример 94: Этил-1-((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)-метил)пиперидин-4-карбоксилат



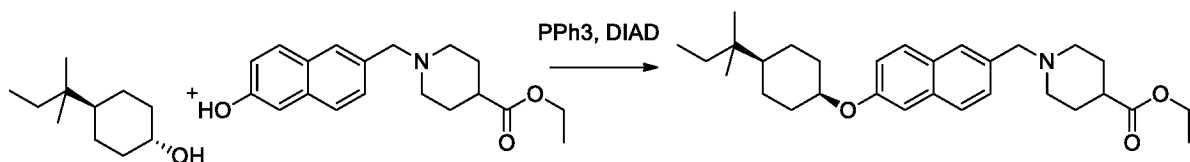
Смесь 1-(6-гидроксинафтален-2-илметил)пиперидин-4-карбоновой кислоты этилового сложного эфира (0,400 г, 1,28 ммоль), 4-фенилциклогексанола (0,2479 г, 1,406 ммоль) и трифенилфосфина (0,6695 г, 2,553 ммоль) в толуоле (5 мл, 40 ммоль) перемешивали в течение 20 мин, затем добавляли по каплям диизопропилазодикарбоксилат (0,32 мл, 1,5 ммоль) при 0 °С. Раствор перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение ночи. К реакции добавляли силикагель и растворитель концентрировали. Остаток очищали силикагелем, элюируя EtOAc в гексанах от 0 до 20%, получая продукт в виде маслянистой жидкости (0,3 г, 50%). LCMS: Rt = 1,75 мин, m/z = 472,45 [M+H].

Пример 95: 1-((6-((цис-4-Фенилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновая кислота



Раствор 1-[6-(цис-4-фенилциклогексил)окси]нафтален-2-илметил]пиперидин-4-карбоновой кислоты этилового сложного эфира (0,9 г, 2 ммоль) и гидроксида лития (457 мг, 19,1 ммоль) в тетрагидрофуране (7,74 мл, 95,4 ммоль) и воде (1,72 мл, 95,4 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. LCMS показала одиночный пик требуемого продукта Rt = 1,60 мин, m/z = 444,35, [M+1], 100%. Растворитель концентрировали и нейтрализовали конц.HCl и концентрировали и очищали методом ВЭЖХ, получая продукт (245 мг, 30%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ppm 1,59-2,17 (м, 13H), 2,26 (д, J = 10,35 Гц, 2H), 2,59-2,73 (м, 1H), 2,93 (д, J = 11,61 Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 4,84 (шир.с, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,23 (д, J = 11,36 Гц, 1H), 7,28 (с, 5H), 7,45 (д, J = 8,41 Гц, 1H), 7,65-7,74 (м, 2H), 7,77 (д, J = 8,97 Гц, 1H).

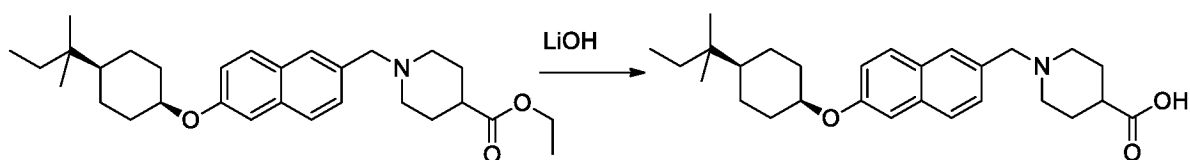
Пример 96: Этил-1-((6-((цис-4-(трет-пентил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



Смесь 1-(6-гидроксинафтален-2-илметил)пиперидин-4-карбоновой кислоты этилового сложного эфира (0,400 г, 1,28 ммоль), транс-4-(1,1-диметилпропил)-циклогексанола (0,2395 г, 1,406 ммоль) и трифенилфосфина (0,6695 г, 2,553 ммоль) в толуоле (5 мл, 40 ммоль) перемешивали в течение 20 мин, затем

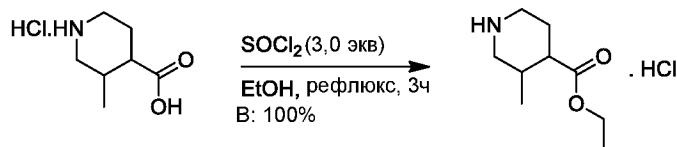
добавляли по каплям диизопропилазодикарбоксилат (0,32 мл, 1,5 ммоль) при 0 °С. Раствор перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение ночи. Реакцию добавляли к силикагелю и растворитель концентрировали. Остаток очищали силикагелем, элюируя EtOAc в гексанах от 0 до 20%, получая продукт в виде маслянистой жидкости (0,6 г, 100%). LCMS: Rt = 1,95 мин, m/z = 466,49 [M+H].

Пример 97: 1-((6-((цис-4-(трет-Пентил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)-метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



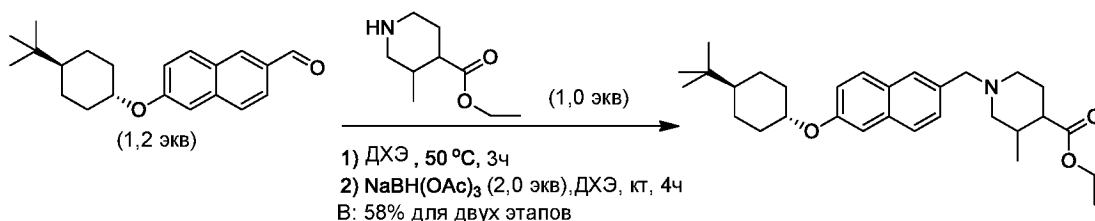
Раствор 1-{6-[цис-4-(1,1-диметилпропил)циклогексилокси]нафтален-2-илметил}пиперидин-4-карбоновой кислоты этилового сложного эфира (0,382 г, 0,820 ммоль) и гидроксида лития (196 мг, 8,20 ммоль) в тетрагидрофуране (3,32 мл, 41,0 ммоль) и воде (0,738 мл, 41,0 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. LCMS показала одиночный пик требуемого продукта Rt = 1,78 мин, m/z = 438,40 [M+1], 100%. Растворитель концентрировали и нейтрализовали концентрированной HCl. Твердое вещество суспендировали водой и фильтровали и тщательно промывали водой и эфиром, затем высушивали, получая белое твердое вещество (86,9 мг, 24%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ppm 0,81-0,90 (м, 9H), 1,19-1,70 (м, 10H), 2,19 (д, J = 13,99 Гц, 2H), 2,67 (с, 2H), 4,45 (с, 2H), 4,78 (т, J = 2,45 Гц, 1H), 7,26 (дд, J = 8,91, 2,45 Гц, 1H), 7,31 (д, J = 2,26 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 8,50, 1,73 Гц, 1H), 7,86 (дд, J = 8,69, 3,42 Гц, 2H), 7,96 (с, 1H).

Пример 98: Синтез этил-3-метилпиперидин-4-карбоксилата гидрохлорида



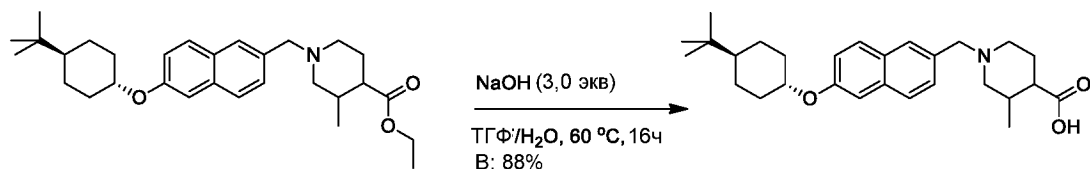
Смесь 3-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты гидрохлорида (3,3 г, 18,4 ммоль, 1,0 экв.) и SOCl₂ (6,6 г, 55,3 ммоль, 3,0 экв.) в EtOH (30 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 3 ч, и затем реакцию смесь концентрировали под вакуумом, получая соединение этил-3-метилпиперидин-4-карбоксилата гидрохлорид в виде желтой маслянистой жидкости, которую использовали для следующей стадии. ЭС-МС (M+H)⁺: 172,2.

Пример 99: Синтез этил-1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)-нафтален-2-ил)метил)-3-метилпиперидин-4-карбоксилата



Смесь 6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)-2-нафталальдегида (6,85 г, 22,10 ммоль, 1,2 экв.) и этил-3-метилпиперидин-4-карбоксилата гидрохлорида (3,15 г, 18,42 ммоль, 1,0 экв.) в безводном DCE (30 мл) перемешивали при 50 °С в течение 3 ч и затем охлаждали до комнатной температуры, добавляли NaBH(OAc)₃ (7,81 г, 36,84 ммоль, 2,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь доводили до pH = 7 с помощью водн. Na₂CO₃. Затем смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (30 мл × 3). Объединенные органические слои осушали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом, получая остаток, который очищали хроматографией на колонке силикагеля (PE/EA = 5:1), получая этил-1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)-3-метилпиперидин-4-карбоксилат в виде желтой маслянистой жидкости (5,0 г, выход: 58% для двух стадий). ЭС-МС (M+H)⁺: 466,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) (смесь изомеров) δ ppm 7,63-7,56 (м, 3H), 7,38-7,37 (м, 1H), 7,07-7,03 (м, 2H), 4,21-4,16 (м, 1H), 4,09-4,03 (м, 2H), 3,58-3,41 (м, 2H), 2,82-2,78 (м, 1H), 2,62-2,59 (м, 1H), 2,44-2,38 (м, 1H), 2,22-1,80 (м, 8H), 1,64-1,52 (м, 1H), 1,40-1,31 (м, 2H), 1,17 (т, J = 6,8 Гц, 3H), 1,13-1,02 (м, 3H), 0,93 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 0,82 (с, 9H).

Пример 100: 1-((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)-3-метилпиперидин-4-карбоновая кислота



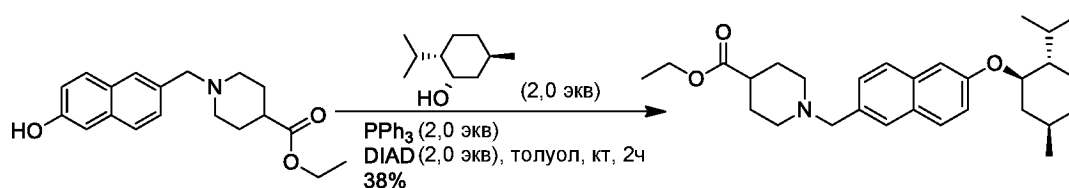
К раствору этил-1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)-3-метилпиперидин-4-карбоксилата (750 мг, 1,62 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ/Н₂О (8/1, 9,0 мл) добавляли NaOH (130 мг, 3,24 ммоль, 2,0 экв.). Смесь нагревали до 60 °С и перемешивали в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь доводили до pH = 7 с помощью водн. HCl. Растворитель удаляли *in vacuo*, получая остаток, который очищали с

помощью силикагеля (ДХМ/МеОН = 15:1), получая 1-((6-((транс-4-(трет-бутил)-циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)-3-метилпиперидин-4-карбоновую кислоту в виде белого твердого вещества (620 мг, выход: 88%). ЭС-МС (M+H)⁺: 438,3. ВЭЖХ: 100,00%; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 10,82 (шир., 1H), 7,65-7,54 (м, 3H), 7,41-7,40 (м, 1H), 7,04-7,02 (м, 2H), 4,20-4,14 (м, 1H), 3,85 (с, 2H), 3,15-3,07 (м, 2H), 2,77-2,71 (м, 1H), 2,50-2,46 (м, 1H), 2,18-2,16 (м, 3H), 1,96-1,92 (м, 2H), 1,81-1,78 (м, 2H), 1,36-0,96 (м, 9H), 0,82 (с, 9H).

1-[6-(4-трет-Бутилциклогексилокси)нафтален-2-илметил]-3-метилпиперидин-4-карбоновую кислоту (2,8 г, 6,4 ммоль) выделяли методом SFC (надкритическая флюидная хроматография) на колонках IC (2 × 15 см), 20% этанола (0,2% DEA)/CO₂, (100 бар, 60 мл/мин, 220 нм. Объем впрыска: 1 мл, 3 мг/мл, 1:2 ДХМ:метанол), получая 1,4 г изомера-1 (химическая чистота >95%, ee (энантиомерный избыток) >99%) и 1,4 г изомера-2 (химическая чистота >99%, ee >99%). Изомер-1: LCMS Rt = 1,66 мин, m/z = 438,20, ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ppm 7,75 (д, J = 6,53 Гц, 3H), 7,47 (д, J = 8,53 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,13 (д, J = 8,78 Гц, 1H), 4,36 (т, J = 11,42 Гц, 1H), 3,62 (кв, J = 7,19 Гц, 4H), 2,84-3,06 (м, 4H), 1,10-2,46 (м, 22H), 1,06 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 0,94 (с, 12H);

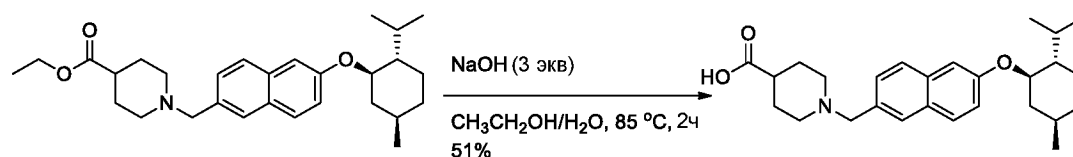
Изомер-2: LCMS Rt = 1,66 мин, m/z = 438,20, ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ppm 7,75 (д, J = 6,53 Гц, 3H), 7,47 (д, J = 8,53 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,13 (д, J = 8,78 Гц, 1H), 4,36 (т, J = 11,42 Гц, 1H), 3,62 (кв, J = 7,19 Гц, 4H), 2,84-3,06 (м, 4H), 1,10-2,46 (м, 22H), 1,06 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 0,94 (с, 12H).

Пример 101: Этил-1-((6-(((1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



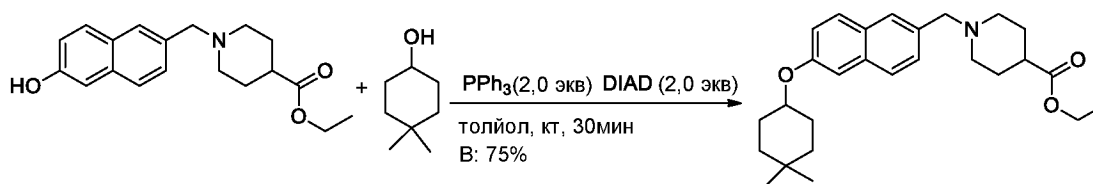
Получение этил-1-((6-(((1R,2S,5R)-2-изопропил-5-этилциклогексил)окси)-нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата аналогично синтезу этил-1-((6-(((цис-4-фенилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата. 82 мг, желтоватая маслянистая жидкость, выход: 38%. ЭС-МС (M+1)⁺: 452,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,66-7,63 (м, 3H), 7,40-7,39 (м, 1H), 7,08-7,05 (м, 2H), 4,12-4,03 (м, 3H), 3,54 (с, 2H), 2,84-2,80 (м, 1H), 2,25-2,15 (м, 2H), 1,81-1,69 (м, 1H), 1,70-1,66 (м, 2H), 1,25-1,15 (м, 11H), 1,10-0,91 (м, 4H), 0,87 (д, J = 6,8 Гц, 6H), 0,71 (д, J = 6,8 Гц, 3H).

Пример 102: 1-((6-(((1R,2S,5R)-2-Изопропил-5-метилциклогексил)окси)-нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



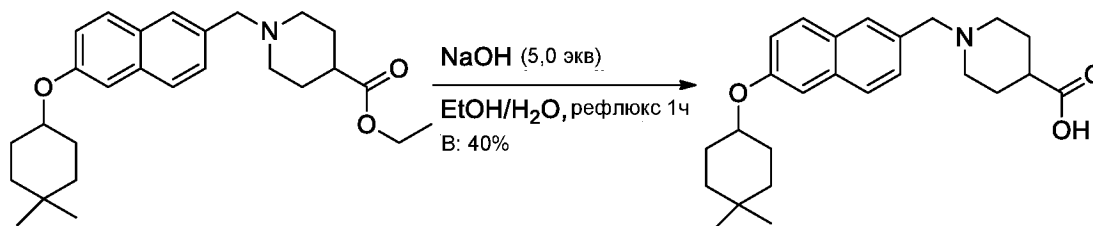
Получение 1-((6-(((1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклогексил)окси)-нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты аналогично синтезу 1-((6-(((цис-4-фенилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты. 62 мг, желтоватое твердое вещество, выход: 51%. ЭС-МС (M+1)⁺: 424,4, ВЭЖХ: 98,67%. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 7,80-7,73 (м, 3H), 7,44-7,37 (м, 2H), 7,14 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,30 (т, J = 6,4 Гц, 1H), 3,44 (с, 2H), 2,86-2,81 (м, 2H), 2,19-2,12 (м, 3H), 1,84-1,81 (м, 2H), 1,73-1,47 (м, 6H), 1,26-1,12 (м, 3H), 1,02-0,96 (м, 2H), 0,90 (д, J = 6,8 Гц, 6H), 0,75 (д, J = 7,2 Гц, 3H).

Пример 103: Этил-1-((6-((4,4-диметилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)-метил)пиперидин-4-карбоксилат



Получение этил-1-((6-((4,4-диметилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоксилата аналогично синтезу этил-1-((6-(((цис-4-фенилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата. 400 мг, желтая маслянистая жидкость, выход: 75%. ЭС-МС (M+H)⁺: 424,1. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,45-7,38 (м, 3H), 7,18 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,89-6,82 (м, 2H), 4,14-4,09 (м, 1H), 3,87 (кв, J = 7,6 Гц, 2H), 3,35-3,25 (м, 3H), 2,63-2,57 (м, 2H), 2,58-2,54 (м, 1H), 2,09-1,72 (м, 7H), 1,00-0,93 (м, 6H), 0,74-0,72 (м, 6H), 0,68-0,65 (м, 3H).

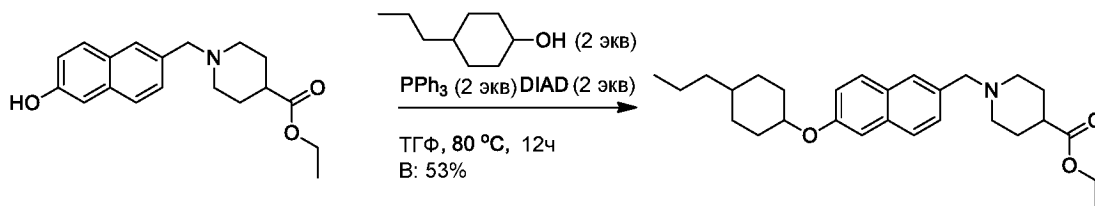
Пример 104: 1-((6-((4,4-Диметилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)-метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



Получение 1-((6-((4,4-диметилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты аналогично синтезу 1-((6-(((цис-4-фенилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты.

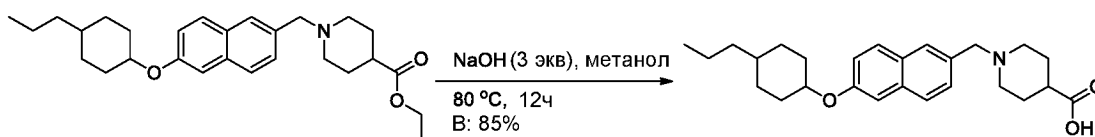
150 мг, желтоватое твердое вещество, выход: 40%. ЭС-МС (M+H)⁺: 396,3, ВЭЖХ: 100,00%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,94 (с, 1H), 7,87 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,84 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,51 (дд, J = 8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,22 (дд, J = 9,2, 2,4 Гц, 1H), 4,56-4,51 (м, 1H), 4,44 (с, 2H), 3,58-3,55 (м, 2H), 3,09-3,04 (м, 2H), 2,63-2,60 (м, 1H), 2,23-2,21 (м, 2H), 1,98-1,74 (м, 6H), 1,59-1,54 (м, 2H), 1,41-1,37 (м, 2H), 1,01 (д, J = 3,6 Гц, 6H).

Пример 105: Этил-1-((6-((4-пропилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



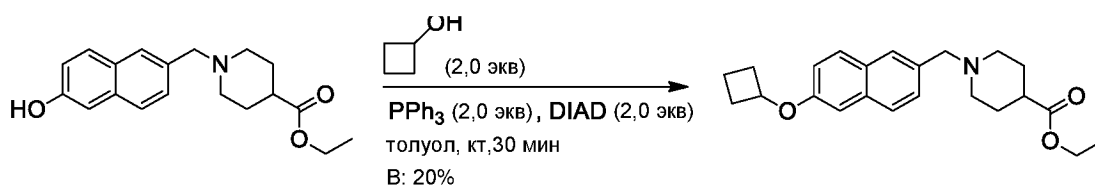
Получение этил-1-((6-((4-пропилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата аналогично синтезу этил-1-((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата. 370 мг, желтое твердое вещество, выход: 53%, ЭС-МС (M+1)⁺: 438,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) (смесь цис- и транс-изомеров) δ: 7,92 (с, 1H), 7,88-7,82 (м, 2H), 7,50 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,20 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,58-4,55 (м, 0,4H), 4,22-4,20 (м, 0,4H), 4,13 (кв, J = 7,2 Гц, 2H), 3,55-3,54 (м, 1H), 3,12-3,00 (м, 2H), 2,66-2,60 (м, 2H), 2,25-2,23 (м, 3H), 2,08-2,01 (м, 2H), 1,93-1,90 (м, 3H), 1,57-1,52 (м, 1H), 1,44-1,15 (м, 13H), 0,94 (т, J = 7,2 Гц, 3H).

Пример 106: 1-((6-((4-Пропилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



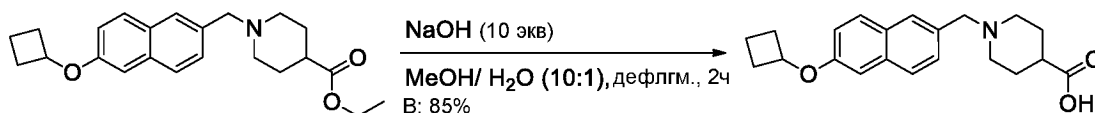
Получение 1-((6-((4-пропилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты аналогично синтезу 1-((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты. 120 мг, выход: 85%. ЭС-МС (M+1)⁺: 410,3. ВЭЖХ: 100%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) (смесь цис- и транс-изомеров) δ: 7,92 (с, 1H), 7,89-7,81 (м, 2H), 7,50 (дд, J = 8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,19 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,82-4,80 (м, 0,4H), 4,44 (с, 2H), 4,43-4,40 (м, 0,6H), 3,55-3,52 (м, 1H), 3,10-3,09 (м, 2H), 2,64-2,62 (м, 1H), 2,24-2,22 (м, 3H), 2,08-2,02 (м, 1H), 1,91-1,88 (м, 3H), 1,59-1,50 (м, 1H), 1,44-1,13 (м, 10H), 0,93 (т, J = 7,2 Гц, 3H).

Пример 107: Этил-1-((6-циклобутокси-нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



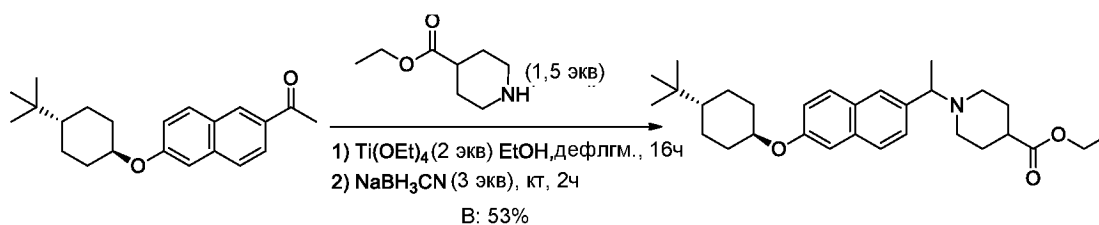
Получение этил-1-((6-циклобутокси-нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата аналогично синтезу этил-1-((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)-нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата. 100 мг, желтая маслянистая жидкость, выход: 20%. ЭС-МС (M+H)⁺: 368,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,71-7,67 (м, 3H), 7,43 (д, J = 10 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 4,81-4,76 (м, 1H), 4,14 (кв, J = 7,2 Гц, 2H), 3,92 (т, J = 6,4 Гц, 1H), 3,61 (с, 2H), 2,90-2,87 (м, 2H), 2,55-2,52 (м, 1H), 2,27-2,20 (м, 2H), 2,05-2,02 (м, 3H), 1,80-1,76 (м, 5H), 1,26-1,23 (м, 5H).

Пример 108: 1-((6-Циклобутокси-нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



Получение 1-((6-циклобутокси-нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты аналогично синтезу 1-((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)-нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты. 80 мг, желтая маслянистая жидкость, выход: 85%. ЭС-МС (M+H)⁺: 340,3, ВЭЖХ: 97,37%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,93 (с, 1H), 7,87-7,81 (м, 2H), 7,51 (дд, J = 8,0, 1,2 Гц, 1H), 7,19-7,15 (м, 2H), 4,86-4,83 (м, 1H), 4,42 (с, 2H), 3,48 (шир., 2H), 3,15 (шир., 2H), 2,58-2,55 (м, 3H), 2,21-2,16 (м, 4H), 1,81-1,78 (м, 4H).

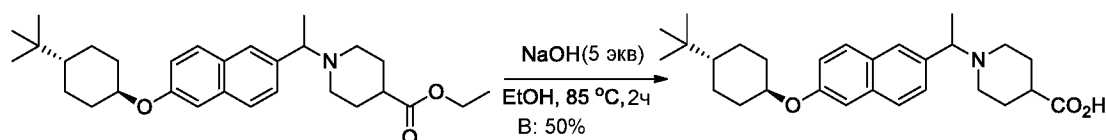
Пример 109: Этил-1-(1-(6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)-нафтален-2-ил)этил)пиперидин-4-карбоксилат



Смесь 1-(6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)-нафтален-2-ил)этанон (200 мг, 0,62 ммоль) и этил 4-пиперидинкарбоксилат (146 мг, 0,93 ммоль, 1,5 экв.) в безводном EtOH (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, затем добавляли Ti(OEt)₄ (356 мг, 1,23 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 16 ч под N₂.

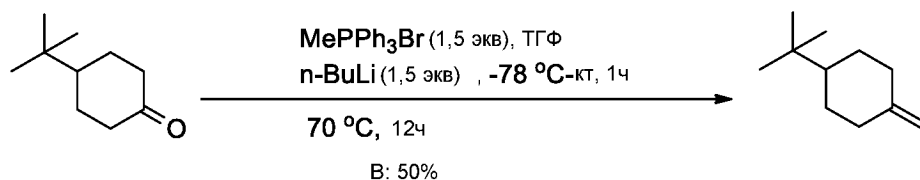
После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали и остаток растворяли в EtOH (3 мл) и добавляли NaBH₃CN (125 мг, 1,85 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали и очищали с помощью силикагеля (PE/EA= 4/1), получая этил-1-(1-(6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)этил)-пиперидин-4-карбоксилат в виде желтой маслянистой жидкости (140 мг, выход: 53%). ЭС-МС (М+Н⁺): 466,4. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,71-7,65 (м, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,44 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,14-7,11 (м, 2H), 4,29-4,24 (м, 1H), 4,11 (кв, J = 7,2 Гц, 2H), 3,56 (шир., 1H), 3,07 (шир., 1H), 2,84 (шир., 1H), 2,29-2,20 (м, 3H), 2,08-2,01 (м, 4H), 1,90-1,81 (м, 5H), 1,45-1,38 (м, 5H), 1,26-1,09 (м, 6H), 0,89 (с, 9H).

Пример 110: 1-(1-(6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)этил)пиперидин-4-карбоновая кислота



Этил-1-(1-(6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)этил)-пиперидин-4-карбоксилат (100 мг, 0,22 ммоль) растворяли в EtOH (5 мл). Затем добавляли гидроксид натрия (44 мг, 1,1 ммоль, 5,0 экв.) в воде (0,5 мл). Смесь перемешивали при 85 °С в течение 2 ч. Растворитель удаляли и остаток растворяли в H₂O (3 мл). Добавляли 1М водной HCl до pH = 7. Смесь фильтровали, получая 1-(1-(6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)этил)пиперидин-4-карбоновую кислоту в виде белого твердого вещества (50 мг, 50%). ЭС-МС (М+Н⁺): 438,3. ВЭЖХ: 100%. ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,80-7,78 (м, 2H), 7,34 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,42 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,22 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,11 (дд, J = 8,8, 2,0 Гц, 1H), 4,37-4,28 (м, 2H), 3,24-3,17 (м, 2H), 2,82-2,76 (м, 2H), 2,23-2,19 (м, 3H), 1,97-1,84 (м, 5H), 1,71 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,41-1,32 (м, 2H), 1,26-1,16 (м, 3H), 1,10-1,04 (м, 1H), 0,86 (с, 9H).

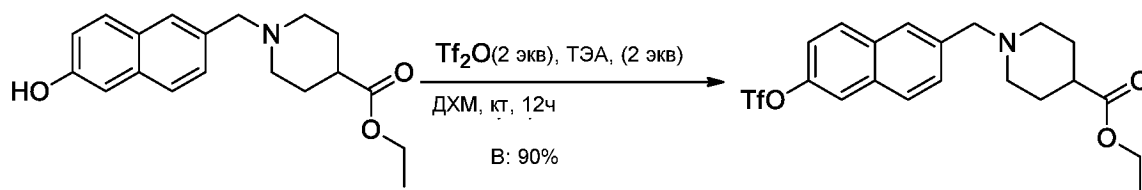
Пример 111: 1-(трет-Бутил)-4-метиленциклогексан



К раствору метилтрифенилфосфония бромида (5,36 г, 15 ммоль, 1,5 экв.) в осушенном ТГФ (40 мл) добавляли n-BuLi (2,5 М) (6 мл, 15 ммоль, 1,5 экв.) при -78 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч.

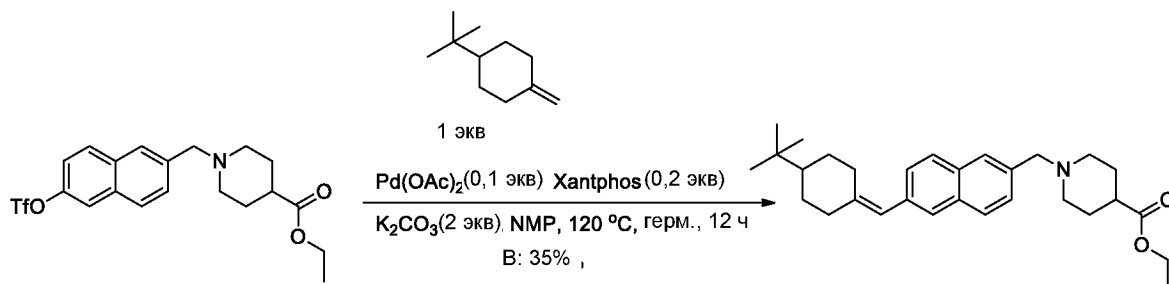
Добавляли к реакционной смеси раствор 4-(трет-бутил)циклогексанон (1,54 г, 10 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -78 °С. Смесь перемешивали при 70 °С в течение 12 ч. Растворитель удаляли и остаток суспендировали в гексане. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали, получая 1-(трет-бутил)-4-метиленциклогексан в виде желтой маслянистой жидкости (0,80 г, выход: 50%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 4,58 (с, 2H), 2,34-2,31 (м, 2H), 2,01-1,95 (м, 2H), 1,88-1,84 (м, 2H), 1,14-1,06 (м, 3H), 0,86 (с, 9H).

