



УКРАЇНА

(19) UA (11) 95769 (13) C2

(51) МПК

A61K 31/445 (2006.01)

A61K 31/451 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) N-ЗАМІЩЕНІ ПІПЕРИДИНИ І ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

1

2

(21) а200700714

(22) 23.06.2005

(24) 12.09.2011

(86) PCT/US2005/022307, 23.06.2005

(31) 60/582,557

(32) 24.06.2004

(33) US

(31) 60/614,570

(32) 30.09.2004

(33) US

(31) 60/686,840

(32) 02.06.2005

(33) US

(46) 12.09.2011, Бюл.№ 17, 2011 р.

(72) ЯО ВЕНЬЦИН, US, СЮЙ МЕЙЧЖУН, US,
ЧЖАН КОЛІН, US, ЛІ ЯНЬЛУН, US, ЧЖО ЦЗИНЬ-

ЦУН, US, МЕТКАФ БРАЙАН, US

(73) ІНСАЙТ КОРПОРЕЙШН, US

(56) US 5817678 A; 06.10.1998

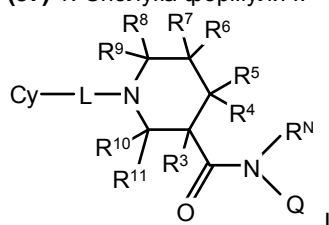
JP 04-334357; 20.11.1992

US 5442064 A; 15.08.1995

US 2003/0229119 A1; 11.12.2003

WO 03/072197 A; 04.09.2003

(57) 1. Сполука формули I:

або її фармацевтично прийнятна сіль або проліки,
де:Су являє собою арил, гетероарил, циклоалкіл або
гетероциклоалкіл, кожний необов'язково заміще-
ний 1, 2, 3, 4 або 5 -W-X-Y-Z;L відсутній або являє собою SO₂, C(O), C(O)O або
C(O)NR^g;Q являє собою циклоалкіл або гетероциклоалкіл,
кожний необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 -
W'-X'-Y'-Z';або Q являє собою -(CR^{1a}R^{1b})_m-A;A являє собою арил, гетероарил, циклоалкіл або
гетероциклоалкіл, кожний необов'язково заміще-
ний 1, 2, 3, 4 або 5 -W'-X'-Y'-Z';R^{1a} і R^{1b}, кожний, незалежно, являють собою H,
галоген, OH, C₁₋₄алкіл, C₁₋₄галогеналкіл, C₁₋₄-
гідроксилалкіл, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄галогеналкокси
або C₁₋₄гідроксилалкокси;де принаймні один з R^{1a} і R^{1b} не є H;

m дорівнює 1, 2, 3 або 4;

R^N являє собою H, C₁₋₆алкіл, арил, гетероарил, C₃₋₇-
циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетеро-
арилалкіл, (C₃₋₇циклоалкіл)алкіл або гетероцикло-
алкілалкіл;R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ і R¹¹, кожний, незале-
жно, являють собою H, OC(O)R^a, OC(O)OR^b,
C(O)OR^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^a,
NR^cC(O)OR^b, S(O)R^a, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^a,
S(O)₂NR^cR^d, OR^b, SR^b, C₁₋₁₀алкіл, C₁₋₁₀-
галогеналкіл, C₂₋₁₀алкеніл, C₂₋₁₀алкініл, арил, ци-
клоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилал-
кіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетеро-
циклоалкілалкіл, де вказаний C₁₋₁₀алкіл, C₁₋₁₀-
галогеналкіл, C₂₋₁₀алкеніл, C₂₋₁₀алкініл, арил, ци-
клоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилал-
кіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетеро-
циклоалкілалкіл необов'язково заміщені R¹⁴;або R⁴ і R⁵ разом з атомом вуглецю, до якого вони
приєднані, утворюють 3-14-членну циклоалкільну
або гетероциклоалкільну групу, яка необов'язково
заміщена R¹⁴;або R⁶ і R⁷ разом з атомом вуглецю, до якого вони
приєднані, утворюють 3-14-членну циклоалкільну
або гетероциклоалкільну групу, яка необов'язково
заміщена R¹⁴;або R⁸ і R⁹ разом з атомом вуглецю, до якого вони
приєднані, утворюють 3-14-членну циклоалкільну
або гетероциклоалкільну групу, яка необов'язково
заміщена R¹⁴;