Пример 112: Этил-1-((6-(((трифторметил)сульфонил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



К раствору этил-1-((6-гидрокси-нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (1 г, 3,19 ммоль) и ТЕА (0,64 г, 6,38 ммоль, 2 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли по каплям Tf_2O (1,8 г, 6,38 ммоль, 2 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакцию гасили водой при 0 °С, промывали насыщ. NaHCO_3 (10 мл) и рассолом (5 мл $\times$ 3). Органический слой осушали над Na_2SO_4 и концентрировали, получая этил-1-((6-(((трифторметил)сульфонил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат в виде коричневого твердого вещества (350 мг, выход: 90%). ЭС-МС: 446,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,88 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,84-7,82 (м, 2H), 7,79 (с, 1H), 7,60 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 4,13 (кв, $J = 7,6$ Гц, 2H), 3,66 (с, 2H), 2,89-2,86 (м, 2H), 2,32-2,28 (м, 1H), 2,11-2,07 (м, 2H), 1,88-1,78 (м, 4H), 1,26 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H).

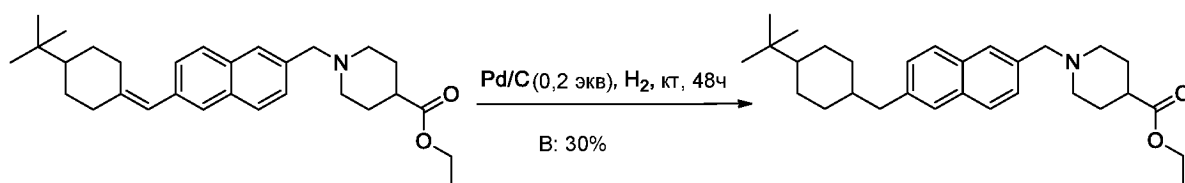
Пример 113: Этил-1-((6-((4-(трет-бутил)циклогексиден)метил)-нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



В запаянную пробирку помещали этил-1-((6-(((трифторметил)сульфонил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат (500 мг, 1,12 ммоль), 1-(трет-бутил)-4-метиленциклогексан (340 мг, 2,24 ммоль, 2 экв.), K_2CO_3 (309 мг, 2,24

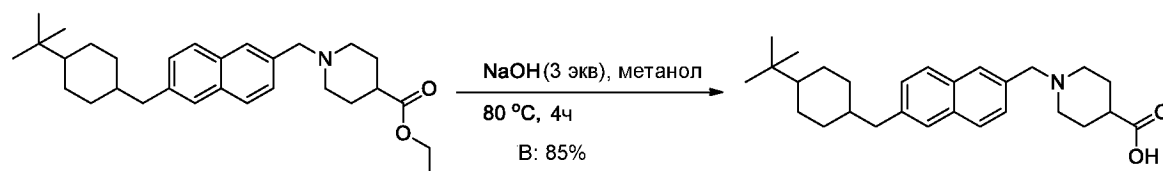
ммоль, 2 экв.), Xantphos (130 мг, 0,22 ммоль, 0,2 экв.), Pd(OAc)₂ (25 мг, 0,11 ммоль, 0,1 экв.) и NMP (2 мл). Смесь продували N₂ в течение 5 мин. Затем реакцию перемешивали при 120 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали водой (5 мл × 3). Органический растворитель удаляли под вакуумом и остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 2:1), получая этил-1-((6-((4-(трет-бутил)-циклогексиден)метил)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат (180 мг, выход: 35%) в виде желтого твердого вещества. ЭС-МС (M+1)⁺: 448,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,76-7,73 (м, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,46 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 6,34 (с, 1H), 4,13 (кв, J = 8,8 Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 2,92-2,89 (м, 2H), 2,30-2,25 (м, 2H), 2,08-2,05 (м, 2H), 1,94-1,77 (м, 8H), 1,60 (шир., 2H), 1,26-1,23 (м, 5H), 0,87 (с, 9H).

Пример 114: Этил-1-((6-((4-(трет-бутил)циклогексил)метил)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



В круглодонную колбу на 100 мл добавляли этил-1-((6-((4-(трет-бутил)-циклогексиден)метил)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат (200 мг, 0,45 ммоль), Pd/C (20%, 20 мг) и ТГФ (30 мл). Реакционную смесь продували 3 раза газообразным водородом и перемешивали в течение 48 ч под атмосферой H₂. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом, получая требуемое соединение этил-1-((6-((4-(трет-бутил)циклогексил)метил)-нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат в виде пурпурной маслянистой жидкости (150 мг, выход: 30%). ЭС-МС (M+1)⁺: 450,3.

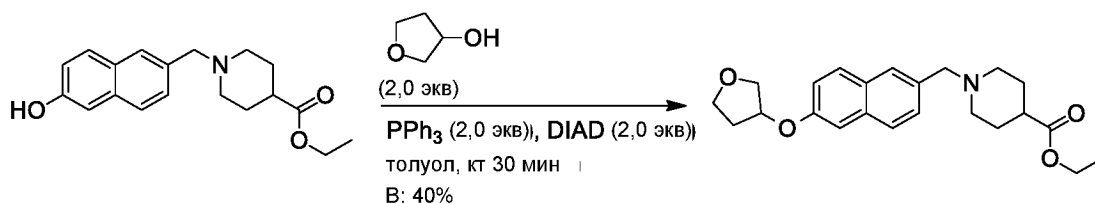
Пример 115: 1-((6-((4-(трет-Бутил)циклогексил)метил)нафтален-2-ил)-метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



К раствору этил-1-((6-((4-(трет-бутил)циклогексил)метил)нафтален-2-ил)-метил)пиперидин-4-карбоксилата (150 мг, 0,33 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли NaOH (68 мг, 1,7 ммоль, 5,0 экв.) и H₂O (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 4 ч. Доводили pH раствора до 6 с помощью 3

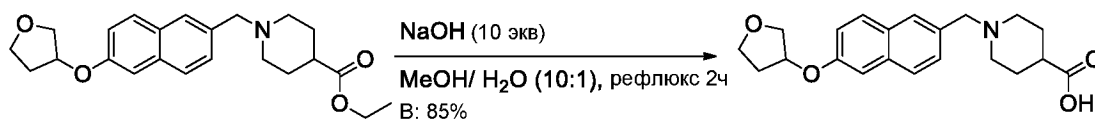
N HCl. Смесь фильтровали и желтое твердое вещество очищали препаративной ВЭЖХ (CH₃CN: H₂O/0,05%ТФК = 0-95%), получая требуемый продукт 1-((6-((4-трет-бутил)циклогексил)метил)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту (120 мг, 85%). ЭС-МС (M+1)⁺: 422,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,89 (с, 1H), 7,84-7,81 (м, 1H), 7,77-7,74 (м, 1H), 7,58 (д, J = 10 Гц, 1H), 7,43 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,35-7,32 (м, 1H), 4,36 (с, 2H), 3,50-3,46 (м, 2H), 3,22-3,20 (м, 2H), 2,77-2,75 (м, 1H), 2,58-2,56 (м, 2H), 2,15-2,11 (м, 2H), 1,91 (шир., 1H), 1,75-1,66 (м, 3H), 1,56-1,25 (м, 6H), 1,00-0,88 (м, 2H), 0,81 (с, 9H). ВЭЖХ: 96,20%

Пример 116: Этил-1-((6-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



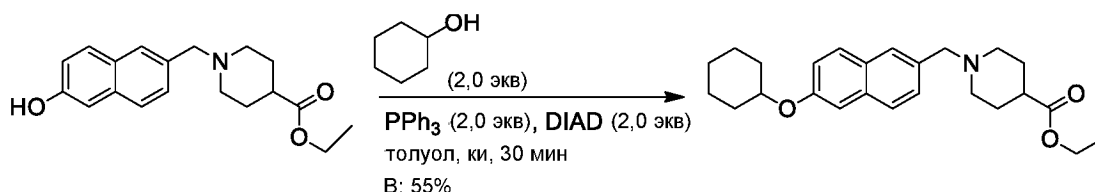
Получение этил-1-((6-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата аналогично синтезу этил-1-((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата. 150 мг, желтая маслянистая жидкость, выход: 40%. ЭС-МС (M+H)⁺: 384,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,65-7,60 (м, 3H), 7,38 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,06 (дд, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 4,93-4,91 (м, 1H), 4,89-4,85 (м, 2H), 4,03-3,98 (м, 5H), 3,87-3,84 (м, 1H), 3,55 (с, 2H), 2,84-2,81 (м, 2H), 2,22-2,15 (м, 3H), 2,02-1,98 (м, 3H), 1,80-1,70 (м, 4H).

Пример 117: 1-((6-((Тетрагидрофуран-3-ил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



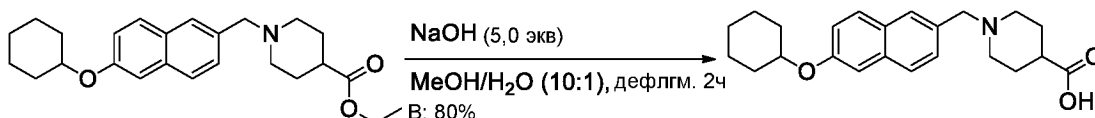
Получение 1-((6-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты аналогично синтезу 1-((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты. 100 мг, желтоватое твердое вещество, выход: 85%. ЭС-МС (M+H)⁺: 356,1, ВЭЖХ: 100,0%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,94 (с, 1H), 7,89-7,83 (м, 2H), 7,43 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,20 (дд, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 5,17-5,14 (м, 1H), 4,43 (с, 2H), 4,04-3,99 (м, 3H), 3,92-3,89 (м, 1H), 3,52-3,50 (м, 2H), 3,15-3,12 (м, 2H), 2,68-2,65 (м, 1H), 2,34-2,30 (м, 1H), 2,18-2,14 (м, 3H), 2,00-1,94 (м, 2H).

Пример 118: Этил-1-((6-(циклогексилокси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



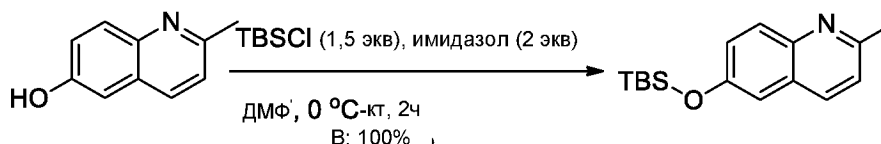
Получение этил-1-((6-(циклогексилокси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата аналогично синтезу этил-1-((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)-нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата. 200 мг, желтое твердое вещество, выход: 55%. ЭС-МС (М+Н)⁺: 396,1. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,72-7,65 (м, 3H), 7,44 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,16-7,13 (м, 2H), 4,41-4,39 (м, 1H), 4,13 (кв, J = 7,2 Гц, 2H), 3,62 (с, 2H), 2,92-2,89 (м, 2H), 2,31-2,29 (м, 2H), 2,09-2,06 (м, 4H), 1,91-1,78 (м, 7H), 1,64-1,56 (м, 4H), 1,27-1,25 (м, 3H).

Пример 119: 1-((6-(Циклогексилокси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



Получение 1-((6-(циклогексилокси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты аналогично синтезу 1-((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)-нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты. 130 мг, желтоватое твердое вещество, выход: 80%. ЭС-МС (М+Н)⁺: 368,3, ВЭЖХ: 99,06%. ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,92 (с, 1H), 7,88-7,82 (м, 2H), 7,50 (дд, J = 8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,21 (дд, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 4,52-4,51 (м, 1H), 4,43 (с, 2H), 3,57-3,55 (м, 2H), 3,12-3,09 (м, 2H), 2,67-2,64 (м, 1H), 2,22-2,19 (м, 2H), 2,08-2,04 (м, 2H), 1,86-1,84 (м, 3H), 1,57-1,37 (м, 7H).

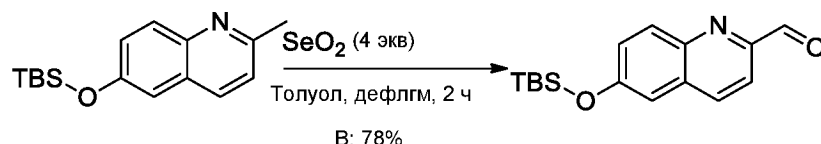
Пример 120: 6-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-2-метилхинолин



К раствору 2-метилхинолин-6-ола (6,36 г, 40 ммоль) и имидазола (5,44 г, 80 ммоль, 2 экв.) в ДМФ (100 мл) добавляли TBSCl (9 г, 60 ммоль, 1,5 экв.) при 0 °С. Затем реакционную смесь подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (200 мл), промывали H₂O (2×200 мл) и рассолом (200 мл). Объединенные органические слои осушали (Na₂SO₄) и концентрировали, получая сырой 6-((трет-

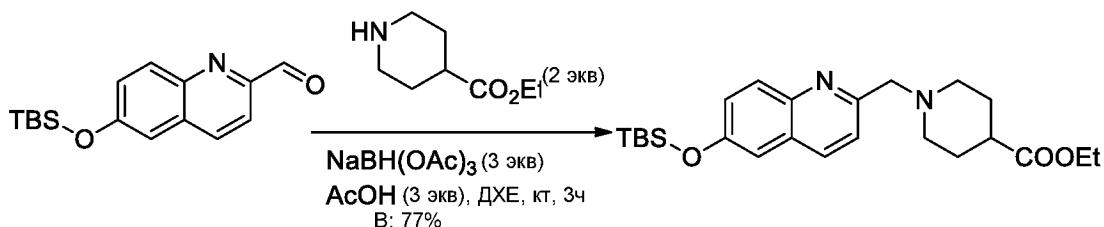
бутилдиметилсилил)окси)-2-метилхинолин в виде желтого твердого вещества (14 г, выход: 100%). ЭС-МС (M+H)⁺: 274,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,94-7,92 (м, 2H), 7,26 (дд, J = 8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,21 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 2,73 (с, 3H), 1,05 (с, 9H), 0,28 (с, 6H).

Пример 121: 6-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)хинолин-2-карбальдегид



Смесь 6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилхинолина (6,5 г, 23,8 ммоль) и SeO₂ (11 г, 95,2 ммоль, 4 экв.) в толуоле (100 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 2 ч под N₂. После охлаждения до комнатной температуры, смесь фильтровали и фильтрат концентрировали, получая 6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)хинолин-2-карбальдегид в виде желтого твердого вещества (5,3 г, выход: 78%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭС-МС (M+H)⁺: 288,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 10,19 (с, 1H), 8,15-8,13 (м, 2H), 7,98 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,40 (дд, J = 9,2, 2,8 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 1,03 (с, 9H), 0,30 (с, 6H).

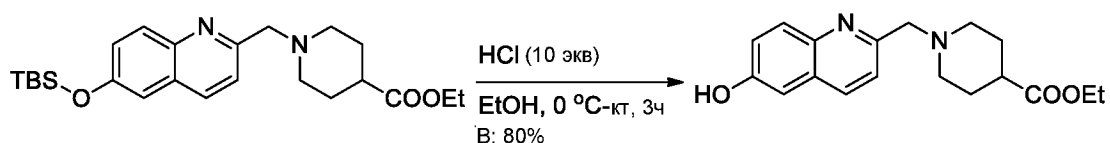
Пример 122: Этил-1-((6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



Перемешивали 6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)хинолин-2-карбальдегид (5,74 г, 20 ммоль), AcOH (3,6 г, 60 ммоль, 3 экв.) и этил-4-пиперидинкарбоксилат (6,28 г, 40 ммоль, 2 экв.) в DCE (100 мл) при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли к смеси NaBH(OAc)₃ (12,7 г, 60 ммоль, 3 экв.) при комнатной температуре и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили водой (300 мл) и доводили до pH = 8 с помощью конц. водн. раствора NH₃. Затем смесь экстрагировали ДХМ (3×400 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (300 мл), осушали (Na₂SO₄) и концентрировали. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле (РЕ: ЕА = 4:1), получая этил-1-((6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат

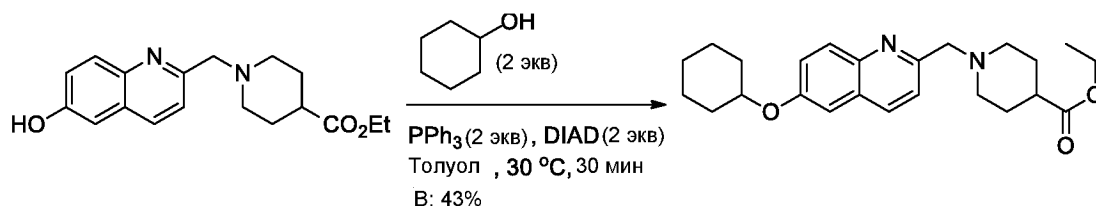
в виде желтой маслянистой жидкости (6,65 г, выход: 77%). ЭС-МС (M+H)⁺: 429,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,97 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,57 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,27 (дд, J = 9,2, 2,4 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 4,12 (кв, J = 7,2 Гц, 2H), 3,78 (с, 2H), 2,92-2,89 (м, 2H), 2,30-2,25 (м, 1H), 2,20-2,15 (м, 2H), 1,91-1,79 (м, 4H), 1,25 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 1,02 (с, 9H), 0,25 (с, 6H).

Пример 123: Этил-1-((6-гидроксихинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



К раствору этил-1-((6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата (6,5 г, 15,2 ммоль) в этаноле (100 мл) добавляли по каплям концентрированную HCl (13 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь нейтрализовали насыщ. NaHCO₃ и растворитель удаляли. Затем смесь экстрагировали ДХМ (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл), осушали над Na₂SO₄ и концентрировали, получая сырой продукт этил-1-((6-гидроксихинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат в виде белого твердого вещества (3,9 г, выход: 80%). ЭС-МС (M+H)⁺: 315,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,88 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,83 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,53 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,22 (дд, J = 9,2, 2,4 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 4,11 (кв, J = 7,2 Гц, 2H), 3,80 (с, 2H), 2,93-2,90 (м, 2H), 2,28-2,16 (м, 3H), 1,89-1,76 (м, 4H), 1,22 (т, J = 7,2 Гц, 3H).

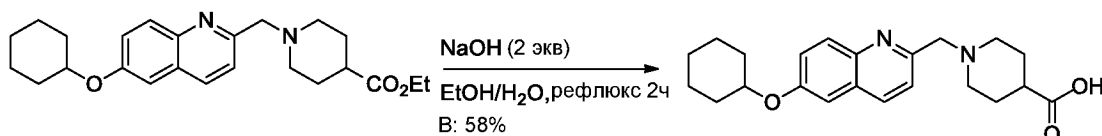
Пример 124: Синтез этил-1-((6-(циклогексилокси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата



В круглодонную колбу на 25 мл добавляли этил-1-((6-гидроксихинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат (314 мг, 0,1 ммоль), циклогексанол (200 мг, 0,2 ммоль, 2 экв.), PPh₃ (562 мг, 0,2 ммоль, 2 экв.) и сухой толуол (0,5 мл) под N₂. Затем быстро добавляли DIAD (404 мг, 0,2 ммоль, 2 экв.) одной порцией при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 30 °C в течение 30 мин. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на колонке силикагеля (PE:EA = 4:1), получая этил-1-((6-

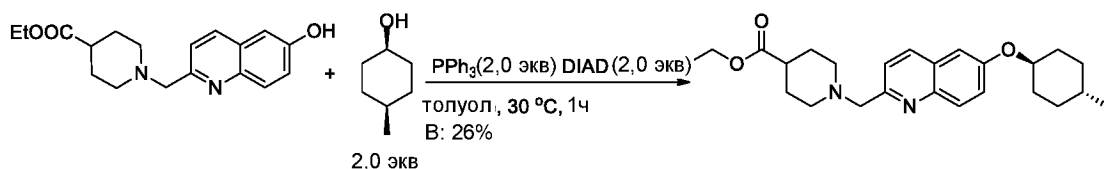
(циклогексилокси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат (168 мг, выход: 43%) в виде слегка желтоватой маслянистой жидкости. ЭС-МС (M+H)⁺: 397,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,99 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 7,69-7,64 (м, 1H), 7,33 (дд, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 4,43-4,37 (м, 1H), 4,13 (кв, J = 7,2 Гц, 2H), 3,78 (с, 2H), 2,93-2,89 (м, 2H), 2,08-2,03 (м, 3H), 1,87-1,82 (м, 4H), 1,63-1,55 (м, 5H), 1,46-1,26 (м, 5H), 1,23 (т, J = 7,2 Гц, 3H).

Пример 125: 1-((6-(Циклогексилокси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



Этил-1-((6-(циклогексилокси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат (117 мг, 0,30 ммоль) растворяли в EtOH (5 мл). Добавляли одной порцией NaOH (24 мг, 0,60 ммоль, 2 экв.) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 2 ч. Растворитель удаляли и остаток растворяли в H₂O (3 мл) и доводили до pH = 7 с помощью HCl (1 M). Осадок собирали и сушили под вакуумом, получая 1-((6-(циклогексилокси)-хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту (40 мг, выход: 58%) в виде белого твердого вещества. ЭС-МС (M+H)⁺: 369,2, ВЭЖХ: 97,89%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,18 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,89 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,37 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,33 (дд, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,21 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 4,51 (с, 2H), 4,45-4,40 (м, 1H), 3,56-3,52 (м, 2H), 3,23-3,20 (м, 2H), 2,65-2,62 (м, 1H), 2,16-2,11 (м, 2H), 2,00-1,93 (м, 4H), 1,75-1,71 (м, 2H), 1,53-1,23 (м, 6H).

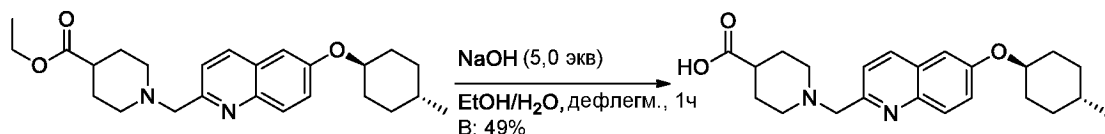
Пример 126: Этил-1-((6-((транс-4-метилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



Получение этил-1-((6-((транс-4-метилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)-метил)пиперидин-4-карбоксилата аналогично синтезу этил-1-((6-(циклогексилокси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата, 175 мг, белое твердое вещество. Выход: 26%, ЭС-МС (M+H)⁺: 411,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,73 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,70 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,31 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,07 (дд, J = 9,2, 2,8 Гц, 1H), 6,83 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 4,09-4,01 (м, 1H), 3,87 (кв, J = 7,2 Гц, 2H),

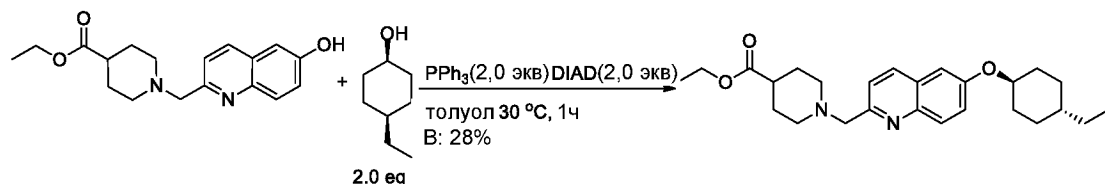
3,51 (с, 2H), 2,65-2,63 (м, 2H), 2,09-2,02 (м, 1H), 1,96-1,88 (м, 4H), 1,65-1,54 (м, 6H), 1,25-1,19 (м, 3H), 0,99 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H), 0,86-0,83 (м, 2H), 0,68 (д, $J = 6,4$ Гц, 3H).

Пример 127: 1-((6-((транс-4-Метилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



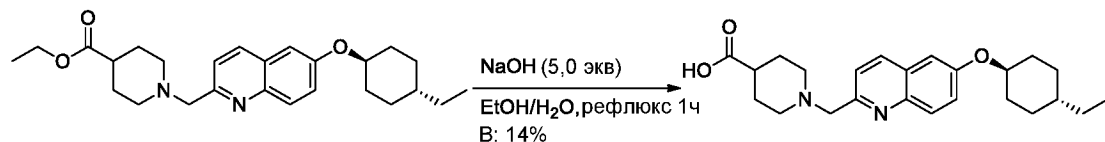
Получение 1-((6-((транс-4-метилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты аналогично синтезу 1-((6-((циклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, 80 мг, желтое твердое вещество. Выход: 49%, ЭС-МС ($M+H$)⁺: 383,2, ВЭЖХ: 100%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ : 8,30 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,00 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,42 (дд, $J = 9,2, 2,8$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 4,62 (с, 2H), 4,47-4,39 (м, 1H), 3,66-3,63 (м, 2H), 3,34-3,28 (м, 2H), 2,77-2,72 (м, 1H), 2,27-2,20 (м, 4H), 2,11-2,08 (м, 2H), 1,85-1,82 (м, 2H), 1,51-1,44 (м, 3H), 1,24-1,14 (м, 2H), 0,97 (д, $J = 6,4$ Гц, 3H).

Пример 128: Этил-1-((6-((транс-4-этилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



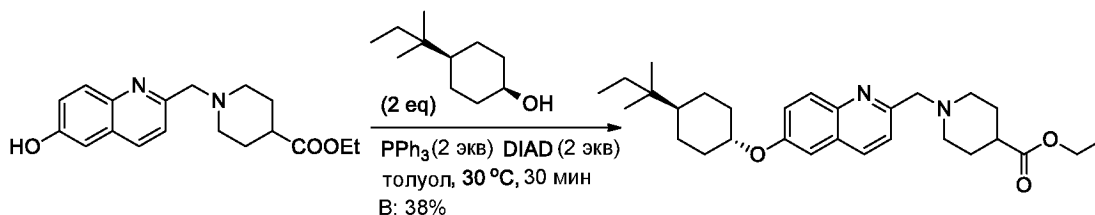
Получение этил-1-((6-((транс-4-этилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата аналогично синтезу этил-1-((6-((циклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата, 270 мг, желтая маслянистая жидкость. Выход: 28%, ЭС-МС ($M+H$)⁺: 425,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ : 7,73 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J = 9,6$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,07 (дд, $J = 9,2, 3,2$ Гц, 1H), 6,83 (д, $J = 2,8$ Гц, 1H), 4,06-3,99 (м, 1H), 3,87 (кв, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,51 (с, 2H), 2,66-2,63 (м, 2H), 2,09-1,87 (м, 5H), 1,65-1,50 (м, 6H), 1,26-1,16 (м, 2H), 1,04-0,96 (м, 6H), 0,85-0,75 (м, 2H), 0,65 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Пример 129: 1-((6-((транс-4-Этилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



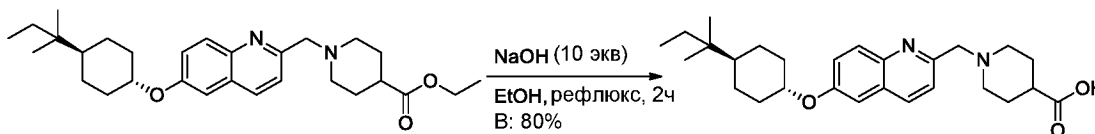
Получение 1-((6-((транс-4-этилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты аналогично синтезу 1-((6-(циклогексилокси)-хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, 19 мг, белое твердое вещество. Выход: 14%, ЭС-МС (М+Н)⁺: 397,2, ВЭЖХ: 100%. ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,27 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,50-7,45 (м, 2H), 7,31 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 4,78-4,76 (м, 1H), 4,63 (с, 2H), 3,66-3,63 (м, 2H), 3,34-3,31 (м, 2H), 2,76-2,74 (м, 1H), 2,27-2,22 (м, 2H), 2,10-2,06 (м, 4H), 1,71-1,59 (м, 4H), 1,43-1,40 (м, 2H), 1,32-1,30 (м, 3H), 0,93 (т, J = 6,8 Гц, 3H).

Пример 130: Этил-1-((6-((транс-4-(трет-пентил)циклогексил)окси)-хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



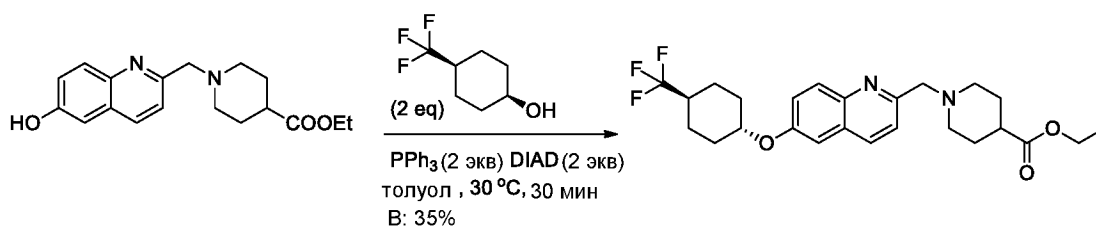
Получение этил-1-((6-((транс-4-(трет-пентил)циклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата аналогично синтезу этил-1-((6-(циклогексилокси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата, 180 мг, в виде желтой маслянистой жидкости. Выход: 38%. ЭС-МС (М+Н)⁺: 467,3. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,92 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,87 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,25 (дд, J = 9,2, 2,4 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 4,23-4,15 (м, 1H), 4,06 (кв, J = 7,2 Гц, 2H), 3,70 (с, 2H), 2,85-2,82 (м, 2H), 2,22-2,19 (м, 3H), 2,10-2,06 (м, 1H), 1,79-1,75 (м, 5H), 1,58-1,55 (м, 1H), 1,39-1,36 (м, 2H), 1,22-1,17 (м, 9H), 0,77-0,75 (м, 9H).

Пример 131: 1-((6-((транс-4-(трет-Пентил)циклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



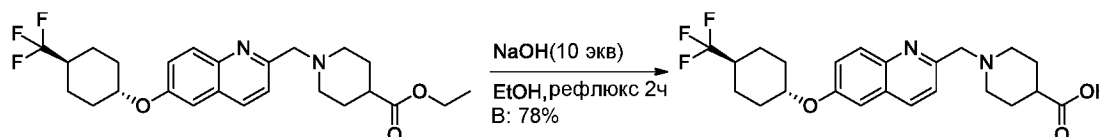
Получение 1-((6-((транс-4-(трет-пентил)циклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты аналогично синтезу 1-((6-(циклогексилокси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, 130 мг, в виде желтого твердого вещества. Выход: 80%. ЭС-МС (М+Н)⁺: 439,4, ВЭЖХ: 99,08%. ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,22 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,53 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 4,39-4,36 (м, 1H), 4,15 (с, 2H), 3,25-3,22 (м, 2H), 2,71-2,66 (м, 2H), 2,32-2,26 (м, 3H), 2,01-1,96 (м, 2H), 1,91-1,84 (м, 5H), 1,31-1,24 (м, 6H), 0,85-0,84 (м, 9H).

Пример 132: Этил-1-((6-((транс-4-(трифторметил)циклогексил)окси)-хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



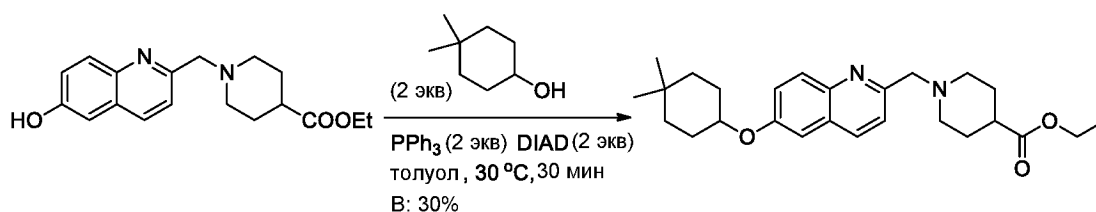
Получение этил-1-((6-((транс-4-(трифторметил)циклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата аналогично синтезу этил-1-((6-(циклогексилокси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата, 150 мг, желтая маслянистая жидкость. Выход: 35 %, ЭС-МС (M+H)⁺: 465,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,93 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,89 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,24 (дд, J = 9,2, 2,8 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 4,26-4,25 (м, 1H), 4,06 (кв, J = 7,2 Гц, 2H), 3,71 (с, 2H), 2,84-2,83 (м, 2H), 2,28-2,27 (м, 3H), 2,10-2,04 (м, 6H), 1,81-1,74 (м, 4H), 1,47-1,43 (м, 3H), 1,18 (т, J = 7,2 Гц, 3H).

Пример 133: 1-((6-((транс-4-(Трифторметил)циклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



Получение 1-((6-((транс-4-(трифторметил)циклогексил)окси)хинолин-2-ил)-метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты аналогично синтезу 1-((6-(циклогексилокси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, 100 мг, в виде желтого твердого вещества. Выход: 78%, ЭС-МС (M+H)⁺: 437,3, ВЭЖХ: 98,94%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,22 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 4,48-4,44 (м, 1H), 4,07 (с, 2H), 3,18-3,15 (м, 2H), 2,60-2,55 (м, 2H), 2,33-2,29 (м, 4H), 2,06-2,02 (м, 4H), 1,90-1,85 (м, 2H), 1,59-1,48 (м, 4H).

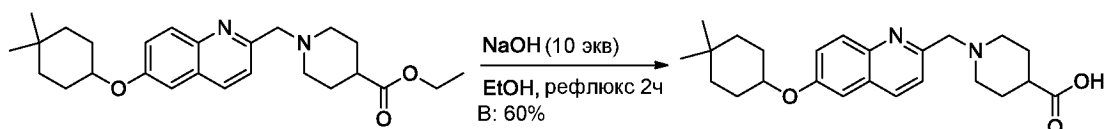
Пример 134: Этил-1-((6-((4,4-диметилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



Получение этил-1-((6-((4,4-диметилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоксилата аналогично синтезу этил-1-((6-(циклогексилокси)-

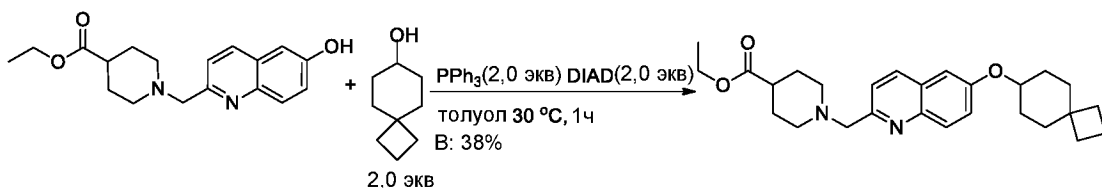
хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата, 170 мг, желтое твердое вещество. Выход: 30%, ЭС-МС (M+H)⁺: 425,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,91 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,88 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,24 (дд, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 4,33-4,29 (м, 1H), 4,06 (кв, J = 7,2 Гц, 2H), 3,71 (с, 2H), 2,85-2,82 (м, 2H), 2,24-2,22 (м, 1H), 2,11-2,09 (м, 2H), 1,85-1,66 (м, 8H), 1,50-1,47 (м, 2H), 1,28-1,24 (м, 2H), 1,18 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 0,93 (с, 3H), 0,90 (с, 3H).

Пример 135: 1-((6-((4,4-Диметилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновая кислота



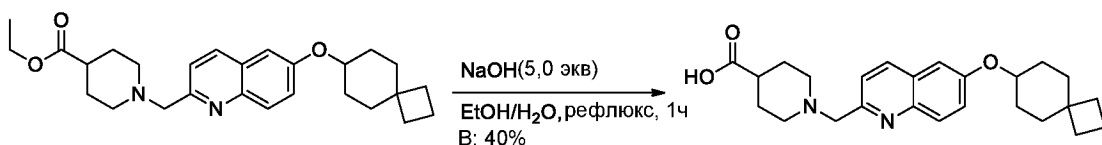
Получение 1-((6-((4,4-диметилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты аналогично синтезу 1-((6-(циклогексилокси)-хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, 100 мг, желтая маслянистая жидкость. Выход: 60%, ЭС-МС (M+H)⁺: 397,3, ВЭЖХ: 98,99%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,19 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,90 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,37 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,35 (дд, J = 9,2, 2,4 Гц, 1H), 7,23 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,52-4,40 (м, 1H), 3,57-3,54 (м, 2H), 3,22-3,18 (м, 2H), 2,67-2,61 (м, 1H), 2,17-2,12 (м, 2H), 2,03-1,98 (м, 2H), 1,89-1,85 (м, 2H), 1,67-1,62 (м, 2H), 1,49-1,45 (м, 2H), 1,31-1,28 (м, 2H), 0,91 (с, 3H), 0,90 (с, 3H).

Пример 136: Этил-1-((6-(спиро[3.5]нонан-7-илокси)хинолин-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоксилат



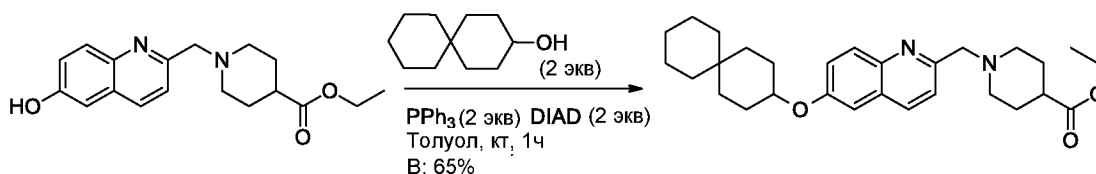
Получение этил-1-((6-(спиро[3.5]нонан-7-илокси)хинолин-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоксилата аналогично синтезу этил-1-((6-(циклогексилокси)-хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата, 200 мг, белое твердое вещество. Выход: 38%. ЭС-МС (M+H)⁺: 437,2.

Пример 137: 1-((6-(Спиро[3.5]нонан-7-илокси)хинолин-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновая кислота



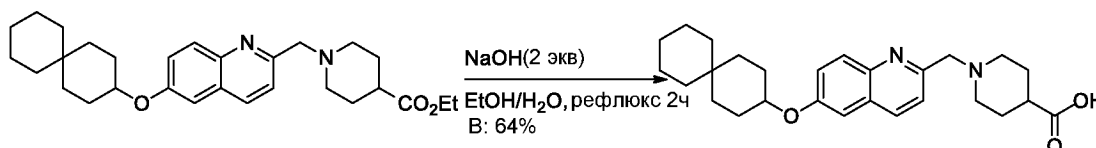
Получение 1-((6-(спиро[3.5]нонан-7-илокси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты аналогично синтезу 1-((6-(циклогексилокси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, 75 мг, желтоватое твердое вещество, Выход: 40%. ЭС-МС (M+H)⁺: 409,3, ВЭЖХ: 100%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,29 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,48 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,43 (дд, J = 9,2, 2,4 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 4,61 (с, 2H), 4,51-4,49 (м, 1H), 3,65-3,62 (м, 2H), 3,31-3,28 (м, 2H), 2,73-2,71 (м, 1H), 2,25-2,07 (м, 4H), 1,91-1,80 (м, 10H), 1,64-1,54 (м, 2H), 1,52-1,49 (м, 2H).

Пример 138: Этил-1-((6-(спиро[5.5]ундекан-3-илокси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



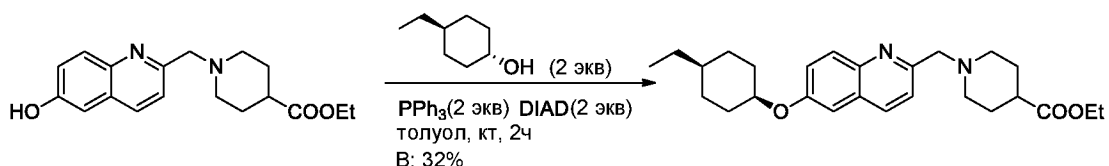
Получение этил-1-((6-(спиро[5.5]ундекан-3-илокси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата аналогично синтезу этил-1-((6-(циклогексилокси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата, 300 мг, желтоватая маслянистая жидкость. Выход: 65%. ЭС-МС (M+1)⁺: 464,3.

Пример 139: 1-((6-(Спиро[5.5]ундекан-3-илокси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



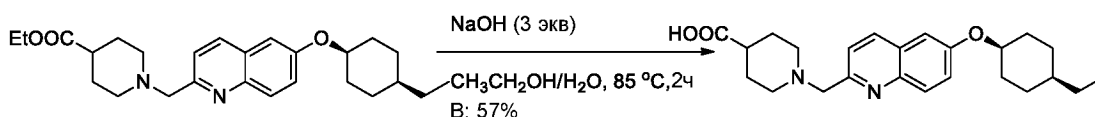
Получение 1-((6-(спиро[5.5]ундекан-3-илокси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты аналогично синтезу 1-((6-(циклогексилокси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, 60 мг, белое твердое вещество. Выход: 64%. ЭС-МС (M+H)⁺: 437,2, ВЭЖХ: 98,17%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,36 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,11 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,57 (дд, J = 9,2, 2,4 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 4,70 (с, 2H), 4,65-4,60 (м, 1H), 3,75-3,71 (м, 2H), 3,46-3,42 (м, 2H), 2,89-2,84 (м, 1H), 2,41-2,37 (м, 2H), 2,29-2,21 (м, 2H), 2,10-2,04 (м, 2H), 1,90-1,83 (м, 4H), 1,60-1,56 (м, 8H), 1,48-1,42 (м, 4H).

Пример 140: Этил-1-((6-((цис-4-этилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



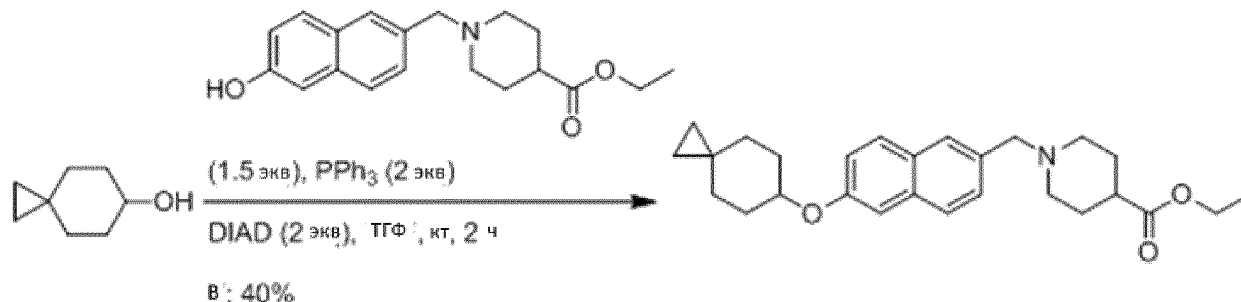
Получение этил-1-((6-((цис-4-этилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоксилата аналогично синтезу этил-1-((6-(циклогексилокси)-хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата, 129 мг, желтоватая маслянистая жидкость. Выход: 32%. ЭС-МС ($M+1$)⁺: 425,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,93-7,86 (м, 2H), 7,50-7,49 (м, 1H), 7,31-7,28 (м, 1H), 7,02 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 4,60-4,58 (м, 1H), 4,06 (кв, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,70 (с, 2H), 2,84-2,82 (м, 2H), 2,24-2,23 (м, 1H), 2,10-1,97 (м, 4H), 1,81-1,72 (м, 3H), 1,58-1,47 (м, 5H), 1,40-1,33 (м, 2H), 1,30-1,20 (м, 3H), 1,18 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H), 0,84 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Пример 141: 1-((6-((цис-4-Этилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновая кислота



Получение 1-((6-((цис-4-этилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты аналогично синтезу 1-((6-(циклогексилокси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, 69 мг, белое твердое вещество. Выход: 57%. ЭС-МС ($M+H$)⁺: 397,2, ВЭЖХ: 99,65%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,25 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,45 (дд, $J = 9,2, 2,8$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 4,78-4,76 (м, 1H), 4,30 (с, 2H), 3,39-3,35 (м, 2H), 2,89-2,87 (м, 2H), 2,44-2,38 (м, 1H), 2,11-2,04 (м, 4H), 1,99-1,91 (м, 2H), 1,72-1,60 (м, 4H), 1,47-1,42 (м, 2H), 1,39-1,30 (м, 3H), 0,94 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H).

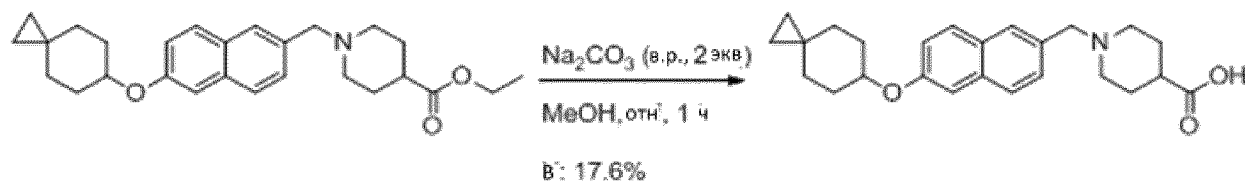
Пример 142: Этил-1-((6-(спиро[2.5]октан-6-илокси)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



Получение этил-1-((6-(спиро[2.5]октан-6-илокси)нафтаден-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоксилата аналогично синтезу этил-1-((6-((цис-4-

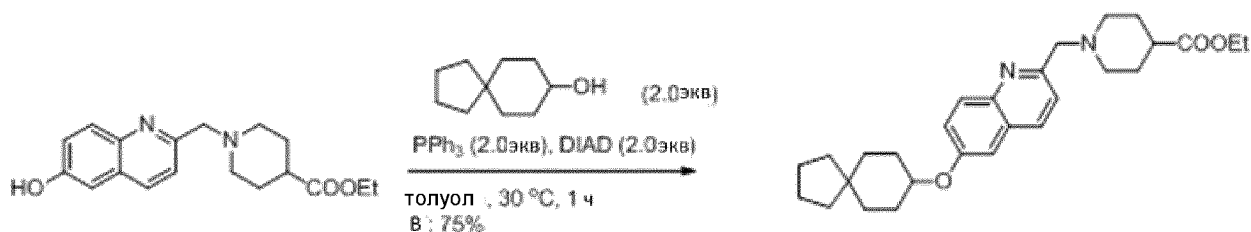
фенилциклогексил)окси)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата. Желтая маслянистая жидкость, 550 мг, выход: 40%. ЭС-МС (M+1)⁺: 422,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,73-7,61 (м, 3H), 7,34-7,28 (м, 2H), 7,09 (д, J = 11,2 Гц, 1H), 4,55-4,51 (м, 1H), 3,99 (кв, J = 7,2 Гц, 2H), 3,48 (с, 2H), 2,73-2,70 (м, 2H), 2,27-2,20 (м, 1H), 1,98-1,92 (м, 4H), 1,74-1,71 (м, 2H), 1,63-1,45 (м, 6H), 1,30-1,21 (м, 5H), 0,28-0,18 (м, 4H).

Пример 143: 1-((6-(Спиро[2.5]октан-6-илокси)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



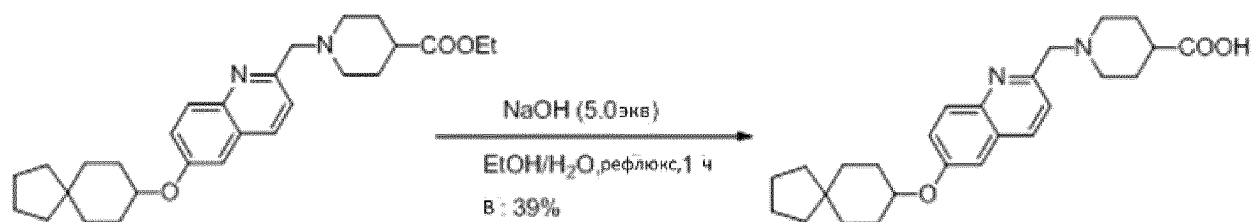
Получение 1-((6-(спиро[2.5]октан-6-илокси)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты аналогично синтезу 1-((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты. Желтая маслянистая жидкость, 550 мг, выход: 17,6%. ЭС-МС (M+1)⁺: 394,1, ВЭЖХ: 100%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 7,77-7,72 (м, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,39 (дд, J = 8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,33 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,14 (дд, J = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 4,61-4,57 (м, 1H), 3,52 (с, 2H), 2,76-2,73 (м, 2H), 2,01-1,92 (м, 5H), 1,73-1,50 (м, 8H), 1,30-1,27 (м, 2H), 0,34-0,23 (м, 4H).

Пример 144: Этил-1-((6-(спиро[4.5]декан-8-илокси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



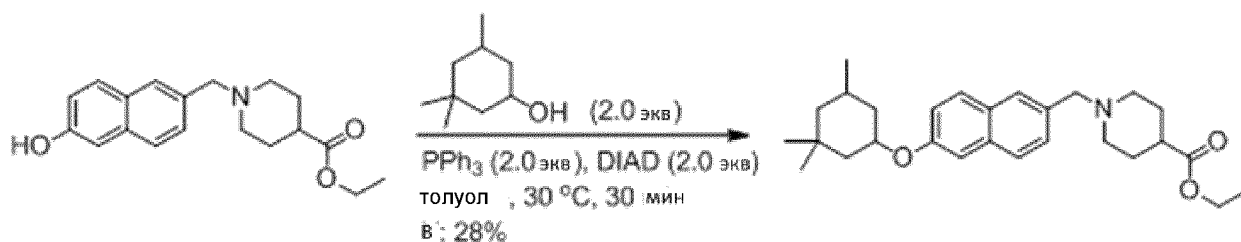
Получение этил-1-((6-(спиро[4.5]декан-8-илокси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата аналогично синтезу этил-1-((6-(циклогексилокси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата, 380 мг, белое твердое вещество. Выход: 75%. ЭС-МС (M+H)⁺: 451,1. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,98 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,95 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,33 (дд, J = 9,6, 3,2 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 4,42-4,37 (м, 1H), 4,13 (кв, J = 7,2 Гц, 2H), 3,77 (с, 2H), 2,91-2,88 (м, 2H), 2,33-2,28 (м, 1H), 2,19-2,14 (м, 2H), 2,00-1,79 (м, 6H), 1,71-1,60 (м, 7H), 1,50-1,38 (м, 6H), 1,26-1,24 (м, 4H).

Пример 145: 1-((6-(Спиро[4.5]декан-8-илокси)хинолин-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновая кислота



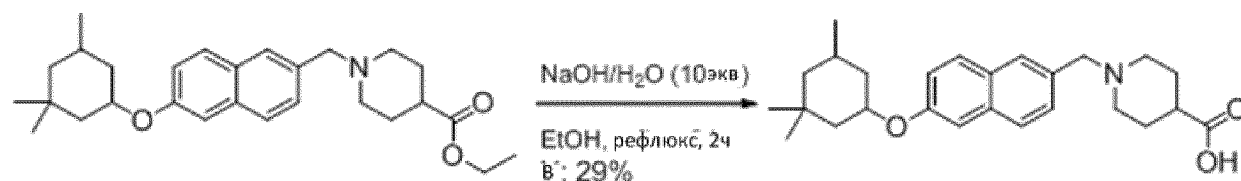
Получение 1-((6-(спиро[4.5]декан-8-илокси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты аналогично синтезу 1-((6-(циклогексилокси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, 138 мг, белое твердое вещество. Выход: 39%. ЭС-МС (M+H)⁺: 423,1. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,14 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,86 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,42 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,31 (дд, J = 9,2, 2,8 Гц, 1H), 7,21 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 4,45-4,40 (м, 1H), 4,16 (с, 2H), 3,24-3,21 (м, 2H), 2,73 (м, 2H), 2,32-2,25 (м, 1H), 1,97-1,79 (м, 6H), 1,65-1,51 (м, 8H), 1,44-1,32 (м, 6H).

Пример 146: Этил-1-((6-((3,3,5-триметилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



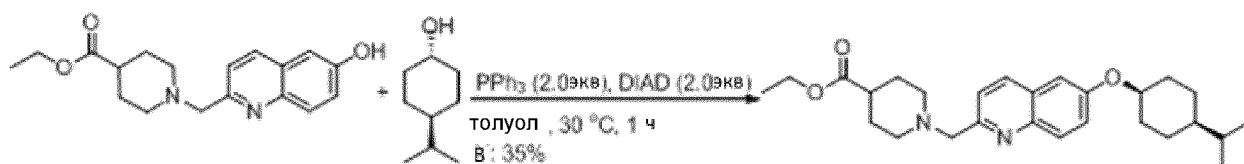
Получение этил-1-((6-((3,3,5-триметилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата аналогично синтезу этил-1-((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата, 122 мг, в виде желтой маслянистой жидкости, выход: 28%. ЭС-МС (M+H)⁺: 438,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,72-7,67 (м, 3H), 7,45 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,14-7,10 (м, 2H), 4,56-4,51 (м, 1H), 4,13 (кв, J = 7,2 Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 2,92-2,90 (м, 2H), 2,30-2,20 (м, 2H), 2,07-1,79 (м, 8H), 1,64-1,61 (м, 3H), 1,44-1,40 (м, 3H), 1,05 (с, 3H), 1,00 (с, 3H), 0,96 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 0,96-0,86 (м, 1H).

Пример 147: 1-((6-((3,3,5-Триметилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



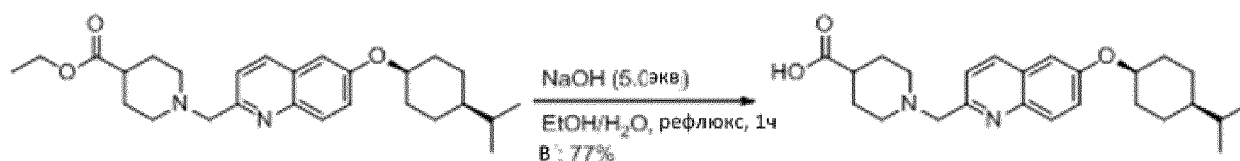
Получение 1-((6-((3,3,5-триметилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты аналогично синтезу 1-((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, 32 мг, в виде желтого твердого вещества, выход: 29%. ЭС-МС (M+H)⁺: 410,3, ВЭЖХ: 98,56%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,90 (с, 1H), 7,85-7,79 (м, 2H), 7,48 (дд, J = 8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,26 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,17 (дд, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 4,65-4,60 (м, 1H), 4,39 (с, 2H), 3,47-3,44 (м, 2H), 3,14-3,10 (м, 2H), 2,63-2,61 (м, 1H), 2,21-2,13 (м, 3H), 1,95-1,82 (м, 4H), 1,43-1,40 (м, 1H), 1,23-1,20 (м, 1H), 1,06 (с, 3H), 0,98 (с, 3H), 0,95 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 0,93-0,84 (м, 2H).

Пример 148: Этил-1-((6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



Получение этил-1-((6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)-метил)пиперидин-4-карбоксилата аналогично синтезу этил-1-((6-(циклогексилокси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата, 180 мг, белое твердое вещество. Выход: 35%, ЭС-МС (M+H)⁺: 439,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,72 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,71 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,11 (дд, J = 9,2, 2,8 Гц, 1H), 6,83 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 4,42-4,38 (м, 1H), 3,87 (кв, J = 7,2 Гц, 2H), 3,51 (с, 2H), 2,65-2,62 (м, 2H), 2,09-2,02 (м, 1H), 1,93-1,88 (м, 4H), 1,62-1,53 (м, 4H), 1,31-1,21 (м, 7H), 0,99 (т, J = 7,6 Гц, 3H), 0,89-0,77 (м, 1H), 0,64 (д, J = 6,8 Гц, 6H).

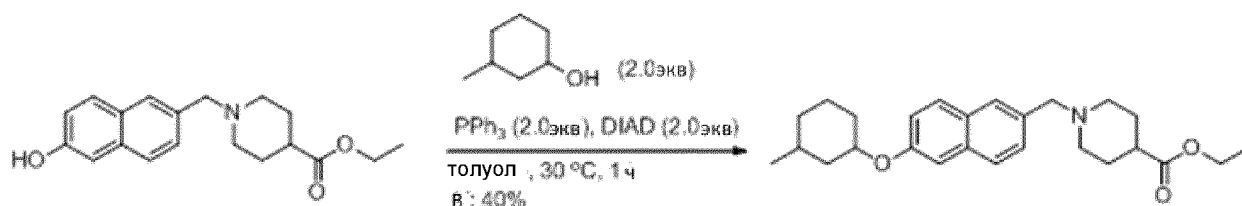
Пример 149: 1-((6-((цис-4-Изопропилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



Получение 1-((6-((цис-4-изопропилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты аналогично синтезу 1-((6-(циклогексилокси)-хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, 130 мг, белое твердое вещество. Выход: 77%, ЭС-МС (M+H)⁺: 411,3, ВЭЖХ: 100%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,27 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,47-7,45 (м, 2H), 7,31 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 4,77-4,76 (м, 1H), 4,58 (с, 2H), 3,63-3,60 (м, 2H), 3,28-3,20 (м, 2H),

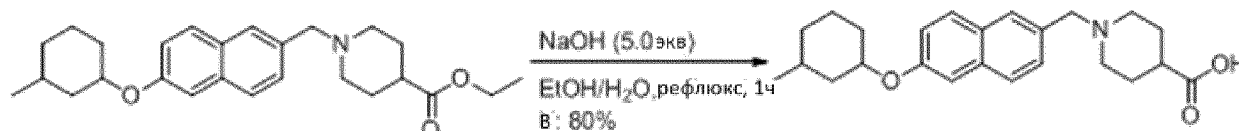
2,74-2,67 (м, 1H), 2,24-2,06 (м, 6H), 1,69-1,44 (м, 7H), 1,24-1,16 (м, 1H), 0,91 (д, $J = 6,8$ Гц, 6H).

Пример 150: Этил-1-((6-((3-метилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)-метил)пиперидин-4-карбоксилат



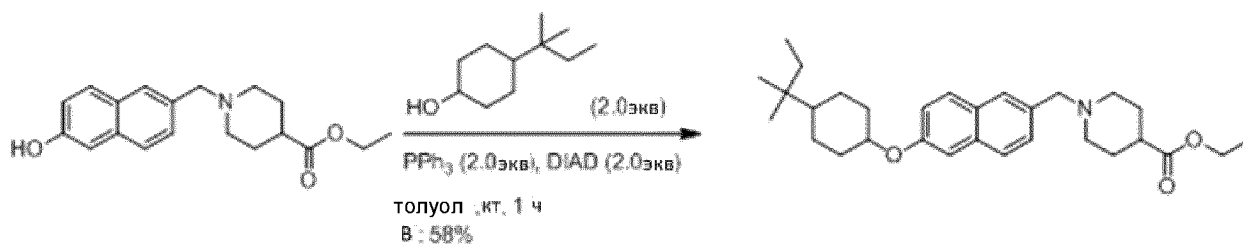
Получение этил-1-((6-((3-метилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоксилата аналогично синтезу этил-1-((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата, 30 мг, темно-желтое твердое вещество, выход: 40%. ЭС-МС ($M+H$)⁺: 410,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) (смесь изомеров) δ : 7,70-7,62 (м, 3H), 7,41 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,15-7,13 (м, 2H), 4,79-4,76 (м, 0,6H), 4,46-4,38 (м, 0,4H), 4,11 (кв, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,59 (с, 2H), 2,90-2,87 (м, 2H), 2,30-2,18 (м, 2H), 2,06-2,01 (м, 3H), 1,89-1,67 (м, 7H), 1,57-1,34 (м, 3H), 1,25-1,23 (м, 4H), 0,97-0,88 (м, 3H).

Пример 151: 1-((6-((3-Метилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновая кислота



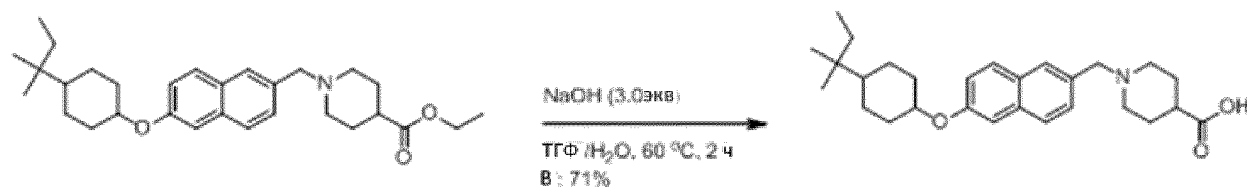
Получение 1-((6-((3-метилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты аналогично синтезу 1-((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, 10 мг, белое твердое вещество, выход: 80%. ЭС-МС ($M+H$)⁺: 382,3, ВЭЖХ: 100%. ¹H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) (смесь изомеров) δ : 7,79-7,70 (м, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,39 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,32-7,29 (м, 1H), 7,15-7,09 (м, 1H), 4,82-4,76 (м, 0,6H), 4,45-4,38 (м, 0,4H), 3,53 (с, 2H), 2,77-2,74 (м, 2H), 2,16-2,11 (м, 2H), 2,01-1,90 (м, 3H), 1,85-1,39 (м, 9H), 1,30-1,23 (м, 1H), 1,06-0,97 (м, 1H), 0,94-0,86 (м, 3H).

Пример 152: Этил-1-((6-((4-(трет-пентил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



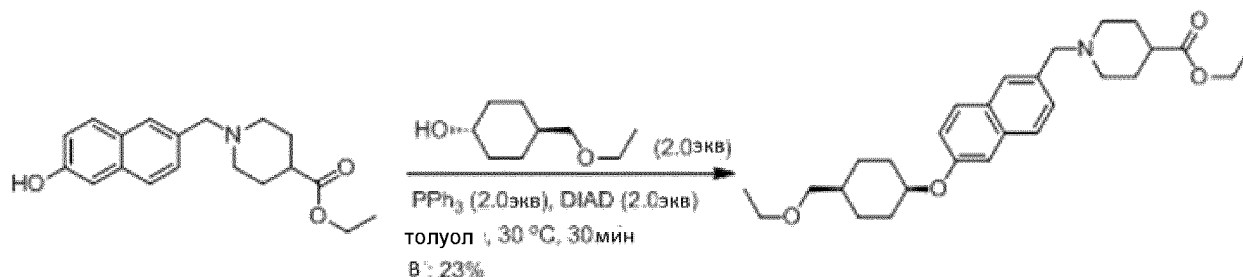
Получение этил-1-((6-((4-(трет-пентил)циклогексил)окси)нафтаден-2-ил)-метил)пиперидин-4-карбоксилата аналогично синтезу этил-1-((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата, 45 мг, в виде желтой маслянистой жидкости, выход: 58%. ЭС-МС (М+Н)⁺: 466,3. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,75-7,65 (м, 3Н), 7,45-7,42 (м, 1Н), 7,18-7,11 (м, 2Н), 4,70-4,68 (м, 0,6Н), 4,30-4,23 (м, 0,4Н), 4,13 (кв, J = 7,2 Гц, 2Н), 3,63 (с, 2Н), 2,92-2,89 (м, 2Н), 2,30-2,20 (м, 3Н), 2,03-2,00 (м, 2Н), 1,74-1,71 (м, 2Н), 1,52-1,50 (м, 2Н), 1,28-1,20 (м, 9Н), 0,83-0,77 (м, 12Н).