(13) C2

(11) 95769

(19) UA

або R^{10} і R^{11} разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-14-членну циклоалкільну або гетероциклоалкільну групу, яка необов'язково заміщена R^{14} ;

або R^4 і R^6 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-7-членну конденсовану циклоалкільну групу або 3-7-членну конденсовану гетероциклоалкільну групу, які необов'язково заміщені R^{14} ;

або R^6 і R^8 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-7-членну конденсовану циклоалкільну групу або 3-7-членну конденсовану гетероциклоалкільну групу, які необов'язково заміщені R^{14} ;

або R^4 і R^9 разом утворюють C_{1-3} -залкіленовий місток, який необов'язково заміщений R^{14} ;

або R^4 і R^{10} разом утворюють C_{1-3} -залкіленовий місток, який необов'язково заміщений R^{14} ;

або R^3 і R^7 разом утворюють C_{1-3} -залкіленовий місток, який необов'язково заміщений R^{14} ;

або R^3 і R^9 разом утворюють C_{1-3} -залкіленовий місток, який необов'язково заміщений R^{14} ;

або R^6 і R^{10} разом утворюють C_{1-3} -залкіленовий місток, який необов'язково заміщений R^{14} ;

або R^9 і R^{10} разом утворюють C_{1-3} -залкіленовий місток, який необов'язково заміщений R^{14} ;

R^{14} являє собою галоген, C_{1-4} -алкіл, C_{1-4} -галогеналкіл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, CN , NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ або $S(O)_2NR^cR^d$;

W , W' і W'' , кожний, незалежно, відсутні або являють собою C_{1-6} -алкіленіл, C_{2-6} -алкеніленіл, C_{2-6} -алкініленіл, O , S , NR^e , CO , COO , $CONR^e$, SO , SO_2 , $SONR^e$ або NR^eCONR^e , де вказані C_{1-6} -алкіленіл, C_{2-6} -алкеніленіл, C_{2-6} -алкініленіл, кожний, необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, вибраними з галогену, OH , C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -галогеналкокси, аміно, C_{1-4} -алкіламіно або C_{2-6} -діалкіламіно;

X , X' і X'' , кожний, незалежно, відсутні або являють собою C_{1-6} -алкіленіл, C_{2-6} -алкеніленіл, C_{2-6} -алкініленіл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл, де вказані C_{1-6} -алкіленіл, C_{2-6} -алкеніленіл, C_{2-6} -алкініленіл, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з галогену, CN , NO_2 , OH , C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -галогеналкокси, аміно, C_{1-4} -алкіламіно або C_{2-6} -діалкіламіно;

Y , Y' і Y'' , кожний, незалежно, відсутні або являють собою C_{1-6} -алкіленіл, C_{2-6} -алкеніленіл, C_{2-6} -алкініленіл, O , S , NR^e , CO , COO , $CONR^e$, SO , SO_2 , $SONR^e$ або NR^eCONR^e , де вказані C_{1-6} -алкіленіл, C_{2-6} -алкеніленіл, C_{2-6} -алкініленіл, кожний, необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, вибраними з галогену, OH , C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -галогеналкокси, аміно, C_{1-4} -алкіламіно або C_{2-6} -діалкіламіно;

Z , Z' і Z'' , кожний, незалежно, являють собою H , галоген, CN , NO_2 , OH , C_{1-4} -алкокси, C_{1-4} -галогеналкокси, аміно, C_{1-4} -алкіламіно, C_{2-6} -діалкіламіно, C_{1-6} -алкіл, C_{2-6} -алкеніл, C_{2-6} -алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл, де вказаний C_{1-6} -алкіл, C_{2-6} -алкеніл, C_{2-6} -алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоал-

кіл необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, вибраними з галогену, C_{1-6} -алкілу, C_{2-6} -алкенілу, C_{2-6} -алкінілу, C_{1-4} -галогеналкілу, арилу, циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу, CN , NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ або $S(O)_2NR^cR^d$;

де два $-W-X-Y-Z$, приєднані до одного і того ж атома, необов'язково утворюють 3-14-членну циклоалкільну або гетероциклоалкільну групу, кожна необов'язково заміщена 1, 2 або 3 $-W''-X''-Y''-Z''$;

де два $-W'-X'-Y'-Z'$, приєднані до одного і того ж атома, необов'язково утворюють 3-14-членну циклоалкільну або гетероциклоалкільну групу, кожна необов'язково заміщена 1, 2 або 3 $-W''-X''-Y''-Z''$;