Пример 153: 1-((6-((4-(трет-Пентил)циклогексил)окси)нафтаден-2-ил)-метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



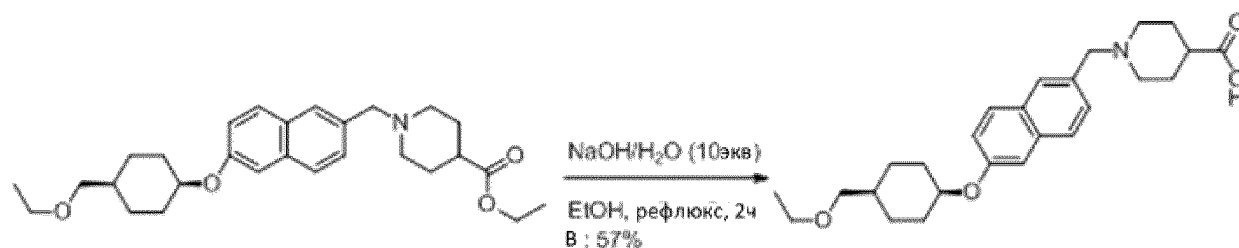
Получение 1-((6-((4-(трет-пентил)циклогексил)окси)нафтаден-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты аналогично синтезу 1-((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, 30 мг, в виде белого твердого вещества, выход: 71%. ЭС-МС (М+Н)⁺: 438,2. ВЭЖХ: 100%. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) (смесь изомеров) δ: 12,17 (с, 1Н), 7,78-7,66 (м, 3Н), 7,39-7,28 (м, 2Н), 7,16-7,08 (м, 1Н), 4,74-4,72 (м, 0,7Н), 4,37-4,35 (м, 0,3Н), 3,53 (с, 2Н), 2,77-2,75 (м, 2Н), 2,21-1,97 (м, 5Н), 1,78-1,75 (м, 2Н), 1,59-1,18 (м, 11Н), 0,81-0,78 (м, 9Н).

Пример 154: Этил-1-((6-((цис-4-(этоксиметил)циклогексил)окси)-нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



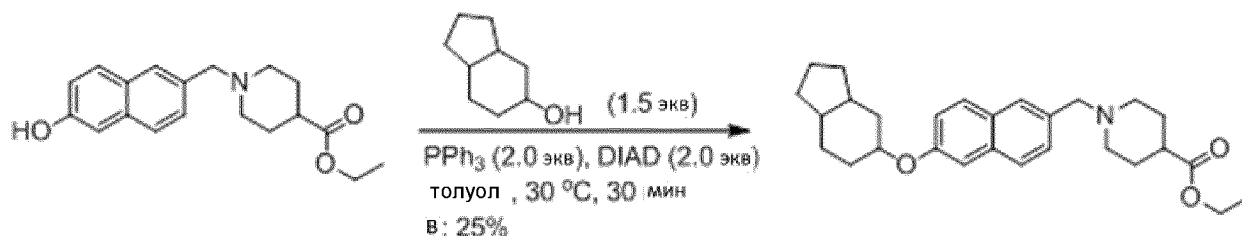
Получение этил-1-((6-((цис-4-(этоксиметил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата аналогично синтезу этил-1-((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата, 110 мг, в виде желтой маслянистой жидкости, выход: 23%. ЭС-МС (M+H)⁺: 454,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,72-7,64 (м, 3H), 7,43 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,17-7,14 (м, 2H), 4,69-4,67 (м, 1H), 4,12 (кв, J = 6,8 Гц, 2H), 3,62 (с, 2H), 3,49 (кв, J = 6,8 Гц, 2H), 3,30 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 2,91-2,89 (м, 2H), 2,11-2,07 (м, 4H), 1,86-1,65 (м, 6H), 1,59-1,49 (м, 4H), 1,48-1,43 (м, 2H), 1,23-1,18 (м, 6H).

Пример 155: 1-((6-((цис-4-(Этоксиметил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



Получение 1-((6-((цис-4-(этоксиметил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)-метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты аналогично синтезу 1-((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, 45 мг, желтое твердое вещество, выход: 57%. ЭС-МС (M+H)⁺: 426,2, ВЭЖХ: 95,42%. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 12,20 (с, 1H), 7,78 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,72 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,39 (дд, J = 8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,15 (дд, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 4,73-4,72 (м, 1H), 3,54 (с, 2H), 3,41 (кв, J = 6,8 Гц, 2H), 3,23 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 2,78-2,75 (м, 2H), 2,21-2,16 (м, 1H), 2,02-1,94 (м, 4H), 1,78-1,76 (м, 2H), 1,65-1,53 (м, 7H), 1,41-1,32 (м, 2H), 1,10 (т, J = 7,2 Гц, 3H).

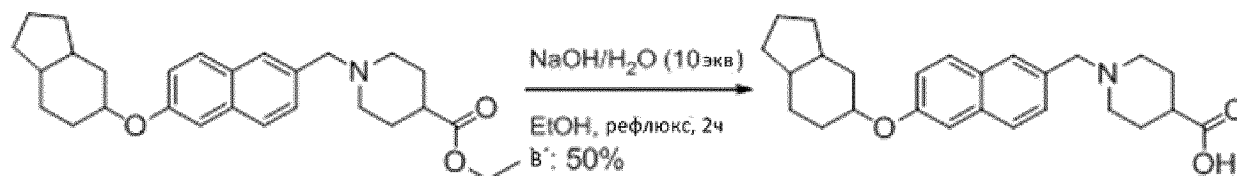
Пример 156: Этил-1-((6-((октагидро-1H-инден-5-ил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



Получение этил-1-((6-((октагидро-1H-инден-5-ил)окси)нафтален-2-ил)-метил)пиперидин-4-карбоксилата аналогично синтезу этил-1-((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата. 170 мг, желтая маслянистая жидкость, выход: 25%. ЭС-МС (M+H)⁺: 436,3. ¹H ЯМР (400

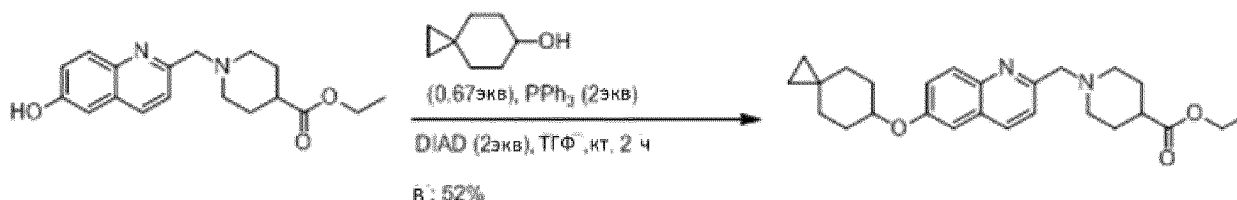
МГц, CDCl₃) δ: 7,72-7,65 (м, 3H), 7,44 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,15-7,11 (м, 2H), 4,61-4,55 (м, 0,4H), 4,37-4,30 (м, 0,6H), 4,13 (кв, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 2,92-2,90 (м, 2H), 2,29-2,23 (м, 1H), 2,05-1,88 (м, 8H), 1,82-1,58 (м, 12H), 1,25 (т, $J = 6,8$ Гц, 3H).

Пример 157: 1-((6-((Октагидро-1H-инден-5-ил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



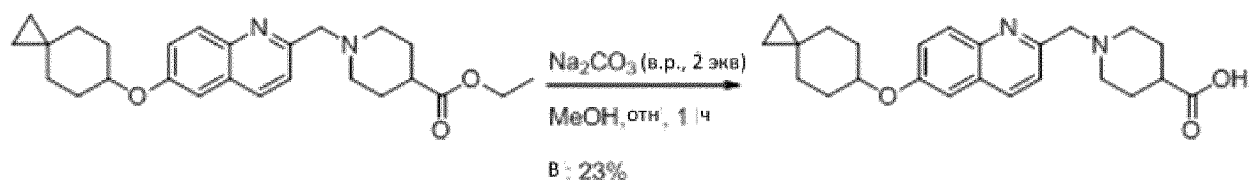
Получение 1-((6-((октагидро-1H-инден-5-ил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты аналогично синтезу 1-((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты. 80 мг, желтоватое твердое вещество, выход: 50%. ЭС-МС ($M+H$)⁺: 408,3, ВЭЖХ: 100,00%. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD-*d*₄) δ: 7,81 (с, 1H), 7,77-7,71 (м, 2H), 7,39 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,12-7,07 (м, 1H), 4,61-4,57 (м, 0,4H), 4,38-4,36 (0,6H), 4,32 (с, 2H), 3,43-3,38 (м, 2H), 3,07-3,00 (м, 2H), 2,57-2,53 (м, 1H), 2,07-1,82 (м, 8H), 1,71-1,53 (м, 4H), 1,42-1,26 (м, 6H).

Пример 158: Этил-1-((6-(спиро[2.5]октан-6-илокси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



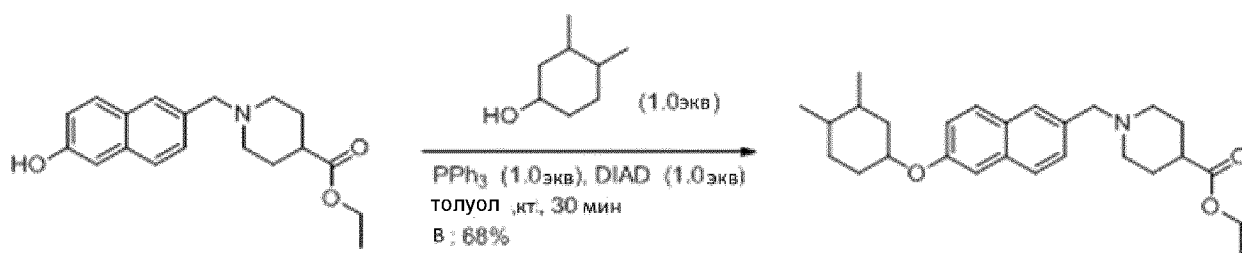
Получение этил-1-((6-(спиро[2.5]октан-6-илокси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата аналогично синтезу этил-1-((6-(циклогексилокси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата, 330 мг, белое твердое вещество. Выход: 52%. ЭС-МС ($M+H$)⁺: 423,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,92 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,88 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,29 (дд, $J = 9,2, 2,4$ Гц, 1H), 7,04 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 4,45-4,41 (м, 1H), 4,06 (кв, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,71 (с, 2H), 2,85-2,82 (м, 2H), 2,27-1,95 (м, 5H), 1,84-1,68 (м, 6H), 1,48-1,29 (м, 4H), 1,21-1,19 (м, 3H), 0,29-0,20 (м, 4H).

Пример 159: 1-((6-(Спиро[2.5]октан-6-илокси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



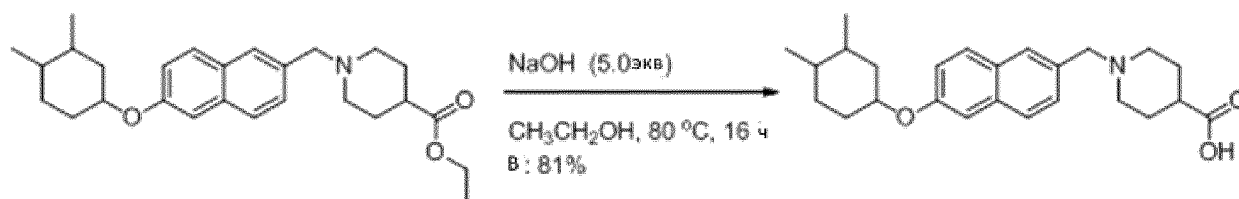
Получение 1-((6-(спиро[2.5]октан-6-илокси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты аналогично синтезу 1-((6-(циклогексилокси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, 22 мг, белое твердое вещество. Выход: 23%. ЭС-МС (М+Н)⁺: 395,2. ВЭЖХ: 100%. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 11,91 (с, 1Н), 8,09 (д, *J* = 8,4 Гц, 1Н), 7,85 (д, *J* = 9,2 Гц, 1Н), 7,55 (д, *J* = 8,0 Гц, 1Н), 7,32 (дд, *J* = 9,2, 2,4 Гц, 1Н), 7,24 (д, *J* = 2,0 Гц, 1Н), 4,58-4,54 (м, 1Н), 3,71 (с, 2Н), 2,85-2,82 (м, 2Н), 2,22-2,01 (м, 5Н), 1,85-1,62 (м, 6Н), 1,55-1,50 (м, 2Н), 1,38-1,34 (м, 2Н), 0,35-0,27 (м, 4Н).

Пример 160: Этил-1-((6-((3,4-диметилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)-метил)пиперидин-4-карбоксилат



Получение этил-1-((6-((3,4-диметилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоксилата аналогично синтезу этил-1-((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата, 144 мг, в виде желтой маслянистой жидкости, выход: 68%. ЭС-МС (М+Н)⁺: 424,3.

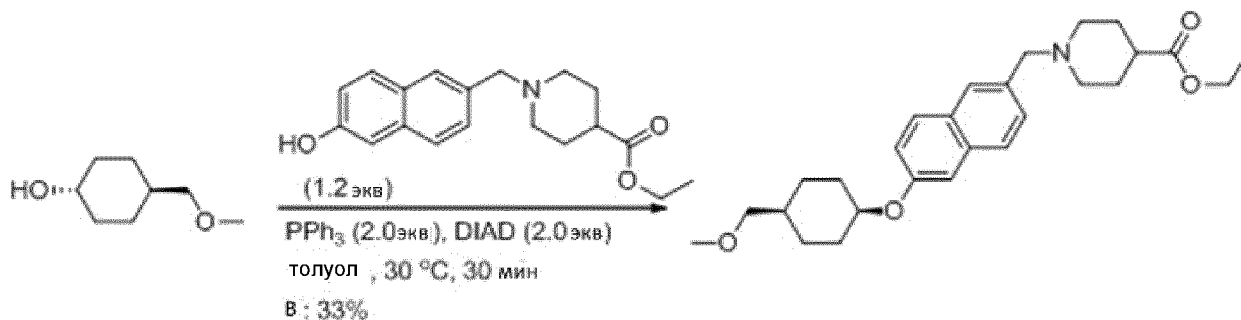
Пример 161: 1-((6-((3,4-Диметилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)-метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



Получение 1-((6-((3,4-диметилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты аналогично синтезу 1-((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, 75 мг, в виде желтого твердого вещества, выход: 81%. ЭС-МС (М+Н)⁺: 396,3. ВЭЖХ: 100%. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) (смесь изомеров) δ: 12,05 (с, 1Н), 7,89-7,71 (м, 2Н), 7,66 (с, 1Н), 7,39 (д, *J* = 8,4 Гц, 1Н), 7,31-7,29 (м, 1Н), 7,16-7,10 (м, 1Н), 4,80-4,76 (м, 0,6Н), 4,66-4,62 (м, 0,1Н), 4,44-4,40 (м, 0,3Н), 3,54 (с, 2Н), 2,78-2,75 (м,

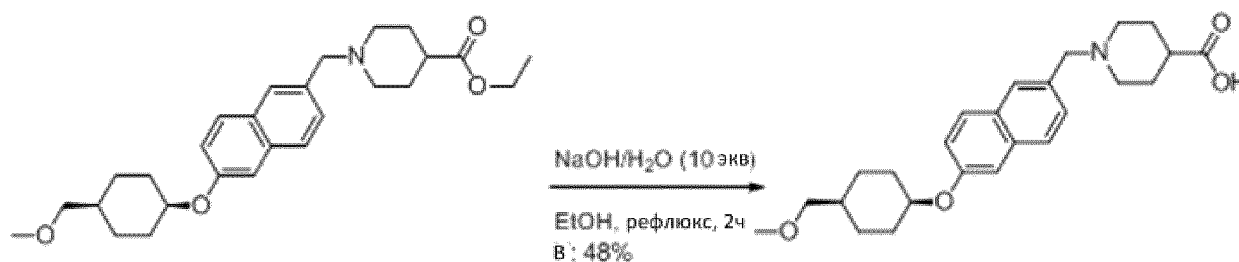
2H), 2,22-2,16 (м, 1H), 2,02-1,95 (м, 3H), 1,79-1,76 (м, 3H), 1,61-1,25 (м, 7H), 1,12-1,04 (м, 1H), 0,93-0,85 (м, 6H).

Пример 162: Этил-1-((6-((цис-4-(метоксиметил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



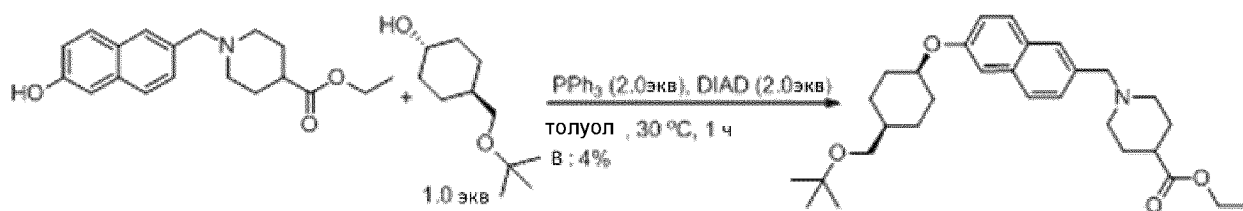
Получение этил-1-((6-((цис-4-(метоксиметил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата аналогично синтезу этил-1-((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата, 110 мг, в виде желтого твердого вещества, выход: 33%. ЭС-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 440,3. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,65-7,62 (м, 3H), 7,36 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,10-7,07 (м, 2H), 4,62-4,60 (м, 1H), 4,05 (кв, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 3,28 (с, 3H), 3,20 (д, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,84-2,82 (м, 2H), 2,24-2,22 (м, 1H), 2,04-2,01 (м, 3H), 1,94-1,91 (м, 1H), 1,81-1,73 (м, 4H), 1,57-1,39 (м, 7H), 1,17 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H).

Пример 163: 1-((6-((цис-4-(метоксиметил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



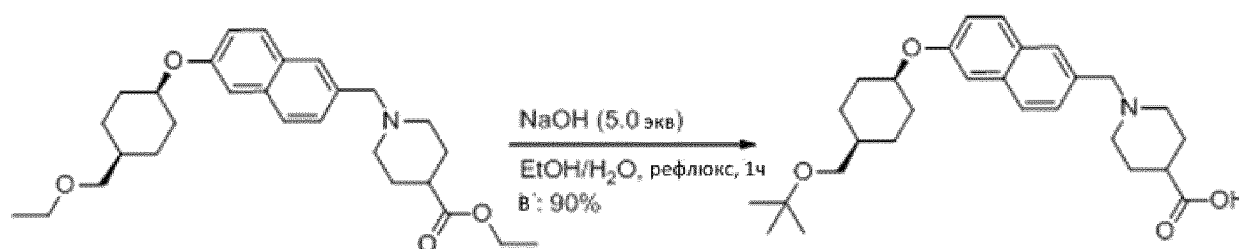
Получение 1-((6-((цис-4-(метоксиметил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты аналогично синтезу 1-((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, 50 мг, в виде желтого твердого вещества, выход: 50%. ЭС-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 412,2, ВЭЖХ: 100,00%. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 7,67-7,63 (м, 3H), 7,35 (дд, $J = 8,4$, 2,0 Гц, 1H), 7,14 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,07 (дд, $J = 8,8$, 2,4 Гц, 1H), 4,66-4,65 (м, 1H), 3,84 (с, 2H), 3,23 (с, 3H), 3,17 (д, $J = 6,4$ Гц, 2H), 3,04-3,01 (м, 2H), 2,43-2,38 (м, 2H), 2,15-2,09 (м, 1H), 2,00-1,96 (м, 2H), 1,87-1,83 (м, 2H), 1,76-1,70 (м, 2H), 1,59-1,48 (м, 5H), 1,42-1,36 (м, 2H).

Пример 164: Этил-1-((6-((цис-4-(трет-бутоксиметил)циклогексил)окси)-нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



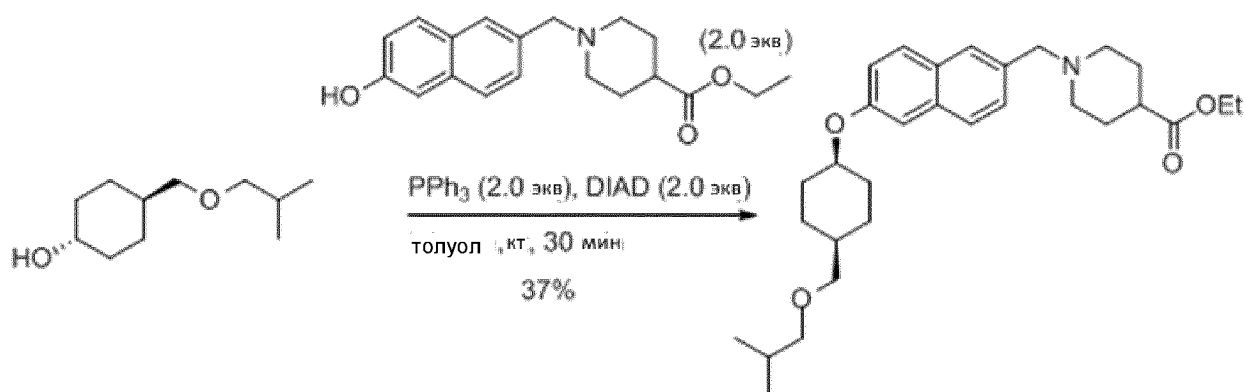
Получение этил-1-((6-((цис-4-(трет-бутоксиметил)циклогексил)окси)-нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата аналогично синтезу этил-1-((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата, 20 мг, белое твердое вещество, выход: 4%, ЭС-МС (М+Н)⁺: 482,3. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,64-7,56 (м, 3H), 7,35 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,09-7,07 (м, 2H), 4,62-4,57 (м, 1H), 4,05 (кв, J = 7,2 Гц, 2H), 3,53 (с, 2H), 3,14 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 2,83-2,80 (м, 2H), 2,23-2,18 (м, 1H), 2,01-1,97 (м, 4H), 1,82-1,69 (м, 4H), 1,58-1,52 (м, 5H), 1,41-1,35 (м, 2H), 1,16 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 1,11 (с, 9H).

Пример 165: 1-((6-((цис-4-(трет-Бутоксиметил)циклогексил)окси)-нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



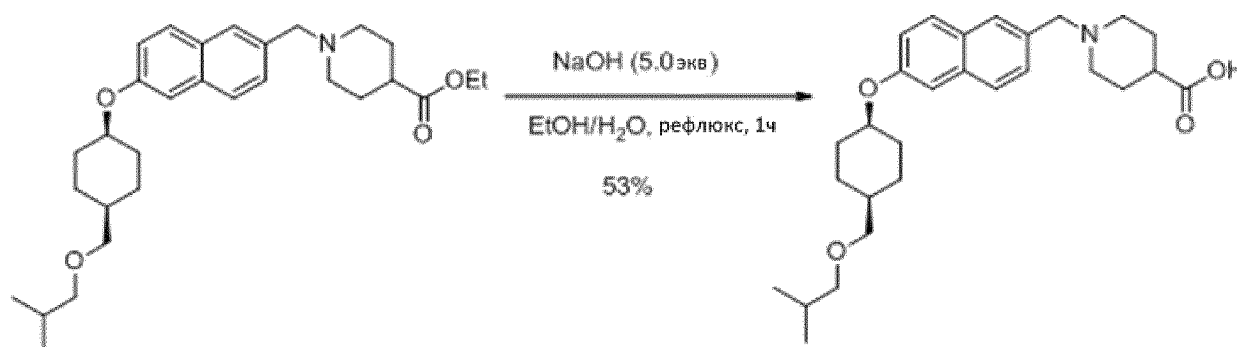
Получение 1-((6-((цис-4-(трет-бутоксиметил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты аналогично синтезу 1-((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты. 17 мг, белое твердое вещество, выход: 90%, ЭС-МС (М+Н)⁺: 454,2, ВЭЖХ: 100%, ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,85 (с, 1H), 7,74 (д, J = 8,8 Гц, 2H), 7,44 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,13 (дд, J = 8,8, 2,0 Гц, 1H), 4,67-4,65 (м, 1H), 4,33 (с, 2H), 3,38-3,35 (м, 2H), 3,15 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 3,06-3,04 (м, 2H), 2,57-2,54 (м, 1H), 2,09-2,05 (м, 2H), 1,98-1,88 (м, 4H), 1,60-1,48 (м, 5H), 1,39-1,18 (м, 2H), 1,09 (с, 9H).

Пример 166: Этил-1-((6-((цис-4-(изобутоксиметил)циклогексил)окси)-нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



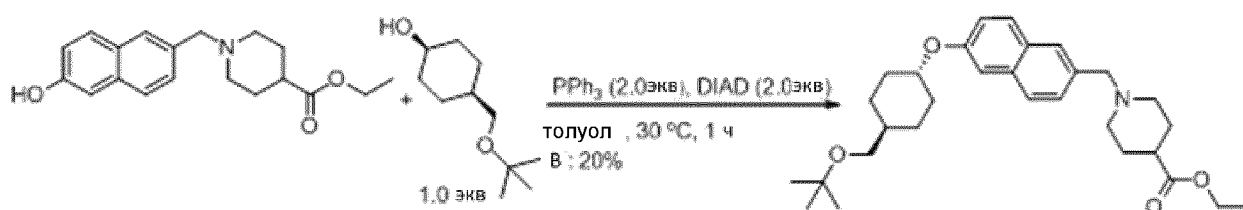
Получение этил-1-((6-((цис-4-(изобутоксиметил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата аналогично синтезу этил-1-((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата. 190 мг, белое твердое вещество, выход: 37%. ЭС-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 482,1. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,71-7,64 (м, 3H), 7,42 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,16-7,14 (м, 2H), 4,68-4,65 (м, 1H), 4,12 (кв, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,61 (с, 2H), 3,28 (д, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3,18 (д, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,91-2,87 (м, 2H), 2,31-2,25 (м, 1H), 2,11-2,02 (м, 4H), 1,88-1,78 (м, 6H), 1,71-1,61 (м, 3H), 1,31-1,22 (м, 6H), 0,90 (д, $J = 6,8$ Гц, 6H).

Пример 167: 1-((6-((цис-4-(Изобутоксиметил)циклогексил)окси)-нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



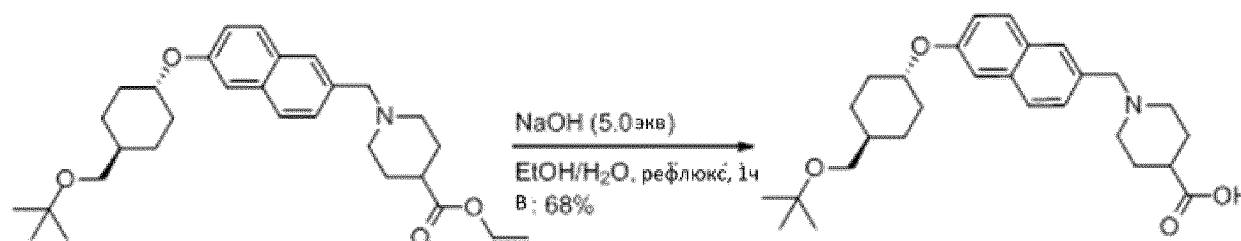
Получение 1-((6-((цис-4-(изобутоксиметил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты аналогично синтезу 1-((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты. 94 мг, белое твердое вещество, выход: 53%. ЭС-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 454,1, ВЭЖХ: 98,62%. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 7,77 (с, 1H), 7,73 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,37 (дд, $J = 8,4, 2,0$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,12 (дд, $J = 8,8, 2,4$ Гц, 1H), 4,68-4,66 (м, 1H), 4,17 (с, 2H), 3,27-3,20 (м, 3H), 3,10 (д, $J = 6,4$ Гц, 2H), 2,84-2,82 (м, 2H), 2,29-2,22 (м, 1H), 2,01-1,93 (м, 4H), 1,84-1,70 (м, 3H), 1,67-1,51 (м, 6H), 1,44-1,34 (м, 2H), 0,81 (д, $J = 6,8$ Гц, 6H).

Пример 168: Этил-1-((6-((транс-4-(трет-бутоксиметил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



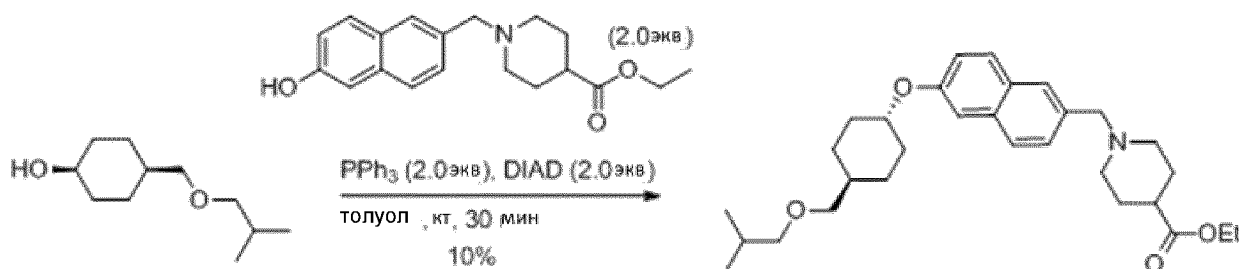
Получение этил-1-((6-((транс-4-(трет-бутоксиметил)циклогексил)окси)-нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата аналогично синтезу этил-1-((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата. 110 мг, белое твердое вещество, выход: 20%. ЭС-МС (M+H)⁺: 482,1. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,65-7,57 (м, 3H), 7,37 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,09-7,05 (м, 2H), 4,26-4,22 (м, 1H), 4,07 (кв, J = 7,2 Гц, 2H), 3,54 (с, 2H), 3,14 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 2,85-2,82 (м, 2H), 2,21-2,19 (м, 3H), 2,04-2,01 (м, 4H), 1,99-1,71 (м, 6H), 1,51-1,39 (м, 3H), 1,22-1,17 (м, 3H), 1,14 (с, 9H).