де $-W-X-Y-Z$ не є H ;

де $-W'-X'-Y'-Z'$ не є H ;

де $-W''-X''-Y''-Z''$ не є H ;

R^a і R^a' , кожний, незалежно, являють собою H , C_{1-6} -алкіл, C_{1-6} -галогеналкіл, C_{2-6} -алкеніл, C_{2-6} -алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл, де вказані C_{1-6} -алкіл, C_{1-6} -галогеналкіл, C_{2-6} -алкеніл, C_{2-6} -алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл; гетероциклоалкіл, гетероциклоалкіл необов'язково заміщені H , OH , аміно, галогеном, C_{1-6} -алкілом, C_{1-6} -галогеналкілом, арилом, арилалкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, циклоалкілом або гетероциклоалкілом;

R^b і R^b' , кожний, незалежно, являють собою H , C_{1-6} -алкіл, C_{1-6} -галогеналкіл, C_{2-6} -алкеніл, C_{2-6} -алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл, де вказані C_{1-6} -алкіл, C_{1-6} -галогеналкіл, C_{2-6} -алкеніл, C_{2-6} -алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл необов'язково заміщені H , OH , аміно, галогеном, C_{1-6} -алкілом, C_{1-6} -галогеналкілом, C_{1-6} -галогеналкілом, арилом, арилалкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, циклоалкілом або гетероциклоалкілом;

R^c і R^d , кожний, незалежно, являють собою H , C_{1-10} -алкіл, C_{1-6} -галогеналкіл, C_{2-6} -алкеніл, C_{2-6} -алкініл, арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл, де вказані C_{1-10} -алкіл, C_{1-6} -галогеналкіл, C_{2-6} -алкеніл, C_{2-6} -алкініл, арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл необов'язково заміщені H , OH , аміно, галогеном, C_{1-6} -алкілом, C_{1-6} -галогеналкілом, C_{1-6} -галогеналкілом, арилом, арилалкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, циклоалкілом або гетероциклоалкілом;

або R^c і R^d разом з атомом N , до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкільну групу;

R^c і R^d , кожний, незалежно, являють собою H , C_{1-10} -алкіл, C_{1-6} -галогеналкіл, C_{2-6} -алкеніл, C_{2-6} -алкініл, арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл, де вказані C_{1-10} -алкіл, C_{1-6} -галогеналкіл, C_{2-6} -алкеніл, C_{2-6} -алкініл, арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл;

лоалкілалкіл необов'язково заміщені Н, ОН, аміно, галогеном, С₁₋₆алкілом, С₁₋₆галогеналкілом, С₁₋₆галогеналкілом, арилом, арилалкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, циклоалкілом або гетероциклоалкілом;

або R^c і R^d разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу;

R^e і R^f, кожний, незалежно, являють собою Н, С₁₋₁₀алкіл, С₁₋₆галогеналкіл, С₂₋₆алкеніл, С₂₋₆алкініл, арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл, де вказані С₁₋₁₀алкіл, С₁₋₆галогеналкіл, С₂₋₆алкеніл, С₂₋₆алкініл, арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл необов'язково заміщені Н, ОН, аміно, галогеном, С₁₋₆алкілом, С₁₋₆галогеналкілом, С₁₋₆галогеналкілом, арилом, арилалкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, циклоалкілом або гетероциклоалкілом;

або R^e і R^f разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу; і

R^g являє собою Н, С₁₋₆алкіл, арил, гетероарил, С₃₋₇циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, (С₃₋₇циклоалкіл)алкіл або гетероциклоалкілалкіл;

за умови, що:

а) коли Q являє собою незаміщений С₃₋₈циклоалкіл; адамантил; 1,2,3,4-тетрагідро-1-нафтаненіл; біцикло[2,2,1]гепт-2-ил; 2-метилциклогексил; або 1-етинілциклогексил; принаймні один з R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ і R¹¹ не є Н; і

б) коли кожний з R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ і R¹¹ являє собою Н, тоді Q не являє собою тетрагідротієніл, S-оксотетрагідротієніл, S,S-діоксотетрагідротієніл, 2,2,6,6-тетраметил-4-піперидиніл, N-заміщений піролідін-3-іл, N-заміщений піперидин-4-іл або 3,4,5,6-тетразаміщений тетрагідропіран-2-іл.

2. Сполука за п. 1, де Су являє собою арил або гетероарил, кожний необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 -W-X-Y-Z.

3. Сполука за п. 1, де Су являє собою арил або гетероарил, кожний необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 -W-X-Y-Z, де W являє собою О або відсутній, X відсутній і Y відсутній.

4. Сполука за п. 1, де Су являє собою феніл, нафтил, піридил, піримідиніл, хінолініл, бензоксазоліл, піридазиніл, піразиніл, триазиніл, фураніл або тієніл, кожний необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 -W-X-Y-Z.

5. Сполука за п. 1, де Су являє собою феніл, нафтил, піридил, піримідиніл, хінолініл, бензоксазоліл, піридазиніл, піразиніл, триазиніл, фураніл або тієніл, кожний необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, вибраними з галогену, CN, С₁₋₄алкокси, С₁₋₄галогеналкокси, С₁₋₆алкілу або арилу, де вказані С₁₋₆алкіл або арил необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, вибраними з галогену, С₁₋₆алкілу, С₁₋₄галогеналкілу, CN, NO₂, OR^a або SR^a.

6. Сполука за п. 1, де Q являє собою циклоалкіл або гетероциклоалкіл, кожний заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 -W'-X'-Y'-Z'.

7. Сполука за п. 1, де Q являє собою циклоалкіл або гетероциклоалкіл, кожний необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, вибраними з ОН, С₁₋₄алкокси, NR^eCOO(С₁₋₄алкіл), NR^eCO(С₁₋₄алкіл), NR^eSO₂(С₁₋₄алкіл), арилу, гетероарилу, -О-арилу, -О-гетероарилу або -(С₁₋₄алкіл)-ОН.

8. Сполука за п. 1, де Q являє собою циклоалкіл або гетероциклоалкіл, кожний заміщений щонайменше двома -W'-X'-Y'-Z', де два з вказаних щонайменше двох -W'-X'-Y'-Z' приєднані до одного і того ж атома і разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють 3-14-членну циклоалкілну або гетероциклоалкілну групу, кожна необов'язково заміщена 1, 2 або 3 -W''-X''-Y''-Z''.

9. Сполука за п. 1, де Q являє собою циклоалкіл або гетероциклоалкіл, кожний заміщений щонайменше двома -W'-X'-Y'-Z', де два з вказаних щонайменше двох -W'-X'-Y'-Z' приєднані до одного і того ж атома, і разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють 3-14-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 -W''-X''-Y''-Z''.

10. Сполука за п. 1, де Q являє собою циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, інданіл або 1, 2, 3, 4-тетрагідронафталін-2-іл, кожний необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 -W'-X'-Y'-Z'.

11. Сполука за п. 1, де Q являє собою 3-14-членну гетероциклоалкілну групу, яка містить щонайменше один кільцевий атом О, де вказана 3-14-членна гетероциклоалкілна група необов'язково заміщена 1, 2, 3, 4 або 5 -W'-X'-Y'-Z'.

12. Сполука за п. 1, де Q являє собою циклогексил, заміщений у 4-ому положенні щонайменше одним -W'-X'-Y'-Z'.

13. Сполука за п. 1, де Q являє собою циклогексил, заміщений у 4-ому положенні щонайменше одним -ОН.

14. Сполука за п. 1, де L являє собою SO₂.

15. Сполука за п. 1, де L відсутній.

16. Сполука за п. 1, де L являє собою C(O), C(O)O або C(O)NR^g.

17. Сполука за п. 1, де R^N являє собою Н, С₁₋₆алкіл, С₃₋₇циклоалкіл або (С₃₋₇циклоалкіл)алкіл.

18. Сполука за п. 1, де R^N являє собою Н.

19. Сполука за п. 1, де R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ і R¹¹, кожний, незалежно, являють собою Н, OC(O)R^a, OC(O)OR^b, C(O)OR^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^a, NR^cC(O)OR^b, S(O)R^a, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^a, S(O)₂NR^cR^d, OR^b, SR^b, С₁₋₁₀алкіл, С₁₋₁₀галогеналкіл, С₂₋₁₀алкеніл, С₂₋₁₀алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл.

20. Сполука за п. 1, де R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ і R¹¹, кожний, незалежно, являють собою Н, С₁₋₁₀алкіл або С₁₋₁₀галогеналкіл.

21. Сполука за п. 1, де R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ і R¹¹, кожний, являють собою Н.

22. Сполука за п. 1, де R³ являє собою С₁₋₁₀алкіл.