Пример 169: 1-((6-((транс-4-(трет-Бутоксиметил)циклогексил)окси)-нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



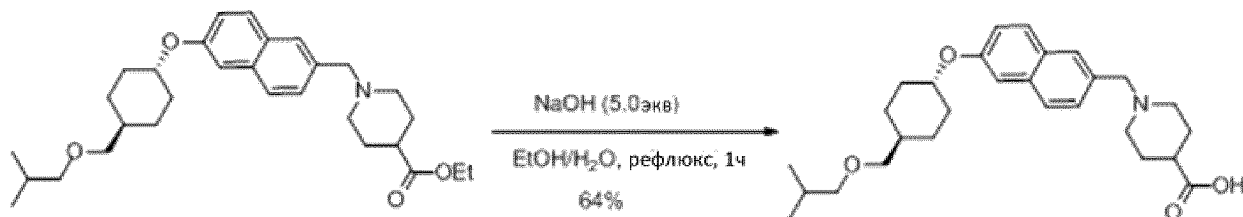
Получение 1-((6-((транс-4-(трет-бутоксиметил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты аналогично синтезу 1-((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты. 70 мг, желтоватое твердое вещество, выход: 68%. ЭС-МС (M+H)⁺: 454,3, ВЭЖХ: 100%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,86 (с, 1H), 7,80-7,74 (м, 2H), 7,44 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,12 (дд, J = 8,8, 2,0 Гц, 1H), 4,37-4,32 (м, 3H), 3,48-3,41 (м, 2H), 3,18 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 3,08-3,04 (м, 2H), 2,71-2,58 (м, 1H), 2,18-2,12 (м, 4H), 1,87-1,84 (м, 4H), 1,46-1,34 (м, 3H), 1,18-0,84 (м, 11H).

Пример 170: Синтез этил-1-((6-((транс-4-(изобутоксиметил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата



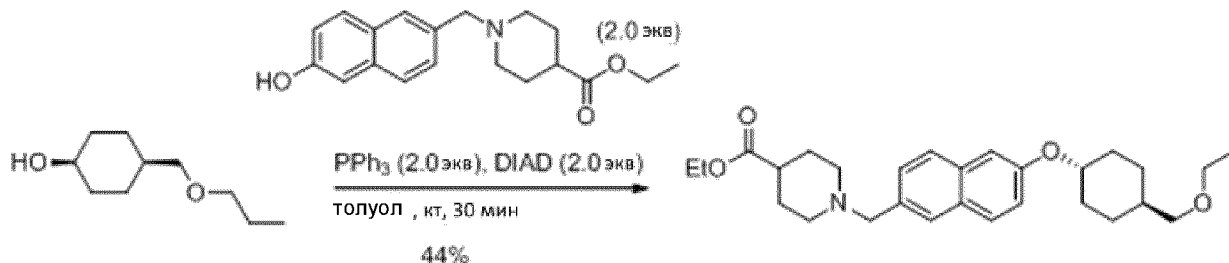
Получение этил-1-((6-((транс-4-(изобутоксиметил)циклогексил)окси)-нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата аналогично синтезу этил-1-((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата. 50 мг, белое твердое вещество, выход: 10%. ЭС-МС (M+H)⁺: 482,1. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,70-7,63 (м, 3H), 7,42 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,14-7,10 (м, 2H), 4,32-4,27 (м, 1H), 4,12 (кв, J = 7,2 Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,28 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 3,17 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 2,90-2,87 (м, 2H), 2,30-2,24 (м, 2H), 2,07-2,02 (м, 2H), 1,95-1,76 (м, 6H), 1,67-1,62 (м, 2H), 1,54-1,44 (м, 2H), 1,32-1,27 (м, 6H), 0,91 (д, J = 6,4 Гц, 6H).

Пример 171: 1-((6-((транс-4-(Изобутоксиметил)циклогексил)окси)-нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



Получение 1-((6-((транс-4-(изобутоксиметил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты аналогично синтезу 1-((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты. 30 мг, белое твердое вещество, выход: 64%. ЭС-МС (M+H)⁺: 454,1, ВЭЖХ: 99,28%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,78-7,71 (м, 3H), 7,40 (дд, J = 8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,21 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,09 (дд, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 4,37-4,30 (м, 1H), 4,15 (с, 2H), 3,27-3,21 (м, 3H), 3,12 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 2,82-2,80 (м, 2H), 2,29-2,24 (м, 1H), 2,18-2,15 (м, 2H), 1,98-1,94 (м, 2H), 1,86-1,79 (м, 6H), 1,64-1,53 (м, 1H), 1,44-1,34 (м, 2H), 1,21-1,09 (м, 2H), 0,84 (д, J = 6,8 Гц, 6H).

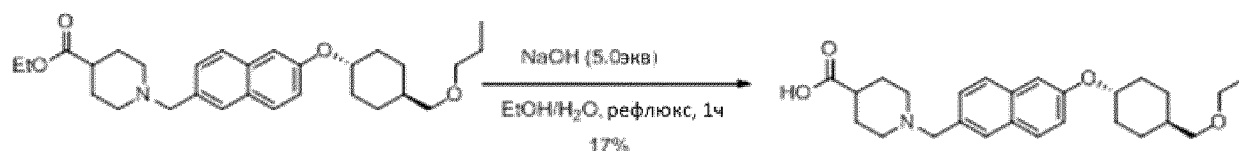
Пример 172: Этил-1-((6-((транс-4-(пропоксиметил)циклогексил)окси)-нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



Получение этил-1-((6-((транс-4-(пропоксиметил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата аналогично синтезу этил-1-((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата. 190 мг, белое твердое вещество, выход: 44%. ЭС-МС (M+H)⁺: 468,1. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,70-7,64 (м, 3H), 7,42 (дд, J = 8,0, 1,2 Гц, 1H), 7,17-7,09 (м, 2H), 4,34-4,26

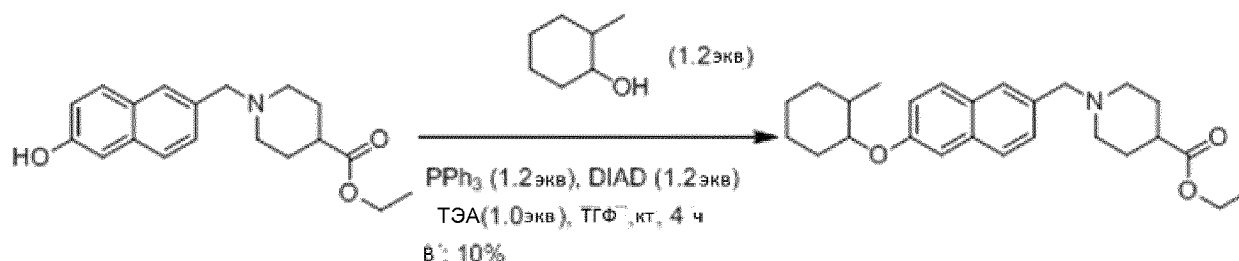
(м, 1H), 4,12 (кв, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 3,38 (т, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3,27 (д, $J = 6,4$ Гц, 2H), 2,90-2,87 (м, 2H), 2,32-2,25 (м, 3H), 2,07-2,02 (м, 2H), 1,95-1,78 (м, 4H), 1,50-1,32 (м, 2H), 1,31-1,17 (м, 10H), 0,93 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Пример 173: 1-((6-((транс-4-(Пропоксиметил)циклогексил)окси)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



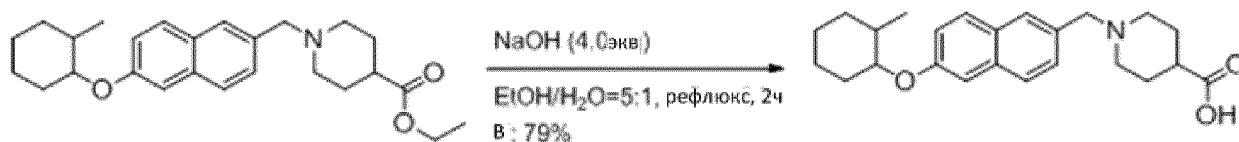
Получение 1-((6-((транс-4-(пропоксиметил)циклогексил)окси)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты аналогично синтезу 1-((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты. 30 мг, белое твердое вещество, выход: 17%. ЭС-МС ($M+H$)⁺: 440,1, ВЭЖХ: 97,18%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ : 7,81 (с, 1H), 7,74-7,69 (м, 2H), 7,42 (дд, $J = 8,4, 1,2$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,06 (дд, $J = 8,4, 2,0$ Гц, 1H), 4,32-4,27 (м, 1H), 4,26 (с, 2H), 3,32-3,27 (м, 3H), 3,21-3,17 (м, 3H), 2,97-2,90 (м, 2H), 2,41-2,39 (м, 1H), 2,14-2,10 (м, 2H), 2,02-1,98 (м, 2H), 1,89-1,78 (м, 4H), 1,54-1,45 (м, 3H), 1,38-1,29 (м, 2H), 1,15-1,07 (м, 2H), 0,83 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Пример 174: Этил-1-((6-((2-метилциклогексил)окси)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



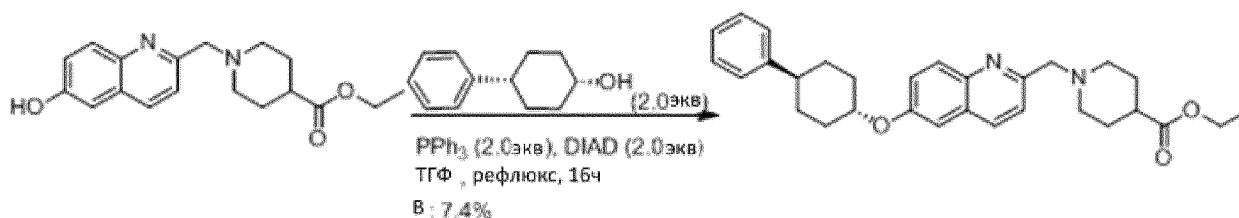
Получение этил-1-((6-((2-метилциклогексил)окси)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата аналогично синтезу этил-1-((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата, 61 мг, в виде желтой маслянистой жидкости, выход: 10%. ЭС-МС ($M+H$)⁺: 410,1. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) (смесь изомеров) δ : 7,76 (с, 1H), 7,72-7,69 (м, 2H), 7,40-7,38 (м, 1H), 7,20-7,15 (м, 1H), 7,13 (с, 1H), 4,48-4,46 (м, 0,6H), 4,28-4,25 (м, 2H), 4,18-4,06 (м, 2H), 3,69-3,58 (м, 0,4H), 3,44-3,31 (м, 2H), 2,91-2,65 (м, 2H), 2,24-2,03 (м, 5H), 1,88-1,32 (м, 7H), 1,24-1,17 (м, 5H), 0,99-0,88 (м, 3H).

Пример 175: 1-((6-((2-Метилциклогексил)окси)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



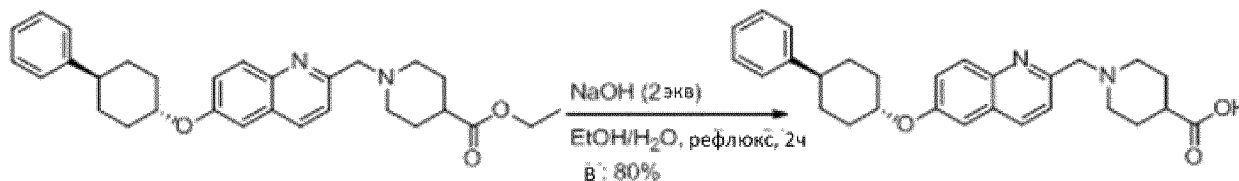
Получение 1-((6-((2-метилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты аналогично синтезу 1-((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, 45 мг, в виде белого твердого вещества, выход: 79%. ЭС-МС: 382,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) (смесь изомеров) δ: 7,82 (с, 1H), 7,72-7,69 (м, 2H), 7,42 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,11-7,06 (м, 1H), 4,46-4,44 (м, 0,6H), 3,93-3,87 (м, 0,4H), 3,30-3,25 (м, 2H), 2,96-2,91 (м, 2H), 2,39-2,31 (м, 1H), 2,18-1,90 (м, 3H), 1,80-1,15 (м, 12H), 0,92-0,88 (м, 3H).

Пример 176: Этил-1-((6-((транс-4-фенилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



Получение этил-1-((6-((транс-4-фенилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата аналогично синтезу этил-1-((6-((циклогексилокси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата, 35 мг, желтая маслянистая жидкость. Выход: 7,4%, ЭС-МС (M+H)⁺: 473,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,00 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,58 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,37-7,31 (м, 3H), 7,25-7,22 (м, 3H), 7,13 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 4,46-4,38 (м, 1H), 4,13 (кв, J = 7,2 Гц, 2H), 3,78 (с, 2H), 2,92-2,89 (м, 2H), 2,65-2,59 (м, 1H), 2,37-2,31 (м, 3H), 2,19-2,16 (м, 2H), 2,08-2,03 (м, 2H), 1,90-1,79 (м, 5H), 1,69-1,64 (м, 3H), 1,25 (т, J = 7,2 Гц, 3H).

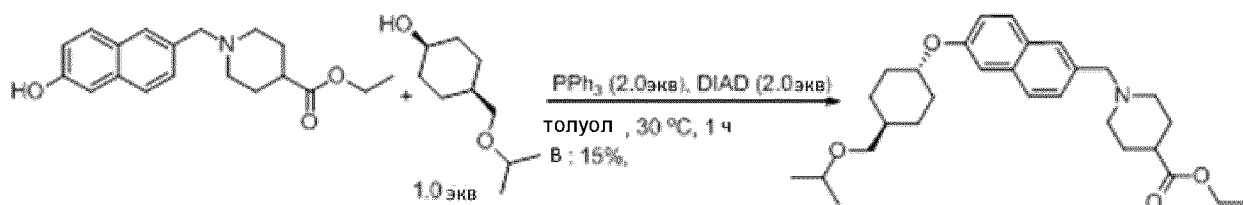
Пример 177: 1-((6-((транс-4-Фенилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



Получение 1-((6-((транс-4-фенилциклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты аналогично синтезу 1-((6-((циклогексилокси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, 20 мг, желтая маслянистая

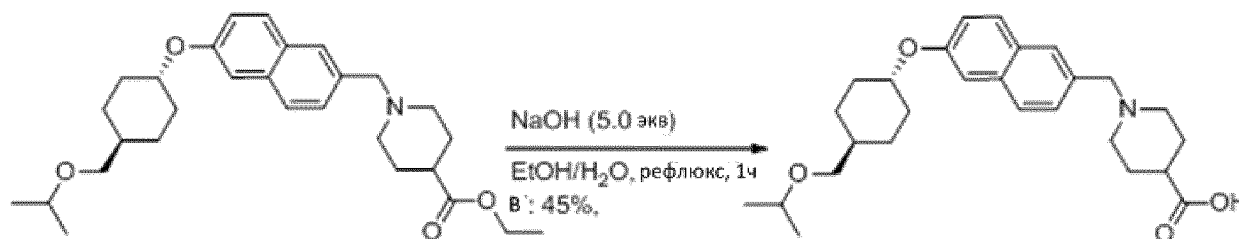
жидкость. Выход: 80%, ЭС-МС (M+H)⁺: 445,2, ВЭЖХ: 100,00%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,26 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,61 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,43 (дд, J = 9,2, 2,8 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,33-7,28 (м, 4H), 7,21-7,17 (м, 1H), 4,61-4,54 (м, 1H), 4,07 (с, 2H), 3,19-3,16 (м, 2H), 2,68-2,54 (м, 3H), 2,40-2,27 (м, 3H), 2,03-1,97 (м, 4H), 1,94-1,87 (м, 2H), 1,83-1,68 (м, 4H),

Пример 178: Этил-1-((6-((транс-4-(изопропоксиметил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



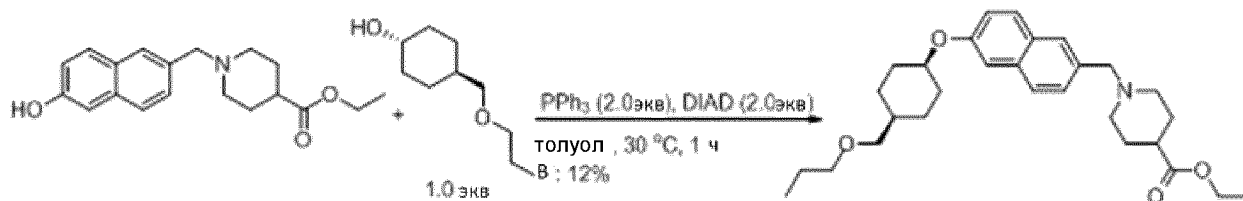
Получение этил-1-((6-((транс-4-(изопропоксиметил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата аналогично синтезу этил-1-((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата. 80 мг, желтая маслянистая жидкость, выход: 15%, ЭС-МС (M+H)⁺: 468,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,71-7,64 (м, 3H), 7,44 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 7,15-7,11 (м, 2H), 4,34-4,28 (м, 1H), 4,14 (кв, J = 6,8 Гц, 2H), 3,61 (с, 2H), 3,58-3,52 (м, 1H), 3,28 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 2,91-2,89 (м, 2H), 2,28-2,25 (м, 3H), 2,09-2,04 (м, 2H), 1,97-1,74 (м, 8H), 1,64-1,61 (м, 1H), 1,55-1,45 (м, 2H), 1,25 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 1,17 (д, J = 6,4 Гц, 6H).

Пример 179: 1-((6-((транс-4-(изопропоксиметил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



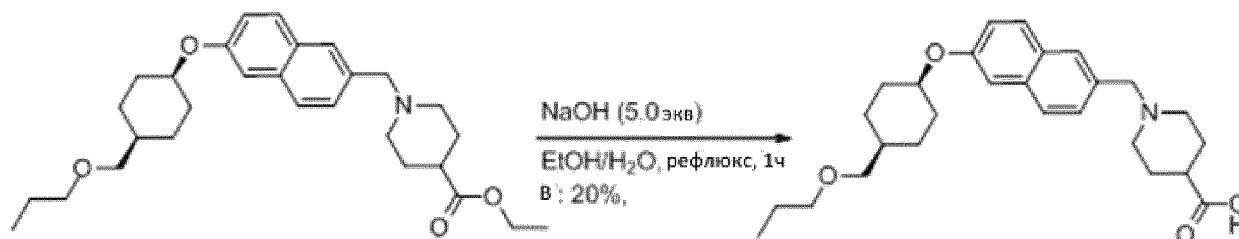
Получение 1-((6-((транс-4-(изопропоксиметил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты аналогично синтезу 1-((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты. 18 мг, белое твердое вещество, выход: 45%, ЭС-МС (M+H)⁺: 440,2, ВЭЖХ: 96,86%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,82 (с, 1H), 7,77-7,71 (м, 2H), 7,40 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,09 (дд, J = 8,8, 2,8 Гц, 1H), 4,35-4,29 (м, 1H), 4,28 (с, 2H), 3,51-3,45 (м, 1H), 3,39-3,35 (м, 2H), 3,05-3,01 (м, 2H), 2,59-2,50 (м, 1H), 2,15-2,04 (м, 4H), 1,84-1,81 (м, 4H), 1,52-1,46 (м, 1H), 1,41-1,31 (м, 2H), 1,18-1,06 (м, 3H), 0,93 (д, J = 6,4 Гц, 6H), 0,81-0,75 (м, 1H).

Пример 180: Этил-1-((6-((цис-4-(пропоксиметил)циклогексил)окси)-нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



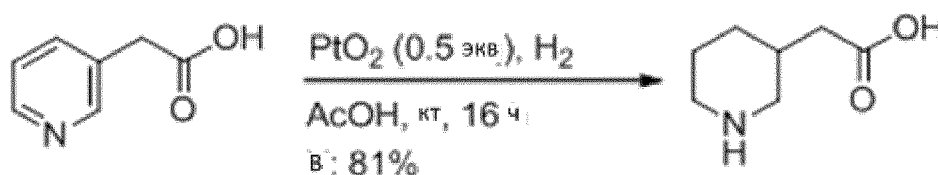
Получение этил-1-((6-((цис-4-(пропоксиметил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата аналогично синтезу этил-1-((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата, 80 мг, белое твердое вещество, выход: 12%, ЭС-МС (М+Н)⁺: 468,3. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,64-7,58 (м, 3Н), 7,36 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 7,10-7,08 (м, 2Н), 4,56-4,54 (м, 1Н), 3,99 (кв, J = 7,2 Гц, 2Н), 3,48 (с, 2Н), 3,26 (т, J = 6,4 Гц, 2Н), 3,17 (д, J = 6,4 Гц, 2Н), 2,78-2,75 (м, 2Н), 2,17-2,15 (м, 1Н), 1,99-1,90 (м, 4Н), 1,77-1,58 (м, 6Н), 1,53-1,45 (м, 5Н), 1,39-1,33 (м, 2Н), 1,11 (т, J = 7,2 Гц, 3Н), 0,87 (т, J = 7,6 Гц, 3Н).

Пример 181: 1-((6-((цис-4-(пропоксиметил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



Получение 1-((6-((цис-4-(пропоксиметил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты аналогично синтезу 1-((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты. 15 мг, желтое твердое вещество, выход: 20%, ЭС-МС (М+Н)⁺: 440,2, ВЭЖХ: 100,00%. ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,83 (с, 1Н), 7,76-7,73 (м, 2Н), 7,42 (д, J = 8,4 Гц, 1Н), 7,19 (с, 1Н), 7,13 (д, J = 9,2 Гц, 1Н), 4,67-4,65 (м, 1Н), 4,32 (с, 2Н), 3,36 (д, J = 7,2 Гц, 2Н), 3,28 (т, J = 7,6 Гц, 2Н), 3,04-3,02 (м, 2Н), 2,59-2,53 (м, 1Н), 2,08-1,87 (м, 6Н), 1,65-1,35 (м, 10Н), 1,19-1,17 (м, 1Н), 0,83 (т, J = 7,6 Гц, 3Н).

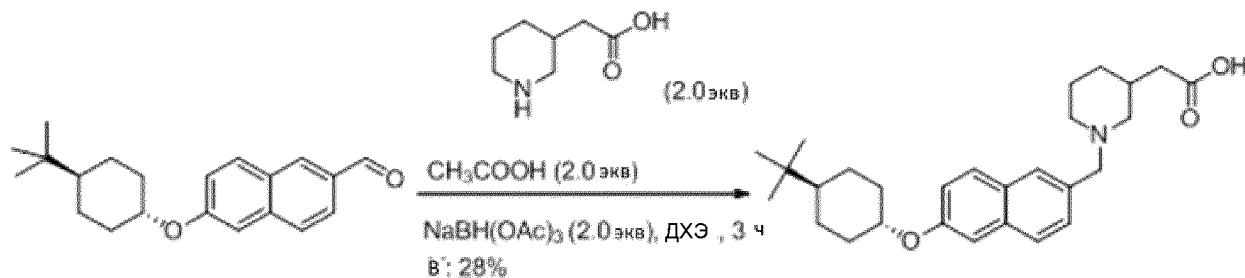
Пример 182: 2-(Пиперидин-3-ил)уксусная кислота



К раствору 2-(пиридин-3-ил)уксусной кислоты (274 мг, 2,0 ммоль, 1,0 экв.) в AcOH (2 мл) добавляли PtO₂ (226 мг, 1,0 ммоль, 0,5 экв.). Смесь перемешивали

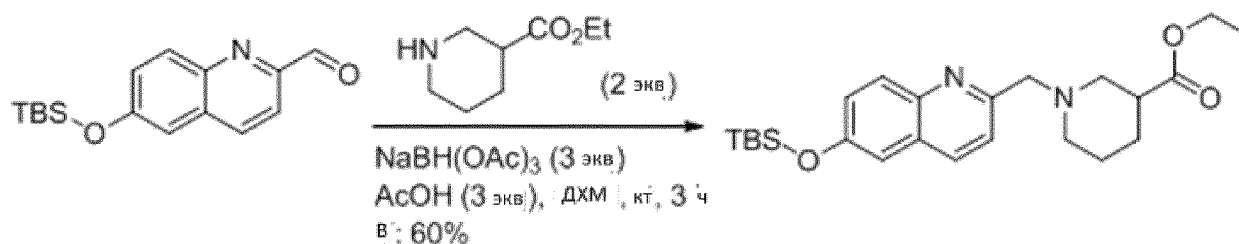
при комнатной температуре в течение 16 ч под H_2 . Катализатор отделяли фильтрованием и фильтрат концентрировали, получая 2-(пиперидин-3-ил)уксусную кислоту в виде светло-желтого твердого вещества (300 мг, выход: 81%). ЭС-МС ($M+H$)⁺: 143,1. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 3,34-3,31 (м, 1H), 2,84-2,77 (м, 1H), 2,64-2,57 (м, 3H), 2,18-2,10 (м, 3H), 1,86-1,83 (м, 2H), 1,71-1,67 (м, 1H), 1,24-1,22 (м, 1H).

Пример 183: 2-(1-((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)уксусная кислота



Получение 2-(1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)уксусной кислоты аналогично синтезу 1-((2-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-6-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты. 30 мг, в виде белого твердого вещества, выход: 28%. ЭС-МС ($M+H$)⁺: 438,1. ВЭЖХ: 100,00%. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 7,82 (с, 1H), 7,77 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,40 (дд, $J = 8,4, 1,6$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,09 (дд, $J = 8,8, 2,4$ Гц, 1H), 4,33 (с, 2H), 4,32-4,25 (м, 1H), 3,51-3,39 (м, 2H), 2,88-2,79 (м, 1H), 2,71-2,65 (м, 1H), 2,29-2,17 (м, 5H), 1,90-1,81 (м, 4H), 1,73-1,63 (м, 1H), 1,39-1,29 (м, 2H), 1,23-1,13 (м, 3H), 1,04-0,98 (м, 1H), 0,83 (с, 9H).

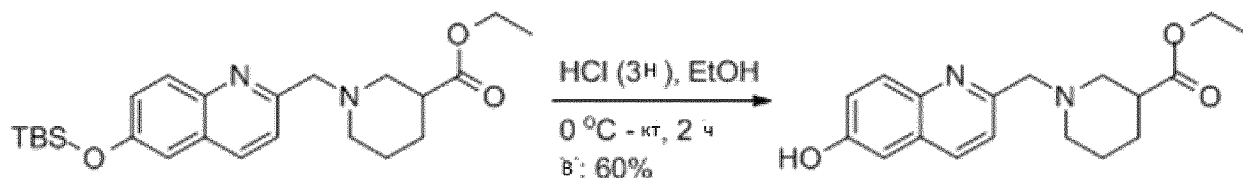
Пример 184: Этил-1-((6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-3-карбоксилат



Получение этил-1-((6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-3-карбоксилата аналогично синтезу этил-1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)-3-метилпиперидин-4-карбоксилата, 270 мг, в виде желтой маслянистой жидкости, выход: 60%, ЭС-МС ($M+H$)⁺: 429,3. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ : 7,97 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,94 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,27 (дд, $J = 9,2, 2,4$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J = 2,8$ Гц, 1H), 4,11 (кв, $J = 7,2$

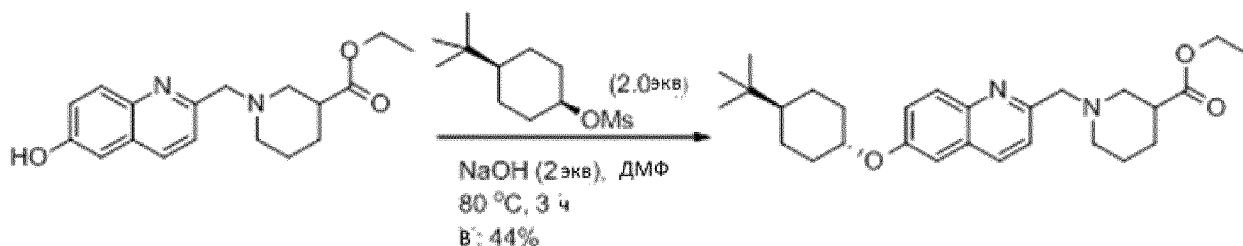
Гц, 2H), 3,83-3,80 (м, 2H), 3,01-3,00 (м, 1H), 2,77-2,64 (м, 2H), 2,43-2,39 (м, 1H), 2,22-2,20 (м, 1H), 1,95-1,92 (м, 1H), 1,74-1,51 (м, 3H), 1,22 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,02 (с, 9H), 0,25 (с, 6H).

Пример 185: Этил-1-((6-гидроксихинолин-2-ил)метил)пиперидин-3-карбоксилат



К раствору этил-1-((6-((трет-бутилдиметилсилил)окси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-3-карбоксилат (240 мг, 0,56 ммоль,) в EtOH (30 мл) добавляли по каплям HCl (3 N, 1 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь нейтрализовали насыщ. NaHCO_3 и органический растворитель удаляли. Затем смесь экстрагировали ДХМ (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), осушали (Na_2SO_4) и концентрировали, получая этил-1-((6-гидроксихинолин-2-ил)метил)пиперидин-3-карбоксилат в виде белого твердого вещества, 120 мг, выход: 60%, ЭС-МС ($M+H$)⁺: 315,2. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,86 (д, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,54 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,29 (дд, $J = 9,2, 2,4$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 4,09 (кв, $J = 6,4$ Гц, 2H), 3,90 (ABq, $J = 21,6, 13,6$ Гц, 2H), 3,12-3,09 (м, 1H), 2,89-2,86 (м, 1H), 2,70-2,68 (м, 1H), 2,49-2,44 (м, 1H), 2,31-2,26 (м, 1H), 1,95-1,92 (м, 1H), 1,75-1,70 (м, 2H), 1,50-1,48 (м, 1H), 1,20 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H).

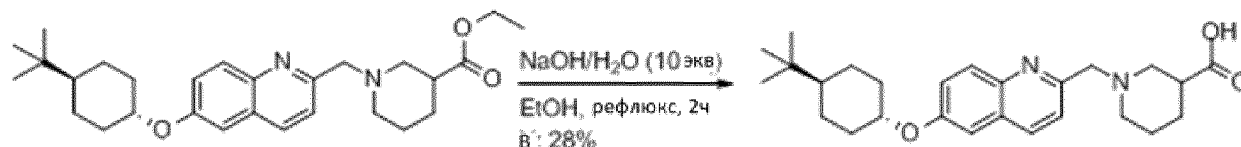
Пример 186: Этил-1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)-хинолин-2-ил)метил)пиперидин-3-карбоксилат



Получение этил-1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-3-карбоксилата аналогично синтезу 2-бром-6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин, 58 мг в виде желтой маслянистой жидкости, выход: 44%. ЭС-МС ($M+H$)⁺: 453,3. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,38-8,35 (м, 1H), 8,15-8,11 (м, 1H), 7,84 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,52-7,48 (м, 1H), 7,18 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 4,77 (с, 2H), 4,36-4,29 (м, 1H), 4,14 (кв, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,71-3,69 (м, 1H), 3,50-3,39

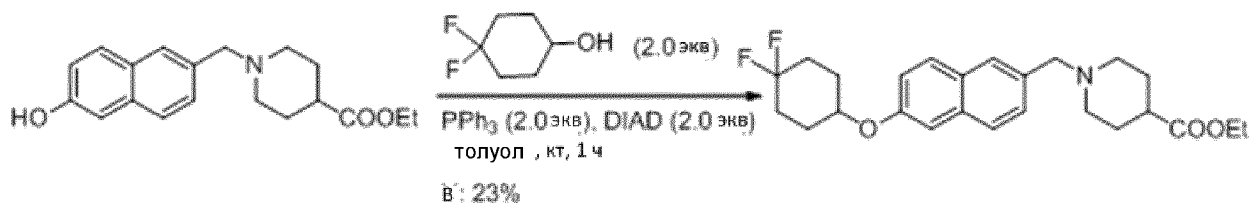
(м, 1H), 3,15-3,06 (м, 3H), 2,29-1,91 (м, 7H), 1,63-1,46 (м, 3H), 1,23 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,17-1,09 (м, 3H), 0,91 (с, 9H).