23. Сполука, вибрана з групи, що включає:

[illegible]

(3S)-1-[(3-хлор-2-метилфеніл)сульфоніл]-N-циклогептилпіперидин-3-карбоксамід;
(3S)-N-циклогептил-1-[(2-фторфеніл)сульфоніл]піперидин-3-карбоксамід;
(3S)-1-[(2-бромфеніл)сульфоніл]-N-циклогептилпіперидин-3-карбоксамід;
(3S)-1-[(3-хлорфеніл)сульфоніл]-N-циклогептилпіперидин-3-карбоксамід;
(3S)-N-циклогептил-1-[(3-метилфеніл)сульфоніл]піперидин-3-карбоксамід;
(3S)-1-(фенілсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперидин-3-карбоксамід;
(3S)-1-[(3-хлор-2-метилфеніл)сульфоніл]-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперидин-3-карбоксамід;
(3S)-1-[(3-метоксифеніл)сульфоніл]-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперидин-3-карбоксамід;
(3S)-1-(фенілсульфоніл)-N-[4-(піридин-4-ілокси)циклогексил]піперидин-3-карбоксамід;
N-циклогексил-3-метил-1-(фенілсульфоніл)піперидин-3-карбоксамід;
(3S)-1-[(3-хлор-2-метилфеніл)сульфоніл]-N-(3-оксо-3H-спіро[2-бензофуран-1,1'-циклогексан]-4'-іл)піперидин-3-карбоксамід;
(3S)-1-[(2,6-дихлорфеніл)сульфоніл]-N-(3-оксо-3H-спіро[2-бензофуран-1,1'-циклогексан]-4'-іл)піперидин-3-карбоксамід;
(3S)-1-[(3-хлор-2-метилфеніл)сульфоніл]-N-(циклопропілметил)-N-(транс-4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід;
(3S)-N-(циклопропілметил)-1-[(2,6-дихлорфеніл)сульфоніл]-N-(транс-4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід;
(3S)-N-циклогептил-1-[(2,6-дихлорфеніл)сульфоніл]піперидин-3-карбоксамід;
(3S)-1-[(3-хлор-2-метилфеніл)сульфоніл]-N-[транс-4-(гідроксиметил)циклогексил]піперидин-3-карбоксамід;
(3S)-N-(транс-4-гідроксициклогексил)-1-(хінолін-8-ілсульфоніл)піперидин-3-карбоксамід;
(3S)-N-(транс-4-гідроксициклогексил)-1-(1-нафтилсульфоніл)піперидин-3-карбоксамід;
(3S)-N-(транс-4-гідроксициклогексил)-1-(2-нафтилсульфоніл)піперидин-3-карбоксамід;
(3S)-1-[(3-хлор-2-метилфеніл)сульфоніл]-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагідронафталін-1-іл]піперидин-3-карбоксамід;
(3S)-1-бензоіл-N-(4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід;
(3S)-1-[(3-хлор-2-метилфеніл)сульфоніл]-N-(цис-4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід;
(3S)-1-[(2-хлорфеніл)сульфоніл]-N-(цис-4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід;
(3S)-1-(біфеніл-4-ілсульфоніл)-N-(транс-4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід;
(3S)-N-(транс-4-гідроксициклогексил)-1-[(4-(трифторметил)феніл)сульфоніл]піперидин-3-карбоксамід;
(3S)-1-[(3-(дифторметокси)феніл)сульфоніл]-N-(транс-4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід;
(3S)-1-[(3-(4-фторфенокси)феніл)сульфоніл]-N-(транс-4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід;

(3S)-N-(транс-4-гідроксициклогексил)-1-[[3-(трифторметокси)феніл]сульфоніл]піперидин-3-карбоксамід;
 (3S)-1-(біфеніл-3-ілсульфоніл)-N-(транс-4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід;
 (3S)-1-[(3-хлор-2-метилфеніл)сульфоніл]-N-(1,2,3,4-тетрагідронафталін-2-іл)піперидин-3-карбоксамід;
 (3S)-1-[(2,6-дихлорфеніл)сульфоніл]-N-(1,2,3,4-тетрагідронафталін-2-іл)піперидин-3-карбоксамід;
 (3S)-1-(фенілсульфоніл)-N-[транс-4-(піридин-4-ілокси)циклогексил]піперидин-3-карбоксамід;
 (3S)-1-[(3-хлор-2-метилфеніл)сульфоніл]-N-[транс-4-(піридин-4-ілокси)циклогексил]піперидин-3-карбоксамід;
 (3S)-N-1-циклогексил-1-фенілпіперидин-3-карбоксамід;
 (3S)-N-1-адамантил-1-фенілпіперидин-3-карбоксамід;
 (3S)-N-(3-гідроксі-1-адамантил)-1-фенілпіперидин-3-карбоксамід;
 (3S)-N-(транс-4-гідроксициклогексил)-1-фенілпіперидин-3-карбоксамід;
 (3S)-N-циклогексил-1-(3-метилфеніл)піперидин-3-карбоксамід;
 (3S)-N-циклогексил-1-(2-фторфеніл)піперидин-3-карбоксамід;
 (3S)-N-циклогексил-1-(4-метоксифеніл)піперидин-3-карбоксамід;
 (3S)-N-циклогексил-1-[2-(трифторметил)феніл]піперидин-3-карбоксамід;
 (3S)-N-циклогексил-1-(2-метилфеніл)піперидин-3-карбоксамід;
 (3S)-N-циклогексил-1-(3-метоксифеніл)піперидин-3-карбоксамід;
 (3S)-N-циклогексил-1-[3-(трифторметил)феніл]піперидин-3-карбоксамід;
 (3S)-N-циклогексил-1-[4-(трифторметил)феніл]піперидин-3-карбоксамід;
 (3S)-N-циклогексил-1-(4-феноксифеніл)піперидин-3-карбоксамід;
 (3S)-1-(4-ціано-2-метилфеніл)-N-циклогексилпіперидин-3-карбоксамід;
 (3S)-N-циклогексил-1-(4-фтор-2-метилфеніл)піперидин-3-карбоксамід;
 (3S)-N-циклогептил-1-фенілпіперидин-3-карбоксамід;
 (3S)-N-циклогексил-1-піридин-2-ілпіперидин-3-карбоксамід;
 (3S)-N-циклогексил-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]піперидин-3-карбоксамід;
 (3S)-N-циклогексил-1-піразин-2-ілпіперидин-3-карбоксамід;
 (3S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-N-циклогексилпіперидин-3-карбоксамід;
 метил 6-((3S)-3-[[4-гідроксициклогексил]аміно]карбоніл]піперидин-1-іл)нікотинат;
 (3S)-N-(4-гідроксициклогексил)-1-хінолін-4-ілпіперидин-3-карбоксамід;
 (3S)-N-(4-гідроксициклогексил)-1-(2-метилхінолін-4-іл)піперидин-3-карбоксамід;
 6-((3S)-3-[[4-гідроксициклогексил]аміно]карбоніл]піперидин-1-іл)нікотинова кислота;