Пример 187: 1-((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-3-карбоновая кислота



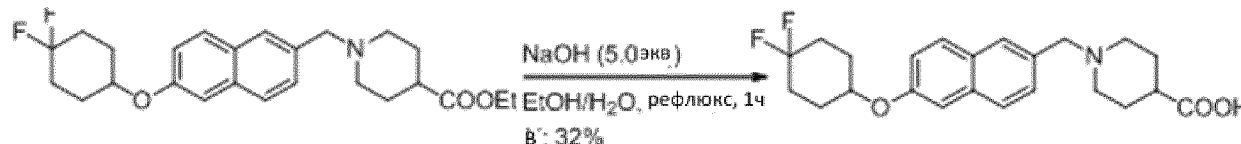
Получение 1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)хинолин-2-ил)-метил)пиперидин-3-карбоновой кислоты аналогично синтезу 1-((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты, 20 мг, в виде желтого твердого вещества, выход: 28%. ЭС-МС ($M+H$)⁺: 425,3, ВЭЖХ: 100,00%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ : 8,15 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,39 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,49 (дд, $J = 9,2, 2,8$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 4,32 (с, 2H), 4,29-4,24 (м, 1H), 3,07-3,05 (м, 2H), 2,63-2,61 (м, 1H), 2,19-2,16 (м, 2H), 1,90-1,71 (м, 6H), 1,38-1,28 (м, 2H), 1,24-1,12 (м, 4H), 1,06-1,00 (м, 1H), 0,82 (с, 9H).

Пример 188: Этил-1-((6-((4,4-дифторциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



Получение этил-1-((6-((4,4-дифторциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоксилата аналогично синтезу этил-1-((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата. 50 мг, в виде белого твердого вещества, выход: 23%. ЭС-МС ($M+H$)⁺: 432,1.

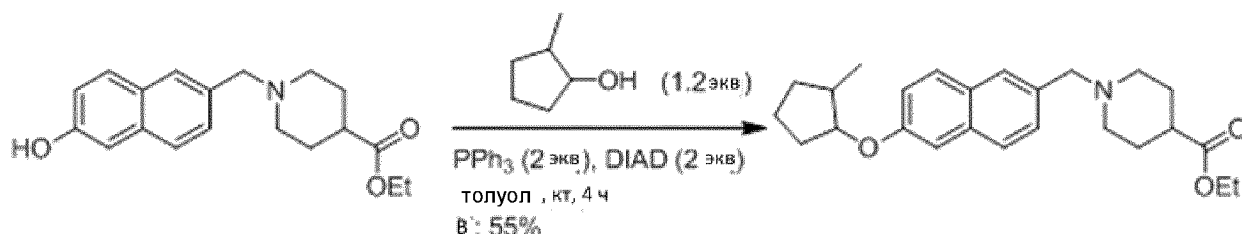
Пример 189: 1-((6-((4,4-Дифторциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



Получение 1-((6-((4,4-дифторциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты аналогично синтезу 1-((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты. 15 мг, в виде белого твердого вещества, выход: 32%. ЭС-МС ($M+H$)⁺: 404,1, ВЭЖХ:

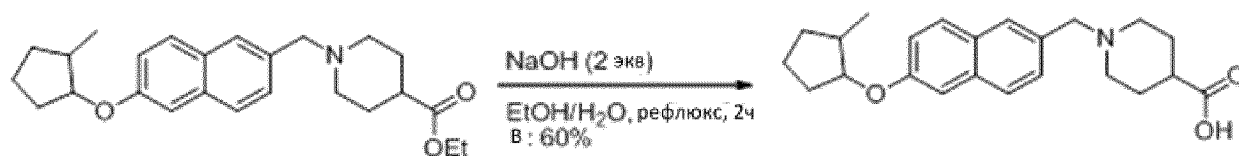
100%. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 7,94 (с, 1H), 7,89 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,86 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,52 (дд, $J = 8,4, 1,6$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,26 (дд, $J = 8,8, 2,4$ Гц, 1H), 4,79-4,76 (м, 1H), 4,43 (с, 2H), 3,49-3,46 (м, 2H), 3,16-3,13 (м, 2H), 2,65-2,60 (м, 1H), 2,20-2,12 (м, 4H), 2,06-1,94 (м, 8H).

Пример 190: Этил-1-((6-((2-метилциклопентил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



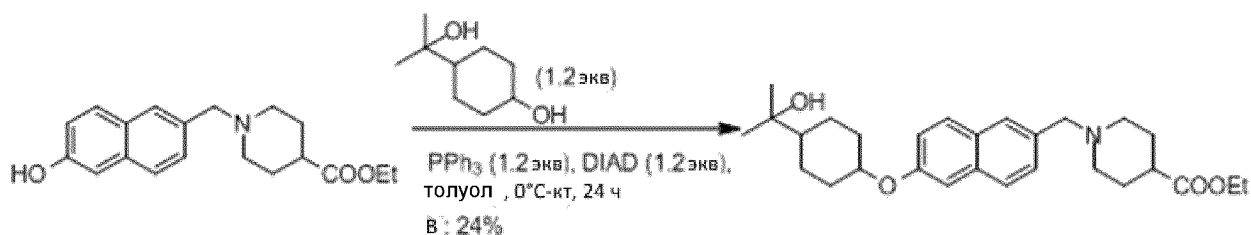
Получение этил-1-((6-((2-метилциклопентил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата аналогично синтезу этил-1-((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата. 220 мг, в виде бесцветной маслянистой жидкости, выход: 55%. ЭС-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 396,2. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,69-7,63 (м, 3H), 7,43-7,41 (м, 1H), 7,13-7,07 (м, 2H), 4,68-4,65 (м, 0,6H), 4,40-4,36 (м, 0,4H), 4,12 (кв, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 2,31-2,24 (м, 1H), 2,15-1,98 (м, 4H), 1,93-1,76 (м, 7H), 1,66-1,57 (м, 2H), 1,29-1,22 (м, 5H), 1,11-1,08 (м, 3H).

Пример 191: 1-((6-((2-Метилциклопентил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



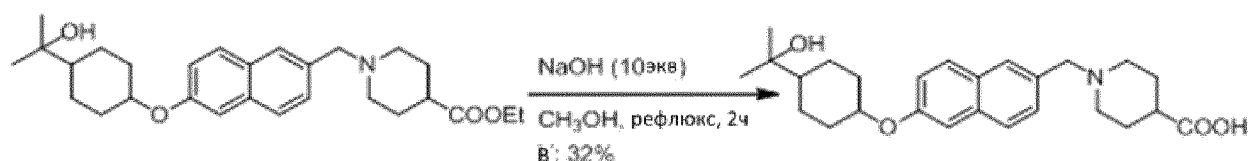
Получение 1-((6-((2-метилциклопентил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты аналогично синтезу 1-((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты. 80 мг, в виде белого твердого вещества, выход: 60%. ЭС-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 368,2, ВЭЖХ: 97,19%. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 7,93 (с, 1H), 7,87 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,23-7,19 (м, 1H), 4,91-4,89 (м, 0,6H), 4,49-4,47 (м, 0,4H), 4,44 (с, 2H), 3,60-3,43 (м, 2H), 3,22-3,05 (м, 2H), 2,86-2,43 (м, 1H), 2,26-1,99 (м, 5H), 1,90-1,58 (м, 5,5H), 1,35-1,30 (м, 0,5H), 1,12 (д, $J = 6,8$ Гц, 3H).

Пример 192: Этил-1-((6-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



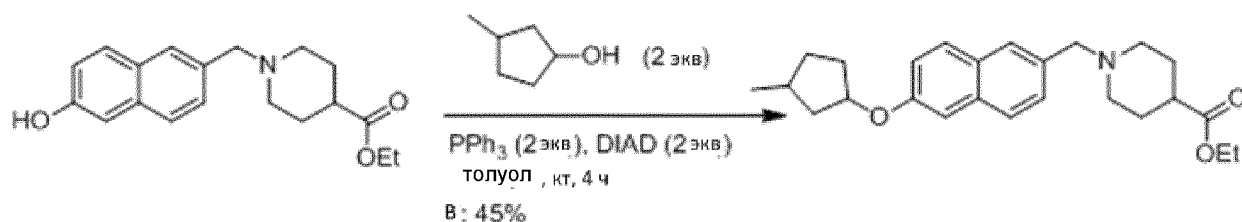
Получение **этил-1-((6-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексил)окси)-нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата** аналогично синтезу **этил-1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)-3-метилпиперидин-4-карбоксилата**. 170 мг, в виде белого твердого вещества, выход: 24%. ЭС-МС (M+N)⁺: 454,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 7,69 (д, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7,65 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,42 (дд, *J* = 8,8 Гц, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,14 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,12 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 4,33-4,24 (м, 1H), 4,12 (кв, *J* = 6,8 Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 2,90-2,88 (м, 2H), 2,32-2,28 (м, 3H), 2,08-1,96 (м, 4H), 1,86-1,76 (м, 5H), 1,49-1,29 (м, 3H), 1,27-1,22 (м, 4H), 1,20 (с, 6H).

Пример 193: 1-((6-((4-(2-Гидроксипропан-2-ил)циклогексил)окси)-нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



Получение **1-((6-((4-(2-гидроксипропан-2-ил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты** аналогично синтезу **1-((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты**, 40 мг, в виде белого твердого вещества, выход: 32%. ЭС-МС (M+N)⁺: 426,2, ВЭЖХ: 98,86%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 7,77 (с, 1H), 7,73 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,69 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,37 (дд, *J* = 8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,18 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,07 (дд, *J* = 8,8, 2,0 Гц, 1H), 4,31-4,28 (м, 1H), 4,17 (с, 2H), 3,26-3,23 (м, 1H), 2,85-2,82 (м, 2H), 2,25-2,17 (м, 3H), 1,93-1,79 (м, 6H), 1,33-1,21 (м, 6H), 1,18 (с, 6H).

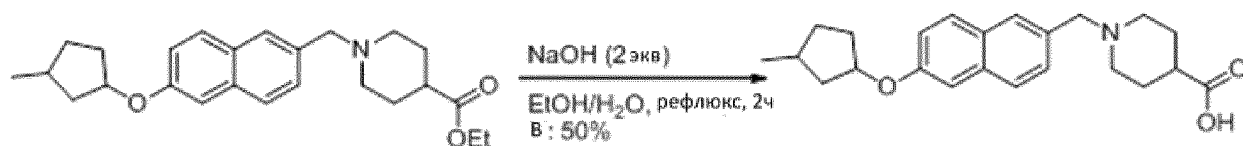
Пример 194: Этил-1-((6-((3-метилциклопентил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



Получение **этил-1-((6-((3-метилциклопентил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата** аналогично синтезу **этил-1-((6-((транс-4-(трет-**

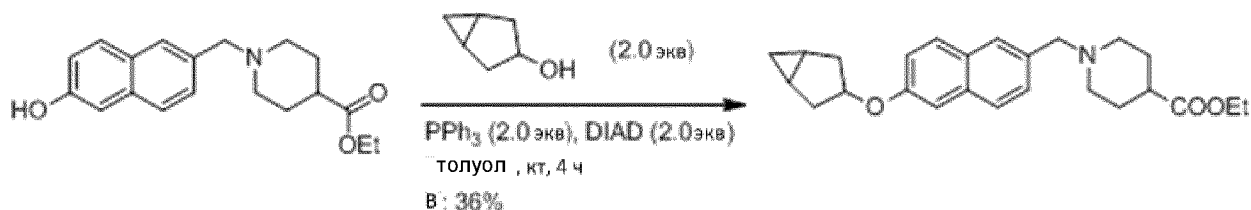
бутил)циклогексил)окси)нафтаден-2-ил)метил)-3-метилпиперидин-4-карбоксилата. 180 мг, в виде желтой маслянистой жидкости, выход: 45%. ЭС-МС (M+H)⁺: 396,2.

Пример 195: 1-((6-((3-Метилциклопентил)окси)нафтаден-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновая кислота



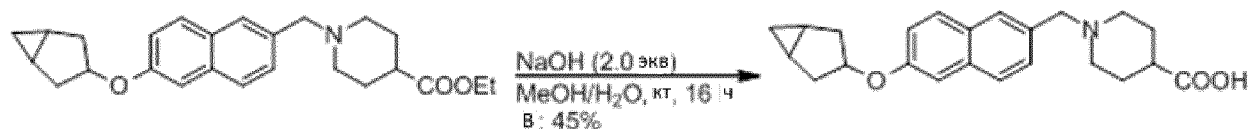
Получение 1-((6-((3-метилциклопентил)окси)нафтаден-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты аналогично синтезу 1-((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты. 60 мг, в виде белого твердого вещества, выход: 50%. ЭС-МС (M+H)⁺: 368,2, ВЭЖХ: 95,36%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,88 (с, 1H), 7,84 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,81 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,49 (дд, J = 8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,21 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,18-7,14 (м, 1H), 4,99-4,97 (м, 1H), 4,29 (с, 2H), 3,39-3,36 (м, 2H), 2,98-2,93 (м, 2H), 2,41-2,37 (м, 1H), 2,30-2,24 (м, 1H), 2,10-1,82 (м, 7H), 1,59-1,53 (м, 1H), 1,45-1,38 (м, 1H), 1,28-1,21 (м, 1H), 1,12-1,06 (м, 3H).

Пример 196: Этил-1-((6-(бицикло[3.1.0]гексан-3-илокси)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



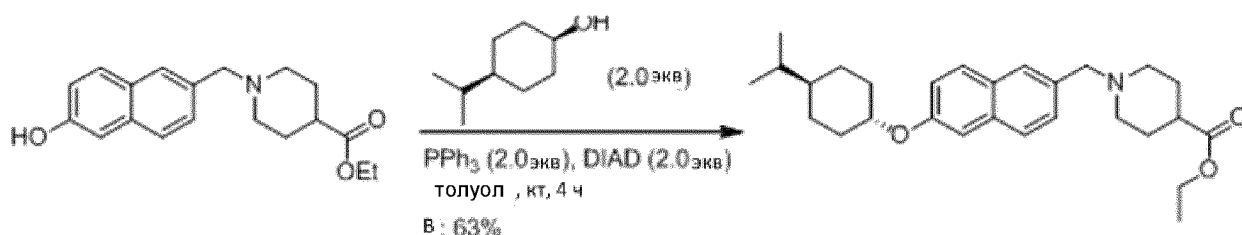
Получение этил-1-((6-(бицикло[3.1.0]гексан-3-илокси)нафтаден-2-ил)метил)-пиперидин-4-карбоксилата аналогично синтезу этил-1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафтаден-2-ил)метил)-3-метилпиперидин-4-карбоксилата. 90 мг, в виде желтой маслянистой жидкости, выход: 36%. ЭС-МС (M+H)⁺: 394,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,68-7,63 (м, 3H), 7,44-7,42 (м, 1H), 7,09-7,07 (м, 2H), 4,58-4,51 (м, 1H), 4,12 (кв, J = 7,2 Гц, 2H), 3,61 (с, 2H), 2,90-2,88 (м, 2H), 2,46-2,41 (м, 2H), 2,32-2,23 (м, 1H), 2,08-2,03 (м, 2H), 2,01-1,95 (м, 2H), 1,89-1,86 (м, 2H), 1,82-1,76 (м, 2H), 1,40-1,38 (м, 2H), 1,24 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 0,51-0,46 (м, 1H), 0,13-0,10 (м, 1H).

Пример 197: 1-((6-(Бицикло[3.1.0]гексан-3-илокси)нафтаден-2-ил)-метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



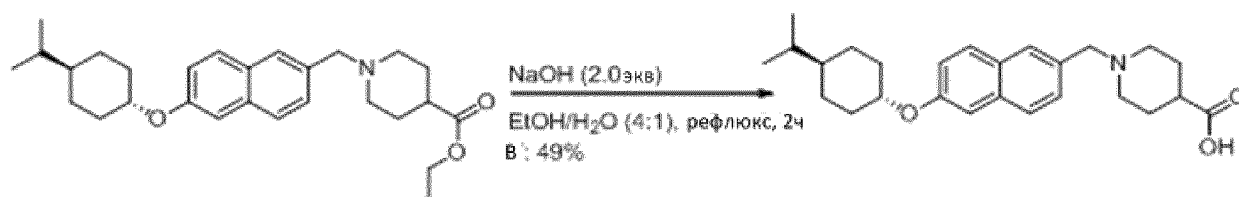
Получение 1-((6-(бицикло[3.1.0]гексан-3-илокси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты аналогично синтезу 1-((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты. 40 мг, в виде белого твердого вещества, выход: 45%. ЭС-МС (M+H)⁺: 366,2. ВЭЖХ: 100,00%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,89 (с, 1H), 7,85 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,48 (дд, J = 8,4 Гц, J = 1,6 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,16 (дд, J = 9,2, 2,0 Гц, 1H), 4,68-4,61 (м, 1H), 4,41 (с, 2H), 3,57-3,41 (м, 2H), 3,19-3,03 (м, 2H), 2,84-2,58 (м, 1H), 2,47-2,42 (м, 2H), 2,32-2,20 (м, 2H), 2,01-1,85 (м, 4H), 1,40-1,39 (м, 2H), 0,51-0,46 (м, 1H), 0,20-0,17 (м, 1H).

Пример 198: Этил-1-((6-((транс-4-изопропилциклогексил)окси)-нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



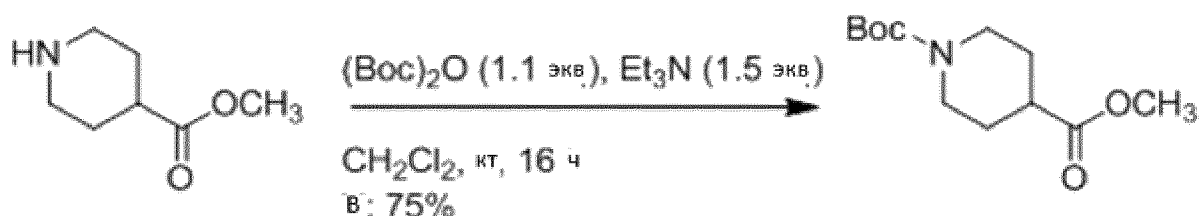
Получение этил-1-((6-((транс-4-изопропилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)-метил)пиперидин-4-карбоксилата аналогично синтезу этил-1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)-3-метилпиперидин-4-карбоксилата. 275 мг, в виде желтой маслянистой жидкости, выход: 63%. ЭС-МС (M+H)⁺: 438,3.

Пример 199: 1-((6-((транс-4-Изопропилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



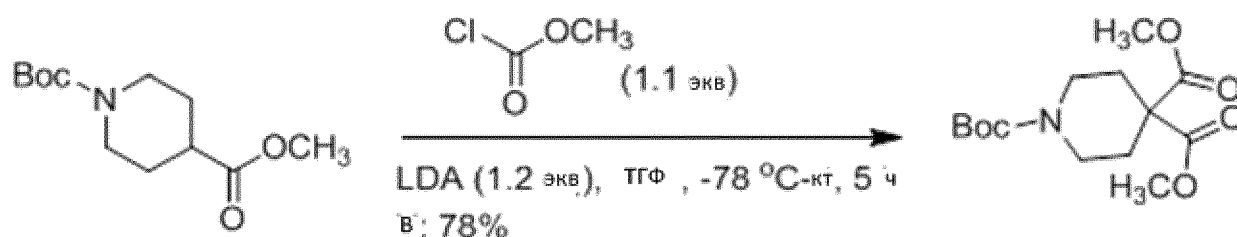
Получение 1-((6-((транс-4-изопропилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)-метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты аналогично синтезу 1-((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты. 60 мг, в виде желтого твердого вещества, выход: 49%. ЭС-МС (M+H-56)⁺: 410,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,98 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,87 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,83 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,20 (дд, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 4,42-4,39 (м, 3H), 3,45-3,42 (м, 2H), 3,00-2,98 (м, 2H), 2,51-2,46 (м, 1H), 2,26-1,64 (м, 8H), 1,53-1,06 (м, 6H), 0,88 (д, J = 6,8 Гц, 6H).

Пример 200: 1-трет-Бутил-4-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат

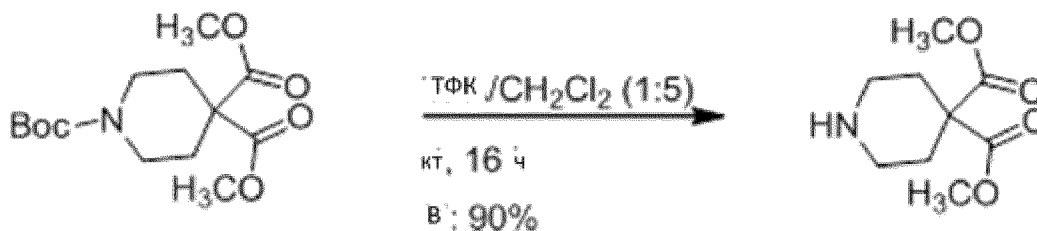


К раствору метилпиперидин-4-карбоксилата (3,0 г, 21,0 ммоль, 1,0 экв.) в CH_2Cl_2 (70 мл) добавляли Et_3N (3,18 г, 31,5 ммоль, 1,5 экв.) и $(\text{Boc})_2\text{O}$ (5,04 г, 23,1 ммоль, 1,1 экв.). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После концентрирования, остаток очищали на колонке силикагеля ($\text{PE}:\text{EA} = 3:1$), получая 1-трет-бутил-4-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилат в виде бесцветного смолистого вещества (3,8 г, выход: 75%). ЭС-МС $(\text{M}+\text{H})^+$: 244,1. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 4,03–4,00 (м, 2H), 3,67 (с, 3H), 2,86–2,79 (м, 2H), 2,48–2,42 (м, 1H), 1,89–1,85 (м, 2H), 1,67–1,57 (м, 2H), 1,45 (с, 9H).

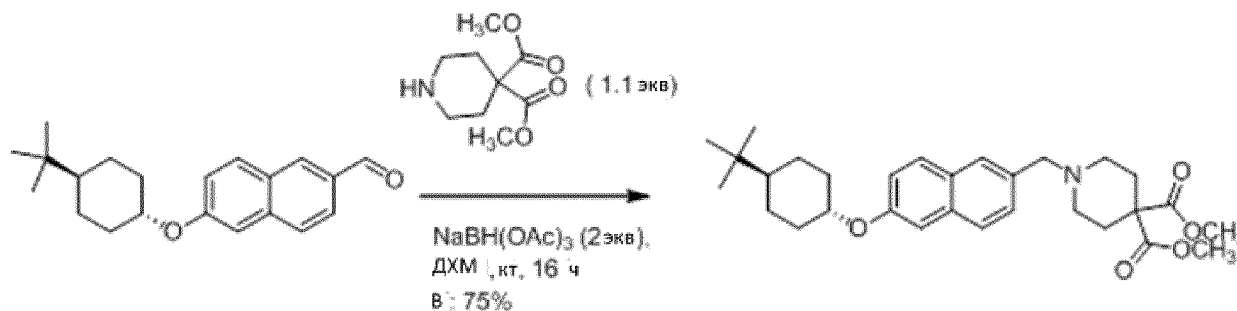
Пример 201: 1-трет-Бутил-4,4-диметилпиперидин-1,4,4-трикарбоксилат



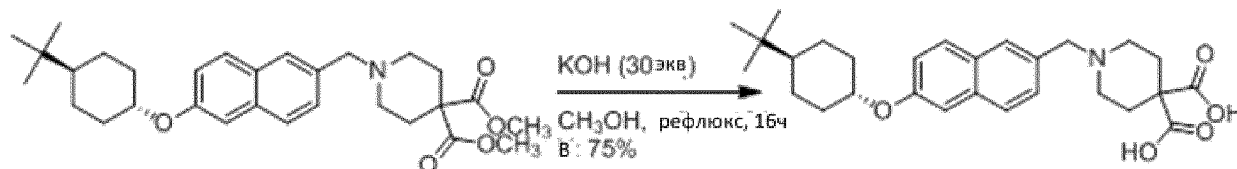
К раствору 1-трет-бутил-4-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (1,3 г, 5,35 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ТГФ (35 мл) добавляли по каплям LDA (2N, 3,25 мл, 6,42 ммоль, 1,2 экв.) при -78°C под N_2 . Затем смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Затем к этой смеси добавляли по каплям метилхлорформиат (0,55 г, 5,89 ммоль, 1,1 экв.). Полученную смесь медленно подогревали до комнатной температуры в течение 4 ч. К этой смеси добавляли насыщенный раствор NH_4Cl , экстрагировали EtOAc (75 мл $\times$ 2), промывали рассолом (20 мл), осушали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*, получая 1-трет-бутил-4,4-диметилпиперидин-1,4,4-трикарбоксилат в виде желтой маслянистой жидкости (1,25 г, выход: 78%).

Пример 202: Диметилпиперидин-4,4-дикарбоксилат

К раствору диметилпиперидин-4,4-дикарбоксилата (1,2 г, 3,98 ммоль, 1,0 экв.) в CH_2Cl_2 (30,0 мл) осторожно добавляли ТФК (6,0 мл) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель удаляли, получая сырой продукт диметилпиперидин-4,4-дикарбоксилат в виде желтой маслянистой жидкости (0,72 г, выход: 90%), которую непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭС-МС $(\text{M}+\text{H})^+$: 202,2. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 3,74 (с, 6H), 2,86-2,83 (м, 2H), 2,08-2,04 (м, 4H), 1,26-1,19 (м, 2H).

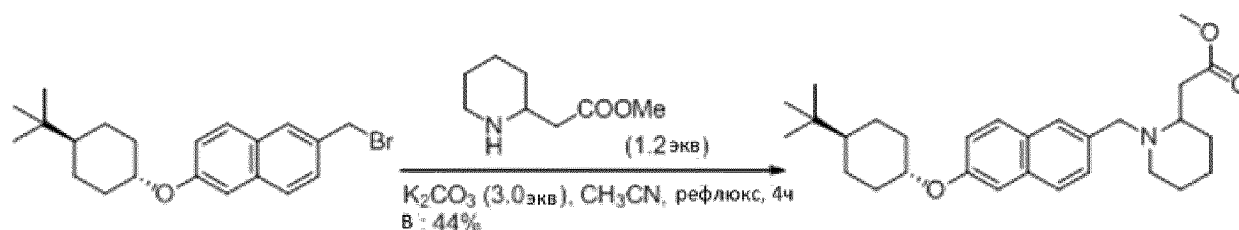
Пример 203: Диметил-1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)-нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4,4-дикарбоксилат

Получение диметил-1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4,4-дикарбоксилата аналогично синтезу этил-1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)-3-метилпиперидин-4-карбоксилата. 180 мг, в виде желтого твердого вещества, выход: 75%. ЭС-МС $(\text{M}+\text{H})^+$: 496,3. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,68 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,41 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,14-7,10 (м, 2H), 4,28-4,23 (м, 1H), 3,73 (с, 6H), 3,57 (с, 2H), 2,48-2,45 (м, 3H), 2,29-2,26 (м, 2H), 2,17-2,14 (м, 3H), 1,91-1,87 (м, 4H), 1,47-1,39 (м, 2H), 1,19-1,09 (м, 3H), 0,89 (с, 9H).

Пример 204: 1-((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4,4-дикарбоновая кислота

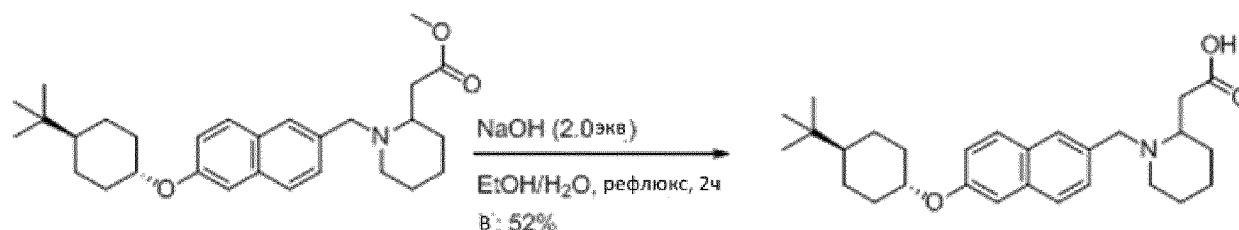
Получение 1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)-метил)пиперидин-4,4-дикарбоновой кислоты аналогично синтезу 1-((6-((цис-4-фенилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты. 120 мг, в виде белого твердого вещества, выход: 75%. ЭС-МС ($M+H$)⁺: 468,3, ВЭЖХ: 99,33%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ : 7,82-7,77 (м, 3H), 7,51-7,48 (м, 1H), 7,36 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,14 (дд, $J = 8,4, 1,6$ Гц, 1H), 4,39-4,36 (м, 1H), 3,94 (с, 2H), 3,11-2,79 (м, 4H), 2,22-2,18 (м, 2H), 2,02-2,00 (м, 4H), 1,83-1,80 (м, 2H), 1,36-1,07 (м, 5H), 0,88 (с, 9H).

Пример 205: Метил-2-(1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)-нафтален-2-ил)метил)пиперидин-2-ил)ацетат



Получение метил-2-(1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-2-ил)ацетат аналогично синтезу метил-2-(((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)(метил)амино)-2-метилпропаноата. 100 мг, в виде белого твердого вещества, выход: 44%. ЭС-МС ($M+H$)⁺: 452,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ : 7,71 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,42 (дд, $J = 8,4, 1,2$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,09 (дд, $J = 8,8, 2,4$ Гц, 1H), 4,60 (с, 1H), 4,36-4,31 (м, 1H), 4,01-3,98 (м, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,51-3,48 (м, 1H), 2,97-2,95 (м, 1H), 2,91-2,86 (м, 1H), 2,77-2,71 (м, 1H), 2,55-2,50 (м, 1H), 2,29-2,22 (м, 3H), 1,93-1,90 (м, 2H), 1,79-1,66 (м, 2H), 1,56-1,49 (м, 3H), 1,43-1,37 (м, 2H), 1,32-1,22 (м, 2H), 1,17-1,13 (м, 1H), 0,93 (с, 9H).

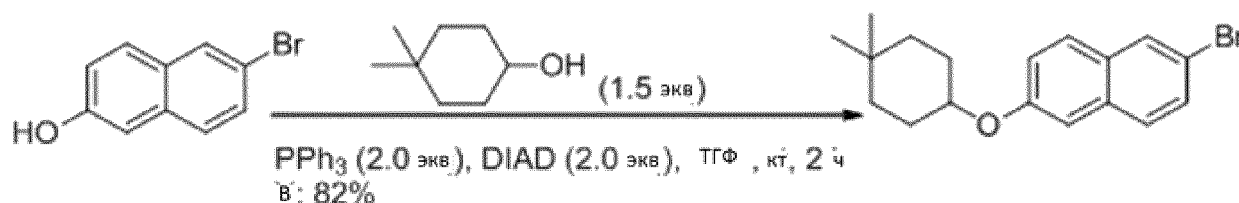
Пример 206: 2-(1-((6-((транс-4-(трет-Бутил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-2-ил)уксусн кислота



Получение 2-(1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-2-ил)уксусной кислоты аналогично синтезу 2-(((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)(метил)амино)-2-метилпропановой кислоты. 36 мг, в виде белого твердого вещества, выход: 52%. ЭС-МС

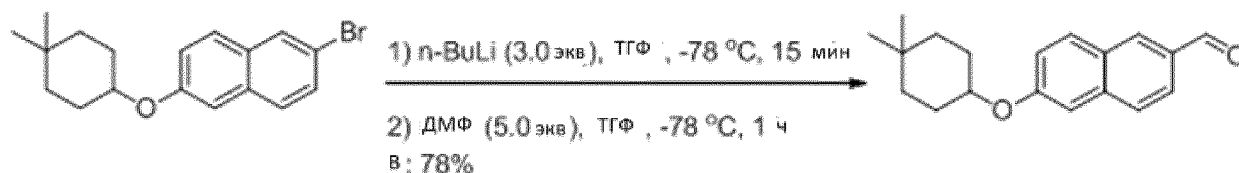
(M+H)⁺: 438,3, ВЭЖХ: 100,00%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,80 (с, 1H), 7,73 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,69 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,16 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,06 (дд, J = 9,2, 2,4 Гц, 1H), 4,61-4,58 (м, 1H), 4,25-4,21 (м, 2H), 3,60-3,57 (м, 1H), 3,15-3,13 (м, 1H), 2,85-2,97 (м, 3H), 2,17-2,12 (м, 2H), 1,98-1,92 (м, 1H), 1,79-1,71 (м, 5H), 1,53-1,50 (м, 1H), 1,31-1,28 (м, 2H), 1,20-1,11 (м, 3H), 1,05-0,96 (м, 1H), 0,80 (с, 9H).

Пример 207: 2-Бром-6-((4,4-диметилциклогексил)окси)нафталин



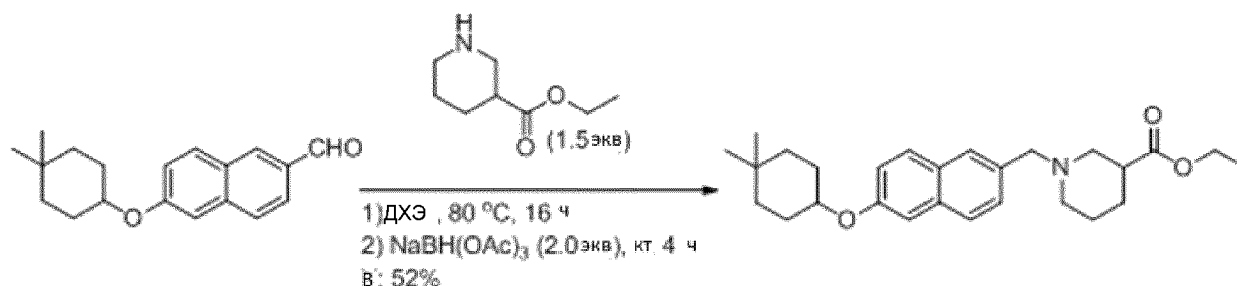
Получение 2-бром-6-((4,4-диметилциклогексил)окси)нафталина аналогично синтезу 2-бром-6-((цис-4-этилциклогексил)окси)нафталина. 6,27 г, в виде белого твердого вещества, выход: 82%. ЭС-МС (M+H)⁺: 333,1. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,93 (с, 1H), 7,69 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,47 (дд, J = 8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,22 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,15 (дд, J = 8,8, 2,0 Гц, 1H), 4,48-4,44 (м, 1H), 1,98-1,91 (м, 2H), 1,78-1,69 (м, 2H), 1,59-1,53 (м, 2H), 1,39-1,32 (м, 2H), 1,00 (с, 3H), 0,99 (с, 3H).

Пример 208: 6-((4,4-Диметилциклогексил)окси)-2-нафталальдегид



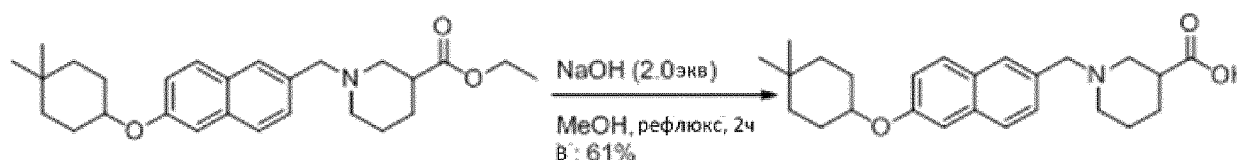
Получение 6-((4,4-диметилциклогексил)окси)-2-нафталальдегида аналогично синтезу 2-(транс-4-трет-Бутилциклогексилокси)хинолин-6-карбальдегида. 2,7 г, в виде желтого твердого вещества, выход: 78%. ЭС-МС (M+H)⁺: 283,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 10,08 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,91-7,87 (м, 2H), 7,76 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,22 (дд, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,18 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 4,48-4,42 (м, 1H), 1,99-1,92 (м, 2H), 1,81-1,72 (м, 2H), 1,59-1,54 (м, 2H), 1,37-1,30 (м, 2H), 1,00 (с, 3H), 0,98 (с, 3H).

Пример 209: Этил-1-((6-((4,4-диметилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-3-карбоксилат



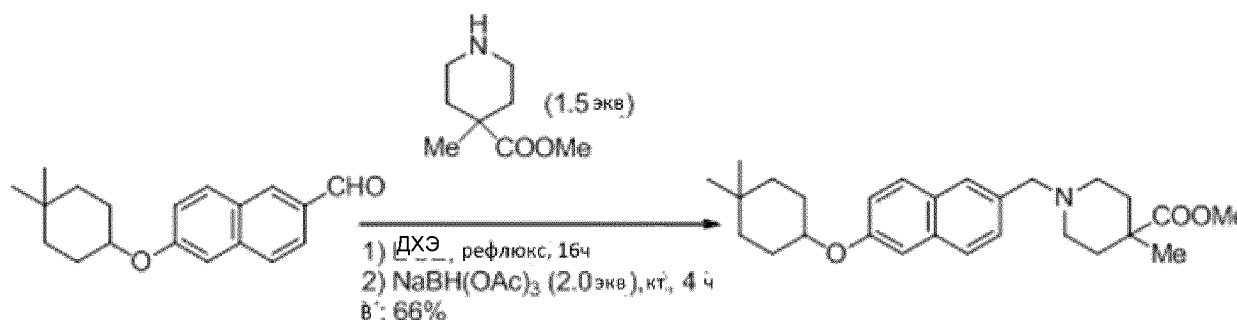
Получение этил-1-((6-((4,4-диметилциклогексил)окси)нафтаден-2-ил)метил)-пиперидин-3-карбоксилата аналогично синтезу этил-1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафтаден-2-ил)метил)-3-метилпиперидин-4-карбоксилата. 140 мг, в виде белого твердого вещества, выход: 52%. ЭС-МС (M+H)⁺: 424,3.

Пример 210: 1-((6-((4,4-Диметилциклогексил)окси)нафтаден-2-ил)метил)пиперидин-3-карбоновая кислота



Получение 1-((6-((4,4-диметилциклогексил)окси)нафтаден-2-ил)метил)-пиперидин-3-карбоновой кислоты аналогично синтезу 2-(((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафтаден-2-ил)метил)(метил)амино)-2-метилпропановой кислоты. 80 мг, в виде белого твердого вещества, выход: 61%. ЭС-МС (M+H)⁺: 396,2, ВЭЖХ: 100,00%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,82 (с, 1H), 7,75 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,40 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,18 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,10 (дд, J = 8,8, 2,0 Гц, 1H), 4,41-4,35 (м, 3H), 3,59-3,38 (м, 2H), 2,96-2,73 (м, 3H), 2,10-2,06 (м, 1H), 1,90-1,58 (м, 7H), 1,47-1,41 (м, 2H), 1,29-1,21 (м, 2H), 0,88 (с, 3H), 0,87 (с, 3H).

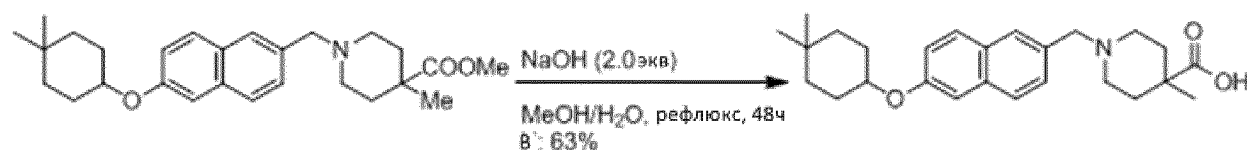
Пример 211: Метил-1-((6-((4,4-диметилциклогексил)окси)нафтаден-2-ил)метил)-4-метилпиперидин-4-карбоксилат



Получение метил-1-((6-((4,4-диметилциклогексил)окси)нафтаден-2-ил)-метил)-4-метилпиперидин-4-карбоксилата аналогично синтезу этил-1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафтаден-2-ил)метил)-3-метилпиперидин-4-

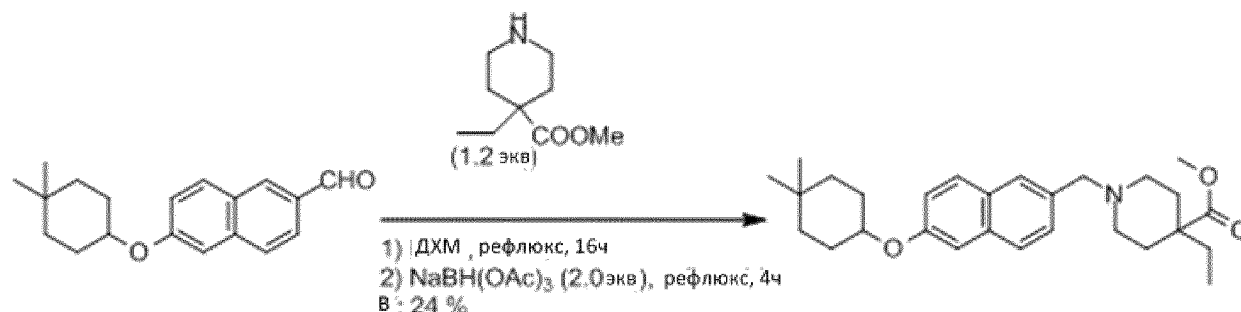
карбоксилата. 187 мг, в виде белого твердого вещества, выход: 66%. ЭС-МС (M+H)⁺: 424,2.

Пример 212: 1-((6-((4,4-Диметилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)-4-метилпиперидин-4-карбоновая кислота



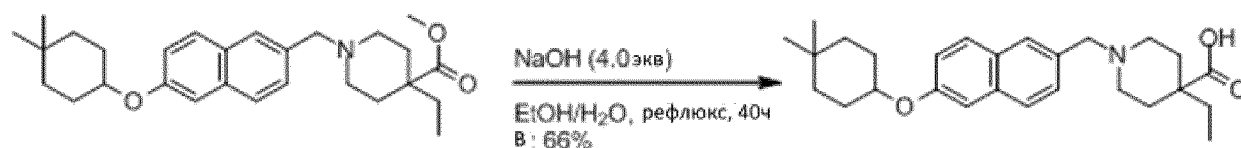
Получение 1-((6-((4,4-диметилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)-4-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты аналогично синтезу 2-(((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)(метил)амино)-2-метилпропановой кислоты. 90 мг, в виде белого твердого вещества, выход: 63%. ЭС-МС (M+H)⁺: 410,2, ВЭЖХ: 100,00%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,80 (с, 1H), 7,74-7,69 (м, 2H), 7,38 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,16 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,09 (дд, J = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 4,41-4,36 (м, 1H), 4,29 (с, 2H), 3,37-3,27 (м, 2H), 3,13-2,91 (м, 2H), 2,25-2,04 (м, 2H), 1,85-1,81 (м, 2H), 1,66-1,55 (м, 2H), 1,47-1,41 (м, 3H), 1,27-1,21 (м, 3H), 1,14 (с, 3H), 0,88 (с, 3H), 0,87 (с, 3H).

Пример 213: Метил-1-((6-((4,4-диметилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)-4-этилпиперидин-4-карбоксилат



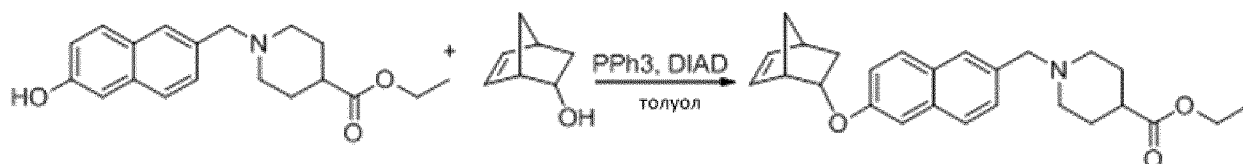
Получение метил-1-((6-((4,4-диметилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)-метил)-4-этилпиперидин-4-карбоксилата аналогично синтезу этил-1-((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)-3-метилпиперидин-4-карбоксилата. 50 мг, в виде белого твердого вещества, выход: 24%. ЭС-МС (M+H)⁺: 438,3.

Пример 214: 1-((6-((4,4-Диметилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)-4-этилпиперидин-4-карбоновая кислота



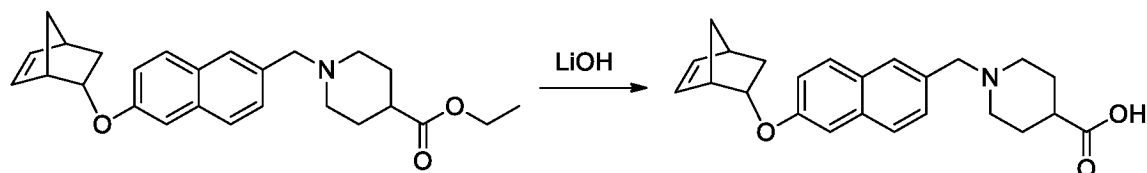
Получение 1-(((6-((4,4-диметилциклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)-4-этилпиперидин-4-карбоновой кислоты аналогично синтезу 2-(((6-((транс-4-(трет-бутил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)(метил)амино)-2-метилпропановой кислоты. 31 мг, в виде белого твердого вещества, выход: 66%. ЭС-МС (M+H)⁺: 424,3, ВЭЖХ: 100,00%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,80 (с, 1H), 7,74 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,71 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,10 (дд, J = 9,2, 2,4 Гц, 1H), 4,42-4,36 (м, 1H), 4,31 (с, 2H), 3,36-3,33 (м, 2H), 3,01-2,98 (м, 2H), 2,25-2,22 (м, 2H), 1,88-1,81 (м, 2H), 1,68-1,43 (м, 8H), 1,29-1,18 (м, 2H), 0,90 (с, 3H), 0,89 (с, 3H), 0,78 (т, J = 7,2 Гц, 3H).

Пример 215: 1-[6-(Бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-илокси)нафтален-2-илметил]пиперидин-4-карбоновой кислоты этиловый сложный эфир



Добавляли трифенилфосфин к раствору 1-(6-гидрокси-нафтален-2-илметил)пиперидин-4-карбоновой кислоты этилового сложного эфира (0,4319 г, 0,001378 моль) и бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ола (0,243 г, 0,00220 моль) в толуоле (0,881 мл, 0,00827 моль) и смесь перемешивали в течение нескольких минут. Затем добавляли по каплям диизопропилазодикарбоксилат (0,434 мл, 0,00220 моль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 часов. Реакционную смесь затем разбавляли в этилацетате и промывали водой, затем рассолом. Органическую фазу осушали над MgSO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали флеш-хроматографией (0-40% EtOAc в гептанах), получая названное в заголовке соединение с выходом 8%. ЭС-МС (M+H)⁺: 406,2.

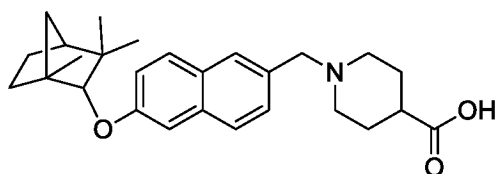
Пример 216: 1-[6-(Бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-илокси)нафтален-2-илметил]пиперидин-4-карбоновая кислота



Добавляли 2 М раствор гидроксида лития моногидрата в воде (0,5 мл, 1 ммоль) к раствору 1-[6-(бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-илокси)нафтален-2-илметил]пиперидин-4-карбоновой кислоты этилового сложного эфира (0,047 г, 0,12 ммоль) в ТГФ и метаноле (1,00 мл, 24,7 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 2 часов. Смесь затем концентрировали досуха при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в метиленхлориде и промывали 1 М HCl в воде (3 мл, 3 ммоль). Слои разделяли и органическую фазу концентрировали досуха и очищали препаративной ВЭЖХ, получая желательный продукт в виде ТФК-соли. ЭС-МС ($M+H^+$): 378,3 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm 1,18-1,37 (м, 1H), 1,53-1,60 (м, 1H), 1,64-1,70 (м, 1H), 1,79-1,96 (м, 4H), 2,21-2,31 (м, 2H), 2,60-2,69 (м, 1H), 2,92-2,97 (м, 1H), 3,05-3,12 (м, 2H), 3,56-3,64 (м, 2H), 4,44-4,50 (м, 3H), 6,12-6,16 (м, 1H), 6,36-6,41 (м, 1H), 7,20-7,25 (м, 1H), 7,26-7,29 (м, 1H), 7,49-7,54 (м, 1H), 7,83-7,87 (м, 1H), 7,88-7,92 (м, 1H), 7,93-7,96 (м, 1H).

Пример 217: 1-[6-(1,3,3-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-илокси)нафтален-2-илметил]пиперидин-4-карбоновая кислота



1-[6-(1,3,3-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-илокси)нафтален-2-илметил]-пиперидин-4-карбоновую кислоту синтезировали аналогично 1-[6-(бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-илокси)нафтален-2-илметил]пиперидин-4-карбоновой кислоте с использованием 1-(6-гидроксинафтален-2-илметил)пиперидин-4-карбоновой кислоты этилового сложного эфира (0,4510 г, 0,001439 моль). ЭС-МС ($M+H^+$): 422,4. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm 0,95 (с, 3H), 1,06 (с, 3H), 1,13 (с, 3H), 1,21-1,34 (м, 2H), 1,66-1,75 (м, 1H), 1,78-1,92 (м, 5H), 2,01-2,10 (м, 1H), 2,21-2,30 (м, 2H), 2,59-2,69 (м, 1H), 3,04-3,15 (м, 2H), 3,56-3,63 (м, 2H), 4,28-4,32 (м, 1H), 4,44 (с, 2H), 5,50 (с, 1H), 7,16-7,21 (м, 1H), 7,23-7,26 (м, 1H), 7,48-7,53 (м, 1H), 7,81-7,86 (м, 1H), 7,87-7,91 (м, 1H), 7,92-7,94 (м, 1H).

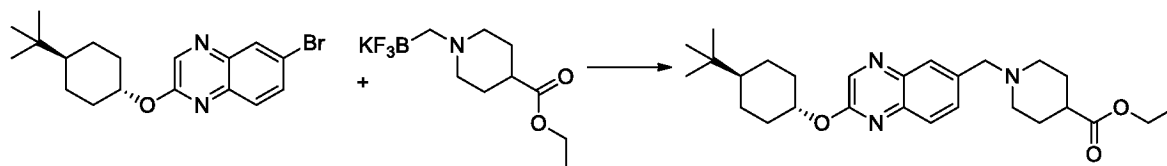
Пример 218: 6-Бром-2-(4-трет-бутилциклогексилокси)хиноксалин



Добавляли трифенилфосфин (0,6988 г, 0,002664 моль) к раствору 6-бром-хиноксалин-2-ола (0,4283 г, 0,001903 моль) и (1s,4s)-4-(трет-бутил)циклогексанола (0,4164 г, 0,002664 моль) в тетрагидрофуране (20 мл, 0,2 моль). Смесь охлаждали на бане со льдом/водой и медленно добавляли диизопропилазодикарбоксилат

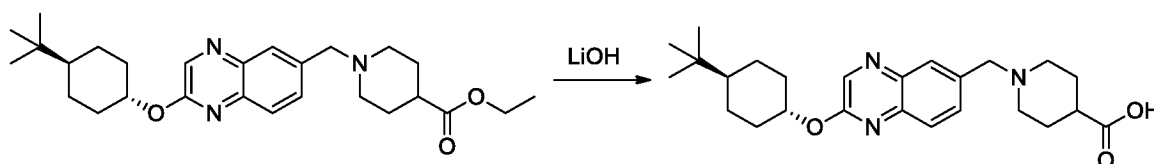
(0,5246 мл, 0,002664 моль). Смесь перемешивали в течение 96 часов, позволяя ей нагреться до комнатной температуры. Реакционную смесь затем разбавляли этилацетатом и промывали водой, затем рассолом. Органический слой осушали над MgSO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали флеш-хроматографией (колонка 24 г SiO_2 ; элюент 0-20% этилацетата в гептане), получая названное в заголовке соединение. ЭС-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 365.

Пример 219: 1-[2-(4-трет-Бутилциклогексилокси)хиноксалин-6-илметил]пиперидин-4-карбоновой кислоты этиловый сложный эфир



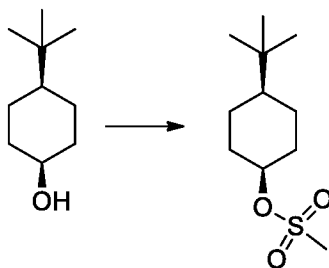
6-Бром-2-(4-трет-бутилциклогексилокси)-хиноксалин (0,2879 г, 0,0007925 моль), натрия ((4-(этоксикарбонил)пиперидин-1-ил)метил)трифторборат (0,4392 г, 0,001585 моль), ацетат палладия (0,01068 г, 4,755E-5 моль), 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил (0,06800 г, 0,0001426 моль) и карбонат цезия (0,7746 г, 0,002377 моль) добавляли в закрытый крышечкой флакон на 40 мл со стержнем магнитной мешалки. Флакон дегазировали и продували аргоном. Добавляли тетрагидрофуран (7,713 мл, 0,09510 моль) и воду (1,142 мл, 0,06340 моль) и реакционную смесь дегазировали, продували аргоном, и затем перемешивали при 60 °C в течение 24 часов. Добавляли еще 1 экв. натрия ((4-(этоксикарбонил)пиперидин-1-ил)метил)-трифторбората; 0,03 экв. ацетата палладия; 0,09 экв. 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенила и 1,5 экв. карбоната цезия. Смесь дегазировали, продували аргоном и нагревали при 60 °C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и промывали водой, затем рассолом. Слои разделяли и органический слой осушали над MgSO_4 , фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали флеш-хроматографией (колонка 24 г SiO_2 ; 0-10% MeOH в метиленхлориде), получая названное в заголовке соединение. ЭС-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 454,1.

Пример 220: 1-[2-(4-трет-Бутилциклогексилокси)хиноксалин-6-илметил]пиперидин-4-карбоновая кислота



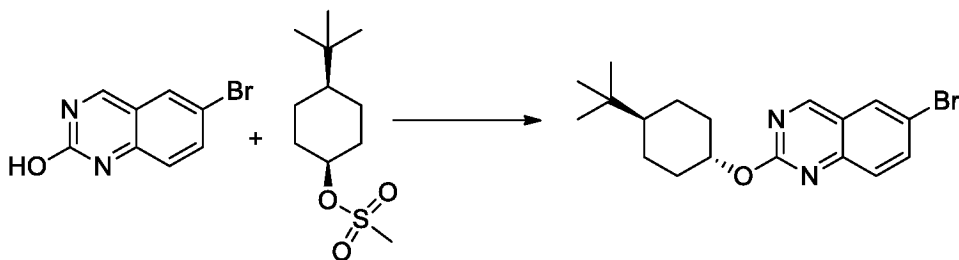
К раствору 1-[2-(4-трет-бутилциклогексилокси)хиноксалин-6-илметил]-пиперидин-4-карбоновой кислоты этилового сложного эфира (0,2255 г, 0,4971 ммоль) в тетрагидрофуране (6,00 мл, 74,0 ммоль) и метаноле (2,00 мл, 49,4 ммоль) добавляли 2,00 мл 2 М раствора гидроксида лития моногидрата в воде (4,00 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи. Смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли в метиленхлориде и промывали 1N HCl. Слои разделяли и органический слой концентрировали досуха при пониженном давлении. Сырой продукт растворяли в ДМСО и очищали препаративной ВЭЖХ, получая названное в заголовке соединение в виде ТФК-соли. ЭС-МС ($M+H^+$): 426,34. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm 0,95 (с, 9H), 1,12-1,23 (м, 1H), 1,24-1,37 (м, 2H), 1,47-1,61 (м, 2H), 1,80-2,01 (м, 3H), 2,22-2,38 (м, 4H), 3,08-3,20 (м, 2H), 3,58-3,66 (м, 1H), 4,54 (шир.с, 2H), 5,15-5,25 (м, 1H), 7,82 (дд, $J = 8,66, 2,13$ Гц, 1H), 7,96 (д, $J = 8,53$ Гц, 1H), 8,16 (д, $J = 2,01$ Гц, 1H), 8,48 (с, 1H).

Пример 221: Метансульфоновой кислоты 4-трет-бутилциклогексильный сложный эфир



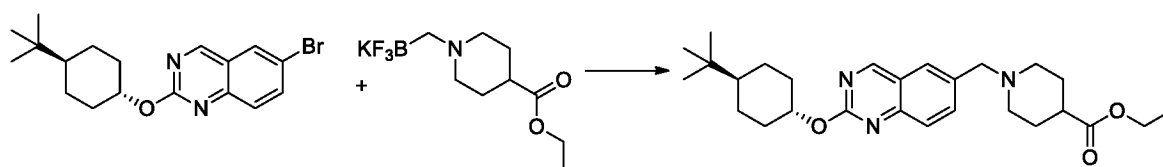
Метансульфонилхлорид (2,840 мл, 36,70 ммоль) добавляли по каплям к раствору (1s,4s)-4-(трет-бутил)циклогексанола (5,120 г, 32,76 ммоль) и триэтиламина (5,115 мл, 36,70 ммоль) в метиленхлориде (42,00 мл, 655,3 ммоль) при 0 °С. Отмечали образование белого осадка. Раствор перемешивали в течение ночи, позволяя ему нагреться до комнатной температуры. Полученную суспензию промывали последовательно лимонной кислотой (5% в воде), водным раствором бикарбоната натрия и затем водой. Органический слой осушали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая требуемое соединение в виде белого твердого вещества.

Пример 222: 6-Бром-2-(4-трет-бутилциклогексилокси)хиназолин



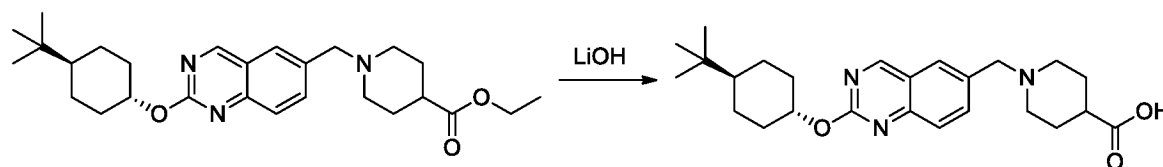
Карбонат цезия (3,1308 г, 9,6089 ммоль) добавляли к смеси 6-бромхиназолин-2-ола (1,0812 г, 4,8044 ммоль) в трет-бутиловом спирте (15 мл, 160 ммоль), толуоле (25 мл, 230 ммоль) и 2-бутаноне (10 мл, 100 ммоль). Смесь нагревали при 110 °С в течение 1 часа в запаянной пробирке, затем охлаждали до комнатной температуры и добавляли метансульфоновой кислоты 4-трет-бутилциклогексильный сложный эфир (2,2519 г, 9,6089 ммоль). Реакцию затем нагревали при 110 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, адсорбировали на силикагеле и очищали флеш-хроматографией (колонка 80 г SiO₂; элюент 0-40% EtOAc в гептане), получая названное в заголовке соединение с выходом 20%. ЭС-МС (M+H⁺): 365,1.

Пример 223: 1-[2-(4-трет-Бутилциклогексилокси)хиназолин-6-илметил]-пиперидин-4-карбоновой кислоты этиловый сложный эфир



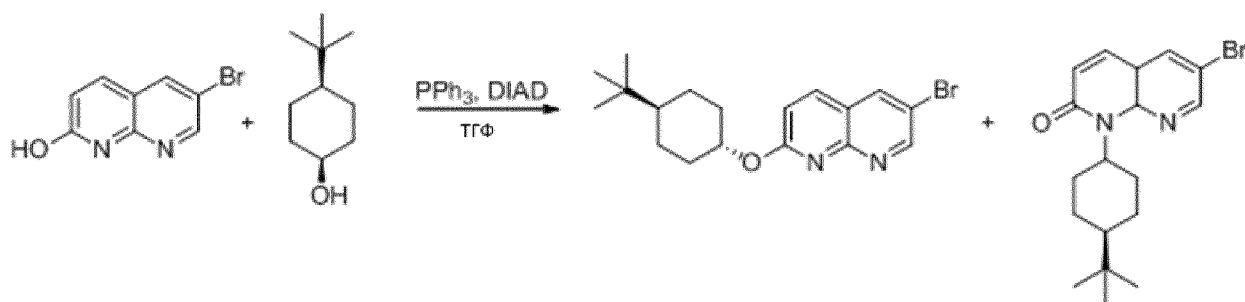
1-[2-(4-трет-Бутилциклогексилокси)хиназолин-6-илметил]пиперидин-4-карбоновой кислоты этиловый сложный эфир синтезировали аналогично 1-[2-(4-трет-бутилциклогексилокси)хиноксалин-6-илметил]пиперидин-4-карбоновой кислоты этиловому сложному эфиру. ЭС-МС (M+H⁺): 454,1.

Пример 224: 1-[2-(4-трет-Бутилциклогексилокси)хиназолин-6-илметил]-пиперидин-4-карбоновая кислота



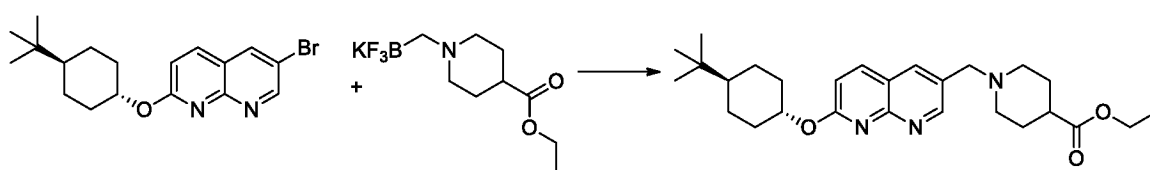
1-[2-(4-трет-Бутилциклогексилокси)хиназолин-6-илметил]пиперидин-4-карбоновую кислоту синтезировали аналогично 1-[2-(4-трет-бутилциклогексилокси)хиноксалин-6-илметил]пиперидин-4-карбоновой кислоте. ЭС-МС (M+H⁺): 426,3. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ppm 0,92 (с, 9H), 1,06-1,20 (м, 1H), 1,20-1,34 (м, 2H), 1,45-1,59 (м, 2H), 1,76-1,98 (м, 3H), 2,19-2,36 (м, 4H), 3,04-3,18 (м, 1H), 3,55-3,66 (м, 1H), 4,50 (с, 2H), 5,08-5,18 (м, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,94-7,99 (м, 1H), 8,15 (д, J = 1,51 Гц, 1H), 9,37 (с, 1H).