(3S)-N-(4-гідроксициклогексил)-1-(6-фенілпіридазин-3-іл)піперидин-3-карбоксамід;
 (3S)-1-(5-бромпіридин-2-іл)-N-(4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід;
 (3S)-N-(4-гідроксициклогексил)-1-(5-фенілпіридин-2-іл)піперидин-3-карбоксамід;
 (3S)-1-[5-(4-хлорфеніл)піридин-2-іл]-N-(4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід;
 (3S)-1-[5-(3,4-дифторфеніл)піридин-2-іл]-N-(4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід;
 (3S)-1-(2-бром-5-[(метиламіно)карбоніл]феніл)-N-(4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід;
 трет-бутил 6-((3S)-3-[[4-гідроксициклогексил]аміно]карбоніл]піперидин-1-іл)-3',6'-дигідро-3,4'-біпіридин-1'(2'H)-карбоксилат;
 (3S)-N-(4-гідроксициклогексил)-1-[5-(4-метоксифеніл)піридин-2-іл]піперидин-3-карбоксамід;
 (3S)-1-[5-(2-фторфеніл)піридин-2-іл]-N-(4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід;
 (3S)-1-[5-[4-(ацетиламіно)феніл]піридин-2-іл]-N-(4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід;
 (3S)-1-[5-[3-(ацетиламіно)феніл]піридин-2-іл]-N-(4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід;
 (3S)-N-(4-гідроксициклогексил)-1-(6'-метокси-3,3'-біпіридин-6-іл)піперидин-3-карбоксамід;
 (3S)-N-(4-гідроксициклогексил)-1-(5'-метокси-3,3'-біпіридин-6-іл)піперидин-3-карбоксамід;
 (3S)-N-(4-гідроксициклогексил)-1-[5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)піридин-2-іл]піперидин-3-карбоксамід;
 (3S)-1-біфеніл-4-іл-N-(4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід;
 метил 4-[4-((3S)-3-[[4-гідроксициклогексил]аміно]карбоніл]піперидин-1-іл)феніл]-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилат або його фармацевтично прийнятна сіль;
 (3S)-N-циклогексил-1-(2-фтор-4-піридин-4-ілфеніл)піперидин-3-карбоксамід;
 (3S)-1-(2-фтор-4-піридин-4-ілфеніл)-N-[(транс-4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід];
 (3S)-N-(4-оксоциклогексил)-1-фенілпіперидин-3-карбоксамід;
 (3S)-1-[3-(бензилокси)феніл]-N-(транс-4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід;
 (3S)-1-ацетил-N-(3S)-1-[(3-хлор-2-метилфеніл)сульфоніл]піперидин-3-ілпіперидин-3-карбоксамід;
 метил (3S)-3-[[4-((3S)-1-[(3-хлор-2-метилфеніл)сульфоніл]піперидин-3-іламіно)карбоніл]піперидин-1-карбоксилат];
 (3S)-1-(циклогексилкарбоніл)-N-(4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід;
 (3S)-N-(4-гідроксициклогексил)-1-(піперидин-1-ілкарбоніл)піперидин-3-карбоксамід;
 (3S)-N(1)-циклогексил-N(3)-(4-гідроксициклогексил)піперидин-1,3-дикарбоксамід;
 (3S)-N(3)-(4-гідроксициклогексил)-N(1)-фенілпіперидин-1,3-дикарбоксамід;
 (3S)-N-(7-оксоазепан-4-іл)-1-фенілпіперидин-3-карбоксамід;
 (3S)-1-[4-(бензилокси)феніл]-N-(4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід;
 (3S)-N-(1-метилциклогексил)-1-фенілпіперидин-3-карбоксамід;

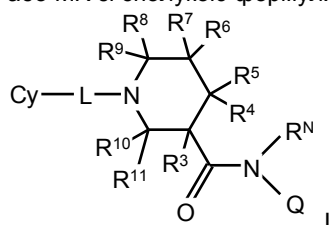
(3S)-N-(1-метил-1-фенілетил)-1-фенілпіперидин-3-карбоксамід і

(3S)-N-[2-(4-хлорфеніл)-1-метилетил]-1-фенілпіперидин-3-карбоксамід;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

24. Композиція, що містить сполуку за п. 1 або 23 і фармацевтично прийнятний носій.

25. Спосіб модулювання 11 β HSD1 або MR, в якому здійснюють контактування вказаного 11 β HSD1 або MR зі сполукою формули I:



або її фармацевтично прийнятною сіллю або проліками, де:

Су являє собою арил, гетероарил, циклоалкіл або гетероциклоалкіл, кожний необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 -W-X-Y-Z;

L відсутній або являє собою SO₂, C(O), C(O)O або C(O)NR⁹;

Q являє собою циклоалкіл або гетероциклоалкіл, кожний необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 -W'-X'-Y'-Z';

або Q являє собою -(CR^{1a}R^{1b})_m-A;

A являє собою арил, гетероарил, циклоалкіл або гетероциклоалкіл, кожний необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 -W'-X'-Y'-Z';

R^{1a} і R^{1b}, кожний, незалежно, являють собою H, галоген, OH, C₁₋₄алкіл, C₁₋₄галогеналкіл, C₁₋₄гідроксилалкіл, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄галогеналкокси або C₁₋₄гідроксилалкокси;

де принаймні один з R^{1a} і R^{1b} не є H;

m дорівнює 1, 2, 3 або 4;

R^N являє собою H, C₁₋₆алкіл, арил, гетероарил, C₃₋₇циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, (C₃₋₇циклоалкіл)алкіл або гетероциклоалкілалкіл;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ і R¹¹, кожний, незалежно, являють собою H, OC(O)R^a, OC(O)OR^b, C(O)OR^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^a, NR^cC(O)OR^b, S(O)R^a, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^a, S(O)₂NR^cR^d, OR^b, SR^b, C₁₋₁₀алкіл, C₁₋₁₀галогеналкіл, C₂₋₁₀алкеніл, C₂₋₁₀алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл, де вказаний C₁₋₁₀алкіл, C₁₋₁₀галогеналкіл, C₂₋₁₀алкеніл, C₂₋₁₀алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл необов'язково заміщені R¹⁴;