Пример 225: 6-Бром-2-(4-трет-бутилциклогексилокси)-1,8-нафтиридин



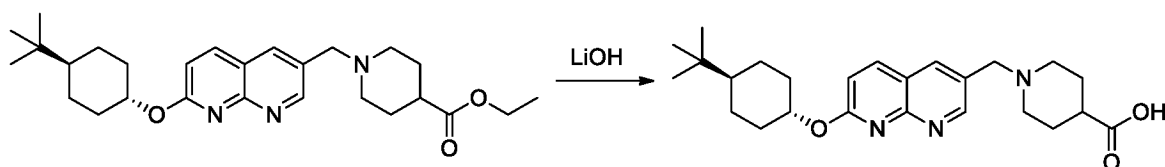
6-Бром-2-(4-трет-бутилциклогексилокси)-1,8-нафтиридин синтезировали аналогично 6-бром-2-(4-трет-бутилциклогексилокси)хиноксалину. Отметим, что требуемое соединение выделяли флеш-хроматографией. ЭС-МС ($M+H^+$): 365,5.

Пример 226: 1-[7-(4-трет-Бутилциклогексилокси)-[1,8]нафтиридин-3-илметил]пиперидин-4-карбоновой кислоты этиловый сложный эфир



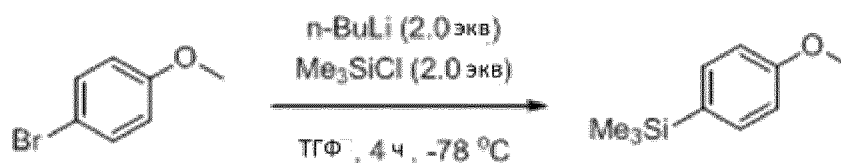
1-[7-(4-трет-Бутилциклогексилокси)-[1,8]нафтиридин-3-илметил]пиперидин-4-карбоновой кислоты этиловый сложный эфир синтезировали аналогично 1-[2-(4-трет-бутилциклогексилокси)хиноксалин-6-илметил]пиперидин-4-карбоновой кислоты этиловому сложному эфиру. ЭС-МС ($M+H^+$): 454,1.

Пример 227: 1-[7-(4-трет-Бутилциклогексилокси)-[1,8]нафтиридин-3-илметил]пиперидин-4-карбоновая кислота



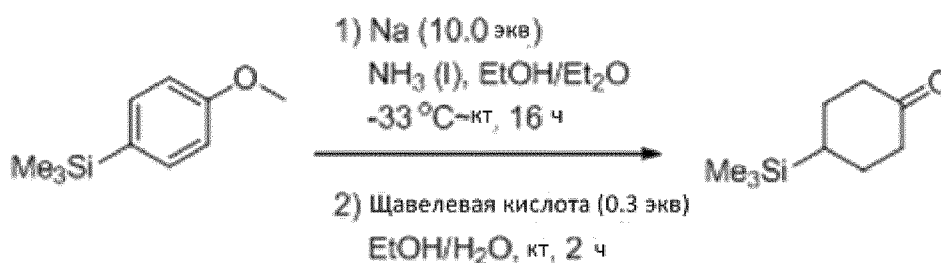
1-[7-(4-трет-Бутилциклогексилокси)-[1,8]нафтиридин-3-илметил]пиперидин-4-карбоновую кислоту синтезировали аналогично 1-[2-(4-трет-бутилциклогексилокси)хиноксалин-6-илметил]пиперидин-4-карбоновой кислоте. ЭС-МС ($M+H^+$): 426,2. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm 0,94 (с, 9H), 1,11-1,22 (м, 1H), 1,24-1,38 (м, 2H), 1,45-1,58 (м, 2H), 1,90-2,00 (м, 2H), 2,19-2,38 (м, 3H), 3,09-3,25 (м, 1H), 3,57-3,72 (м, 1H), 4,57 (с, 2H), 5,27-5,37 (м, 1H), 7,14 (д, $J = 9,04$ Гц, 1H), 8,30 (д, $J = 8,78$ Гц, 1H), 8,54 (д, $J = 2,51$ Гц, 1H), 8,97 (д, $J = 2,51$ Гц, 1H).

Пример 228: (4-Метоксифенил)триметилсилан

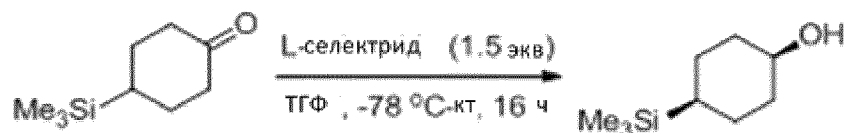


4-Броманизол (9,35 г, 50,0 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в безводном ТГФ (200 мл). Добавляли Me_3SiCl (12,7 мл, 100,0 ммоль, 2,0 экв.) при 0 °С, а затем $n\text{-BuLi}$ (2,5 М в гексанах, 40 мл, 100,0 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли воду (150 мл), органический слой отделяли и водный слой экстрагировали Et_2O (150 мл $\times$ 2). Объединенные органические экстракты осушали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*, получая (4-метоксифенил)триметилсилан в виде светло-желтой маслянистой жидкости (8,1 г, выход 90%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 7,48 (д, $J = 11,2$ Гц, 2H), 6,95 (д, $J = 11,2$ Гц, 2H), 3,84 (с, 3H), 0,27 (с, 9H).

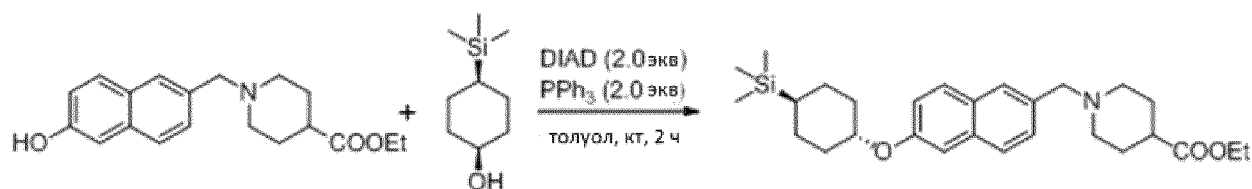
Пример 229: 4-(Триметилсилил)циклогексанон



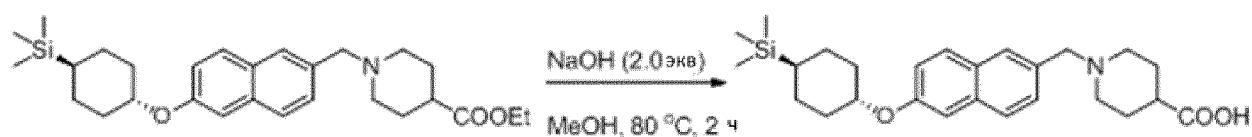
Конденсировали аммиак (100 мл) при -78°C . Добавляли (4-метоксифенил)триметилсилан (18,0 г, 0,1 моль, 1,0 экв.) в безводном Et_2O (110 мл), а затем EtOH (80 мл) и натрий (23,0 г, 1,0 моль, 10,0 экв.) порциями при -33°C . Добавляли дополнительный EtOH (50 мл) и аммиаку позволили испариться в течение 16 ч. Затем добавляли к остатку воду (250 мл) и смесь экстрагировали Et_2O (250 мл $\times$ 3). Объединенные органические экстракты осушали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Сырой продукт растворяли в EtOH (20 мл) и H_2O (20 мл) и затем добавляли щавелевую кислоту (2,71 г, 0,03 моль, 0,3 экв.). Полученный бесцветный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем добавляли воду (100 мл) и смесь экстрагировали Et_2O (100 мл $\times$ 3). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, осушали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/ EtOAc = 10:1), получая 4-(триметилсилил)-циклогексанон в виде светло-желтой маслянистой жидкости (14,0 г, выход 72%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 2,44-2,39 (м, 2H), 2,33-2,22 (м, 2H), 2,11-2,05 (м, 2H), 1,53-1,47 (м, 2H), 0,96-0,87 (м, 1H), 0,00 (с, 9H).

Пример 230: Цис-4-(триметилсилил)циклогексанол

К раствору L-селектрида (165 мл, 0,165 моль, 1,5 экв.) в безводном ТГФ (200 мл) при -78 °С добавляли по каплям раствор 4-(триметилсилил)-циклогексанона (20 г, 0,11 моль, 1,0 экв.) в безводном ТГФ (100 мл). Поддерживали температуру в течение 3 ч и затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем смесь охлаждали до 0 °С перед гашением водой. Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и затем добавляли водный раствор гидроксида натрия (80 мл, 3 М), а затем перекись водорода (80 мл, 30%). После перемешивания в течение 3 ч, смесь экстрагировали EtOAc (300 мл × 3) и объединенные органические слои промывали H₂O и рассолом, осушали над Na₂SO₄, концентрировали, получая остаток, который очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc = 10:1), получая продукт *цис*-4-(триметилсилил)циклогексанол в виде белого твердого вещества (10,0 г, выход 51%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 4,05 (с, 1H), 1,75 (шир.с, 2H), 1,58-1,43 (м, 7H), 0,55 (шир.с, 1H), 0,00 (с, 9H).

Пример 231: Этил-1-((6-((транс-4-(триметилсилил)циклогексил)окси)-нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат

Получение этил-1-((6-((транс-4-(триметилсилил)циклогексил)окси)-нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата аналогично синтезу этил-1-((6-(4-изопропилциклогексилокси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилата. Желтая маслянистая жидкость (130 мг, выход 40%). LCMS *m/z* 468,3 [M+H]⁺.

Пример 232: 1-((6-(((транс-4-(Триметилсилил)циклогексил)окси)-нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота

Получение 1-((6-(((транс-4-(триметилсилил)циклогексил)окси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты аналогично синтезу 1-((6-(4-

изопропилциклогексилокси)нафтален-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты. Сырое соединение-продукт очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (ацетонитрил и H₂O с 0,05% ТФК в качестве подвижной фазы), получая названное в заголовке соединение в виде желтой маслянистой жидкости (40 мг, выход 35%). LCMS m/z 440,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,91 (с, 1H), 7,85 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,48 (дд, J = 1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,18 (дд, J = 2,4, 8,8 Гц, 1H), 4,42 (с, 2H), 4,40-4,35 (м, 1H), 3,65-3,40 (м, 2H), 3,26-3,07 (м, 2H), 2,85-2,62 (м, 1H), 2,29-2,21 (м, 4H), 2,02-1,83 (м, 4H), 1,41-1,29 (м, 4H), 0,60-0,55 (м, 1H), 0,00 (с, 9H).

Пример 233: Измерения активности

Анализ активности рецептора S1P

Определения процента активации агонистом выполняли путем проведения анализов исследуемых соединений и сравнения с контрольным значением E_{max} для каждого исследуемого рецептора. Определения процента ингибирования антагонистом выполняли путем проведения анализов исследуемых соединений и сравнения со значениями EC₈₀ для контрольных лунок для каждого анализируемого рецептора. Образцы анализировали с использованием протокола анализа "Single Addition" (одно добавление) для анализов агониста и антагониста. Схема протокола имела следующий вид:

Подготовка соединения

Маточный раствор: Если не указано иное, все исследуемые соединения разбавляли 100% безводным ДМСО, включая все серийные разбавления. Все контрольные лунки содержали идентичные конечные концентрации растворителя, так же как и лунки исследуемых соединений.

Планшет соединения для анализа: Исследуемые соединения переносили из контрольного раствора на дочерний планшет, который использовали для анализа. Каждое исследуемое соединение разбавляли буфером для анализа (1× HBSS с 20 mM HEPES и 2,5 mM пробенецида) в соответствующей концентрации для получения конечных концентраций.

Анализ кальциевого потока: Формат анализа агониста

Исследуемые соединения наносили на планшет двумя параллельными сериями по восемь точек с четырехкратным разбавлением с максимальной концентрацией, равной 10 мкМ. Указанные в данном документе концентрации относятся к конечным концентрациям соединений при анализе антагониста. При анализе агониста концентрации соединения были в 1,25 раза выше для

обеспечения достижения желательных конечных концентраций после дополнительного разбавления EC₈₀ эталонными агонистами при анализе антагониста.

Эталонные агонисты использовались, как описано выше, в качестве аналитического контроля. Эталонные агонисты использовались, как описано выше, для измерений E_{max}.

Считывание результатов анализа проводилось в течение 180 секунд с помощью FLIPR^{TETRA} (в этом анализе определялись результаты для исследуемых соединений и эталонного агониста, добавленных в соответствующие лунки). После завершения первого цикла измерений "Single Addition", планшет для анализа вынимали из FLIPR^{TETRA} и выдерживали при 25 °C в течение семи (7) минут.

Анализ кальциевого потока: Формат анализа антагониста

Используя значения EC₈₀, определенные при проведении анализа агониста, стимулировали все предварительно инкубированные лунки исследуемых соединений и эталонного антагониста (если он использовался) с помощью EC₈₀ эталонного агониста. Считывали результаты в течение 180 секунд с помощью прибора FLIPR^{TETRA} (в этом анализе эталонный агонист добавляли в соответствующие лунки, и затем проводили измерения флуоресценции для расчета значений процента ингибирования).

Обработка данных

Все планшеты подвергали соответствующей коррекции базовой линии. После проведения коррекции базовой линии экспортировали максимальные значения флуоресценции и данные обрабатывали для расчета процента активации, процента ингибирования и Z'.

По результатам измерения активности агониста S1P1, соединения по примерам 32, 34, 42, 56, 58, 60, 61, 75, 77, 100, 106, 131, 139, 145, 153, 171, 177, 179, 183, 187, 204 и 232 имели величины EC₅₀ в интервале значений от 50 нМ до 10 мкМ. По результатам измерения активности антагониста S1P4, соединения по примерам 15, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 38, 42, 56, 57, 58, 60, 61, 75, 77, 100, 104, 106, 131, 133, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 153, 155, 163, 171, 177, 179, 183, 187, 191, 192, 195, 197, 199, 204, 210, 212, 214 и 232 имели величины IC₅₀ в интервале значений от 10 нМ до 10 мкМ. По результатам измерения активности антагониста S1P5, соединения по примерам 28, 32, 34, 38, 42, 104, 106, 131, 137, 139, 141, 143,

145, 149, 155, 161, 171, 177, 179, 183, 191, 192, 195, 197, 199 и 204 имели величины IC_{50} в интервале значений от 100 нМ до 5 мкМ.

Анализ дифференциации OPC

Обогащенные популяции олигодендроцитов выращивали из самок крыс Sprague Dawley постнатально в день 2 (P2). Передний мозг вырезали и помещали в забуференный солевой раствор Хенкса (HBSS; Invitrogen, Grand Island, NY). Ткань разрезали на фрагменты размером 1 мм и инкубировали при 37 °C в течение 15 минут в 0,01% трипсине и 10 мкг/мл DNase. Диссоциированные клетки высевали во флаконы T75 для тканевых культур с поли-L-лизиновым покрытием и выращивали при 37 °C в течение 10 дней в модифицированной по Дульбекко среде Игла (DMEM) с 20% сыворотки плода коровы (Invitrogen). OPC (клетки-прекурсоры олигодендроцитов) A2B5⁺ собирали, встряхивая колбу в течение ночи при 200 об/мин и 37 °C, что давало популяцию с чистотой 95%.

Для анализа дифференциации, 2 мкМ и 20 мкМ антагониста или такие же концентрации носителя (ДМСО) добавляли к OPC, культивируемым в среде, содержащей CNTF/T3. После 3-дневной инкубации клетки лизировали и затем подвергали анализу методом MSD (Meso Scale Discovery-R). Рассчитывали величину EC50 с помощью программы Prism с использованием нелинейных сигмоидальных кривых доза-ответ. Альтернативно, клетки лизировали в 80 мкл буфера для лизиса (50 мМ HEPES [4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота], pH 7,5, 150 мМ NaCl, 1,5 мМ MgCl₂, 1 мМ этиленгликольтетрауксусной кислоты [EGTA], 1% Triton X-100 и 10% глицерина) в течение 30 минут при 4 °C. После центрифугирования при 14000×g в течение 15 минут, супернатанты кипятили в буфере для образцов Laemmli, подвергали электрофорезу на 4–20% полиакриламидном геле с добавкой ДСН (SDS-PAGE) и анализировали методом вестерн-блоттинга с анти-MBP, анти-миелин-ассоциированным гликопротеином (MAG), или анти-бета-актин антителами. В качестве вторичных антител использовали анти-мышинный IgG-HRP (пероксидаза хрена) и анти-кроличий IgG-HRP, соответственно.

Соединения по примерам 22, 26, 30, 32, 34, 36, 38, 42, 48, 52, 57, 58, 61, 62, 75, 77, 81, 83, 85 и 87 демонстрировали активность в интервале значений от + до ++++ при концентрации 20 микромоль по результатам анализа с OPC. Соединения по примерам 15, 22, 30, 32, 36, 42, 48, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 75, 77, 83, 85, 88 демонстрировали активность в интервале значений от + до ++++ при

концентрации 2 микромоль по результатам анализа с OPC. Соединения по примерам 22, 24, 26, 30, 32, 42, 58, 60, 61 и 77 имели значения EC50 <10 мкМ.

Анализ миелинизации олигодендроцитов OPC

Эмбриональные неокортикальные нейроны препарировали из эмбриона дня 18 (E18) крыс Sprague Dawley и затем высевали на покрытые поли-D-лизином (100 мкг/мл) покровные стекла и выращивали в среде Neurobasal с добавкой B27 (Invitrogen) в течение одной недели. OPC A2B5⁺ готовили, как описано выше, и затем добавляли к культивируемым неокортикальным нейронам. Через день к совместным культурам добавляли разные концентрации антагониста рецептора S1P4 и контрольные реагенты. Свежую среду, содержащую разные концентрации антагониста рецептора S1P4 или контрольные соединения, добавляли через каждые три дня. Через десять дней, совместные культуры подвергали электрофорезу на полиакриламидном геле с добавкой додецилсульфата натрия (SDS-PAGE)/вестерн-блоттингу с целью количественного определения MAG, MBP и MOG.

Анализ ремиелинизации в культуре мозгового среза

Делали три-четыре последовательных среза толщиной 300 мкм из места соединения мозолистого тела с гиппокампом у постнатальных крыс Sprague Dawley дня 17 (Charles River, Willmington, MA). Срезы культивировали в базальной среде DMEM с добавкой 25% сыворотки лошади в течение трех дней, после чего обрабатывали 6 мг/мл LPC (лизофосфатидилхолин) (Sigma L-4129) в течение еще трех дней. Затем среду меняли и срезы инкубировали в среде, содержащей антагонист рецептора S1P4 или контрольный носитель, на протяжении последних трех дней, после чего миелинизацию визуализировали окрашиванием золотом в черный цвет (Millipore, Bedford, MA) в соответствии с протоколом производителя. Изображения получали с помощью микроскопа Leica M420 (Bannockburn, IL), и интенсивность окрашивания мозолистого тела анализировали с использованием прикладной программы Metamorph (Molecular Devices, Downingtown, PA). Использовали три или четыре среза мозга для каждой группы исследуемого соединения.

Лизолецитиновая модель демиелинизации

Взрослых крыс Sprague Dawley (220-260 г) анестезировали интраперитонеальными инъекциями коктейля, состоящего из кетамина (35 мг/кг), ксилазина (6 мг/кг) и ацепромазина (1 мг/кг). Спину животного выбривали от нижнегрудного до поясничного отдела, после чего дезинфицировали 70%

изопропанолом, раствором Betadine Scrub и снова 70% изопропанолом. Животное затем помещали в стереотаксическую рамку.

После обеспечения достаточного уровня анестезии, кожу надрезали вдоль срединной линии в грудном отделе. Надрезали спинную фасцию и параспинальные мышцы отделяли от остистых отростков грудных позвонков от T-9 до T-11. Позвонкок T-10 разрушали и пластинку дуги позвонка удаляли микрокусачками. После обнажения грудного отдела спинного мозга вставляли микрокапиллярную стеклянную иглу в задний столб спинного мозга на глубину 0,6 мм. Вводили инъекцией демиелинизирующий реагент - 1,5 мкл 1% лизолецитина (LPC, Sigma № L1381) в физиологическом растворе со скоростью инфузии 2 нл/с с помощью микронасоса (World Precision Instrument #micro4). После завершения инъекции, иглу удерживали на месте в течение еще 1 мин. до удаления. Параспинальные мышцы и поясничную фасцию закрывали наложением шва (№ 5, шелк). Надрез в коже закрывали с помощью скобок. Животным позволяли прийти в себя после анестезии и помещали их для наблюдения в увлажненный инкубатор.

Бупренорфин (0,05 мг/кг) вводили подкожно (s.c.) дважды в день на протяжении еще двух дней после операции.

Через три дня после первичной хирургии вводили инъекциями дозы антагониста рецептора S1P4 (30 пмоль), LPA (30 пмоль) или контроль (0,1% ДМСО в физиологическом растворе) в области первичной инъекции в объеме 1,5 мкл с такой же скоростью инфузии, как указано выше. Через девять дней после первичной первичной хирургии, животных анестезировали и проводили транскардиальную перфузию гепарина (10 ME (iu)/мл) в физиологическом растворе, а затем 4% PFA в PBS. Спинной мози извлекали и постфиксировали в PFA на протяжении ночи. Затем спинной мозг разрезали в продольном направлении на слои толщиной 100 мкм и затем окрашивали 1% люксолом (loxiol) прочным синим и проводили гистологический анализ ремиелинизации и оценивали репарацию под микроскопом.

Для системного лечения, животным вводили раз в день интраперитонеально антагонист рецептора S1P4 (10 мг/кг) или контроль (15% HPCD (гидроксипропил-β-циклодекстрин)) в течение 2 дней после первичной хирургии. Через девять дней после первичной хирургии, животных умерщвляли и спинной мозг обрабатывали, как описано выше.

Мобилизация кальция

Соединения, не специфические к конкретному рецептору S1P, могут вызывать нежелательные побочные эффекты. Соответственно, соединения тестировали для определения тех из них, которые обладают специфичностью. Соответственно, тестируемые соединения подвергали анализу методом мобилизации кальция. Процедура была по существу такой же, как описано Davis et al. (2005) *Journal of Biological Chemistry*, vol. 280, pp. 9833-9841, которая целиком включена сюда в качестве ссылки, со следующими модификациями. Анализы мобилизации кальция проводили в рекомбинантных клетках CHEM, экспрессирующих человеческие S1P₁, S1P₂, S1P₃, S1P₄ или S1P₅, закупленных у фирмы Millipore (Billerica, MA). Для детектирования свободного внутриклеточного кальция, S1P₁, S1P₂, S1P₃, S1P₄ или S1P₅-клетки нагружали красителем FLIPR Calcium 4 фирмы Molecular Devices (Sunnyvale, CA). Клетки визуализировали на мобилизацию кальция с помощью прибора FLIPR^{TETRA}, оснащенного 96-луночной дозирующей головкой.

Скрининговые анализы *in vivo*

Измерение лимфоцитов в циркуляции: Соединения растворяли в 30% HPCD. Мышам (C57bl/6 самцов, в возрасте 6-10 недель) вводили 0,5 и 5 мг/кг соединения через желудочный зонд. Включали 30% HPCD в качестве негативного контроля.

Брали кровь из ретроорбитального синуса через 5 и 24 часа после введения препарата под кратковременной анестезией изофлураном. Образцы цельной крови подвергали гематологическому анализу. Подсчеты периферических лимфоцитов проводили с помощью автоматического анализатора (HEMAVET™ 3700). Субпопуляции лимфоцитов периферической крови окрашивали флуорохром-конъюгированными специфическими антителами и анализировали с помощью клеточного сортера с активацией флуоресценцией (FACSCALIBUR™). Три мыши использовали для оценки снижения активности лимфоцитов для каждого исследуемого соединения.

Соединения формулы (I) могут индуцировать полную лимфопению за период времени от всего 4 часов или меньше до 48 часов или больше; например, от 4 до 36 часов, или от 5 до 24 часов. В некоторых случаях, соединение формулы может индуцировать полную лимфопению через 5 часов и частичную лимфопению через 24 часа. Доза, необходимая для индуцирования лимфопении, может находиться в интервале значений, например, от 0,001 мг/кг до 100 мг/кг;

или от 0,01 мг/кг до 10 мг/кг. Доза может составлять 10 мг/кг или меньше, например, 5 мг/кг или меньше, 1 мг/кг или меньше, или 0,1 мг/кг или меньше.

Другие варианты воплощения входят в объем прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ предотвращения или лечения рассеянного склероза у млекопитающего, включающий введение млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения, выбранного из группы, состоящей из:

1-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)хиназолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

1-(1-(6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

1-((6-(4-изопропилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

1-((6-(цис-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

1-((6-(4-(трифторметил)циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

1-((6-(4-этилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

1-((6-(4-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

1-((6-(спиро[4.5]декан-8-илокси)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

1-((6-(цис-4-этилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

1-((6-(транс-4-этилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

1-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

1-(6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-2-нафтоил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

1-((6-((4-трет-бутилциклогексиден)метил)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

1-((2-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-6-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

1-[6-(4-трет-бутил-циклогексилокси)-нафталин-2-илметил]-4-этил-пиперидин-4-карбоновой кислоты;

1-[6-(4-трет-бутил-циклогексилокси)-нафталин-2-илметил]-4-прогил-пиперидин-4-карбоновой кислоты;

1-[6-(4-трет-бутил-циклогексилокси)-нафталин-2-илметил]-3-метил-пиперидин-4-карбоновой кислоты;

1-[6-(4-трет-бутил-циклогексилокси)-нафталин-2-илметил]-4-фенил-пиперидин-4-карбоновой кислоты;

1-[6-(4-трет-бутил-циклогексилокси)-нафталин-2-илметил]-пергидро-азепин-4-карбоновой кислоты;

1-[6-(4-трет-бутил-циклогексилокси)-нафталин-2-илметил]-4-гидрокси-пиперидин-4-карбоновой кислоты;

{1-[6-(4-трет-бутил-циклогексилокси)-нафталин-2-илметил]-пиперидин-4-ил}-уксусной кислоты;

1-[7-(транс-4-трет-бутил-циклогексилокси)-изохинолин-3-илметил]-пиперидин-4-карбоновой кислоты;

1-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)-4-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты;

1-((6-(циклопентилокси)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

1-((6-(циклогептилокси)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

1-((6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

1-((6-(спиро[5.5]ундекан-3-илокси)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

1-((6-(спиро[3.5]нонан-7-илокси)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты; и

1-[6-(4-трет-бутил-циклогексилокси)-нафталин-2-илметил]-пиперидин-2-карбоновой кислоты;

или его фармацевтически приемлемой соли, в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным лекарственным средством, используемым для лечения рассеянного склероза.

2. Способ по п. 1, где соединение представляет собой 1-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)хиназолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.
3. Способ по п. 1, где соединение представляет собой 1-((6-(спиро[4.5]декан-8-илокси)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.
4. Способ по п. 1, где соединение представляет собой 1-((6-(цис-4-этилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.
5. Способ по п. 1, где соединение представляет собой 1-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.
6. Способ по п. 1, где соединение представляет собой 1-(6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-2-нафтоил)пиперидин-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.
7. Способ по п. 1, где соединение представляет собой 1-((6-((4-трет-бутилциклогексидил)метил)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.
8. Способ по п. 1, где соединение представляет собой 1-((2-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-6-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.
9. Способ по п. 1, где соединение представляет собой 1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)-нафталин-2-илметил]-пергидро-азепин-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

10. Способ по п.1, где соединение представляет собой 1-((6-(циклопентилокси)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.
11. Способ по п.1, где соединение представляет собой 1-((6-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.
12. Способ по п.1, где соединение представляет собой 1-(1-(6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)-2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.
13. Способ по п.1, где соединение представляет собой 1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)-нафталин-2-илметил]-3-метил-пиперидин-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.
14. Способ по п.1, где соединение представляет собой 1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)-нафталин-2-илметил]-4-фенил-пиперидин-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.
15. Способ по п.1, где соединение представляет собой 1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)-нафталин-2-илметил]-пергидро-азепин-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.
16. Способ по п.1, где соединение представляет собой {1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)-нафталин-2-илметил]-пиперидин-4-ил}-уксусную кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.
17. Способ по п.1, где соединение представляет собой 1-[7-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-изохинолин-3-илметил]-пиперидин-4-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

18. Способ по п.1, где соединение представляет собой 1-[6-(4-трет-бутил-циклогексилокси)-нафталин-2-илметил]-пиперидин-2-карбоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.
19. Способ по любому из п.п.1-18, где дополнительное лекарственное средство представляет собой натализумаб, диметилфумарат, интерферон или ацетат глатирамера.
20. Способ по п.19, где дополнительное лекарственное средство представляет собой интерферон β -1а или пегилированный интерферон β -1а.
21. Способ по п.19, где дополнительное лекарственное средство представляет собой диметилфумарат.

По доверенности

ЕВРАЗИЙСКОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(статья 15(3) ЕАПК и правило 42
Патентной инструкции к ЕАПК)Номер евразийской заявки:
201692272

Дата подачи: 03 февраля 2012 (03.02.2012) Дата испрашиваемого приоритета: 07 февраля 2011 (07.02.2011)

Название изобретения: Модуляторы S1P

Заявитель:

БАЙОДЖЕН АЙДЕК МА ИНК.

- ☐ Некоторые пункты формулы не подлежат поиску (см. раздел I дополнительного листа)
- ☐ Единство изобретения не соблюдено (см. раздел II дополнительного листа)

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

A61K 31/4465 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

Согласно международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Минимум просмотренной документации (система классификации и индексы МПК)

A61K 47/12, 31/4465, 31/438, 31/453, A61P 25/28, A61K 31/4709

Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в область поиска:

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	US 7754896 B2 (NOVARTIS AG) 13.07.2010, реферат	1-21
A	JP 2007169194 A (KYORIN SEIYAKU KK) 05.07.2007, реферат	1-21
A	CEE Victor J. et al. Discovery of AMG 369, a Thiazolo[5,4-b]pyridine Agonist of S1P ₁ and S1P ₅ . American Chemical Society, ACS Med. Chem. Lett. 2011, 2, Published on Web Date: 29 December 2010, pp.107-112	1-21
A	NOGUCHI K. et al. Roles for lysophospholipid S1P receptors in multiple sclerosis. Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology, 2011, 46(1):pp. 2-10 (реферат), Published Online: 28 October 2010, Найдено из PubMed, PMID:20979571	1-21
A	BRINKMANN Volker. FTY720 (fingolimod) in Multiple Sclerosis: therapeutic effects in the immune and the central nervous system. British Journal of pharmacology, 2009, 158, pp. 1173-1182	1-21

☐ последующие документы указаны в продолжении графы В☐ данные о патентах-аналогах указаны в приложении

* Особые категории ссылочных документов:

"А" документ, определяющий общий уровень техники

"Е" более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

"О" документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"Р" документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета

"D" документ, приведенный в евразийской заявке

"Т" более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

"Х" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

"У" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

"&" документ, являющийся патентом-аналогом

"L" документ, приведенный в других целях

Дата действительного завершения патентного поиска:

11 мая 2017 (11.05.2017)

Наименование и адрес Международного поискового органа:

Федеральный институт

промышленной собственности

РФ, 125993, Москва, Г-59, ГСП-3, Бережковская наб., 30-1.

Факс: 243-3337, телетайп: 114818 ПОДАЧА

Уполномоченное лицо:

Т.Ф. Владимирова

Телефон № (495) 531-6481