або R⁴ і R⁵ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-14-членну циклоалкілну або гетероциклоалкілну групу, яка необов'язково заміщена R¹⁴;

або R⁵ і R⁷ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-14-членну циклоалкілну або гетероциклоалкілну групу, яка необов'язково заміщена R¹⁴;

або R³ і R⁹ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-14-членну циклоалкілну

або гетероциклоалкілну групу, яка необов'язково заміщена R¹⁴;

або R¹⁰ і R¹¹ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-14-членну циклоалкілну або гетероциклоалкілну групу, яка необов'язково заміщена R¹⁴;

або R⁴ і R⁶ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-7-членну конденсовану циклоалкілну групу або 3-7-членну конденсовану гетероциклоалкілну групу, які необов'язково заміщені R¹⁴;

або R⁶ і R⁸ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-7-членну конденсовану циклоалкілну групу або 3-7-членну конденсовану гетероциклоалкілну групу, які необов'язково заміщені R¹⁴;

або R⁴ і R⁹ разом утворюють C₁₋₃алкіленовий місток, який необов'язково заміщений R¹⁴;

або R⁴ і R¹⁰ разом утворюють C₁₋₃алкіленовий місток, який необов'язково заміщений R¹⁴;

або R³ і R⁷ разом утворюють C₁₋₃алкіленовий місток, який необов'язково заміщений R¹⁴;

або R³ і R⁹ разом утворюють C₁₋₃алкіленовий місток, який необов'язково заміщений R¹⁴;

або R⁶ і R¹⁰ разом утворюють C₁₋₃алкіленовий місток, який необов'язково заміщений R¹⁴;

або R⁹ і R¹⁰ разом утворюють C₁₋₃алкіленовий місток, який необов'язково заміщений R¹⁴;

R¹⁴ являє собою галоген, C₁₋₄алкіл, C₁₋₄галогеналкіл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^a, NR^cC(O)OR^b, S(O)R^a, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^a, S(O)₂NR^cR^d;

W, W' і W'', кожний, незалежно, відсутні або являють собою C₁₋₆алкіленіл, C₂₋₆алкеніленіл, C₂₋₆алкініленіл, O, S, NR^e, CO, COO, CONR^e, SO, SO₂, SONR^e або NR^eCONR^f, де вказані C₁₋₆алкіленіл, C₂₋₆алкеніленіл, C₂₋₆алкініленіл, кожний, необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, вибраними з галогену, OH, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄галогеналкокси, аміно, C₁₋₄алкіламіно або C₂₋₈діалкіламіно;

X, X' і X'', кожний, незалежно, відсутні або являють собою C₁₋₆алкіленіл, C₂₋₆алкеніленіл, C₂₋₆алкініленіл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл, де вказані C₁₋₆алкіленіл, C₂₋₆алкеніленіл, C₂₋₆алкініленіл, кожний, необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, вибраними з галогену, CN, NO₂, OH, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄галогеналкокси, аміно, C₁₋₄алкіламіно або C₂₋₈діалкіламіно;

Y, Y' і Y'', кожний, незалежно, відсутні або являють собою C₁₋₆алкіленіл, C₂₋₆алкеніленіл, C₂₋₆алкініленіл, O, S, NR^e, CO, COO, CONR^e, SO, SO₂, SONR^e або NR^eCONR^f, де вказані C₁₋₆алкіленіл, C₂₋₆алкеніленіл, C₂₋₆алкініленіл, кожний, необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, вибраними з галогену, OH, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄галогеналкокси, аміно, C₁₋₄алкіламіно або C₂₋₈діалкіламіно;

Z, Z' і Z'', кожний, незалежно, являють собою H, галоген, CN, NO₂, OH, C₁₋₄алкокси, C₁₋₄галогеналкокси, аміно, C₁₋₄алкіламіно, C₂₋₈діалкіламіно, C₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл, C₂₋₆алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоал-

кіл, де вказаний С₁₋₆алкіл, С₂₋₆алкеніл, С₂₋₆алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл не обов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, вибраними з галогену, С₁₋₆алкілу, С₂₋₆алкенілу, С₂₋₆алкінілу, С₁₋₄галогеналкілу, арилу, циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b або S(O)₂NR^cR^d;

де два -W-X-Y-Z, приєднані до одного і того ж атома, не обов'язково утворюють 3-14-членну циклоалкілну або гетероциклоалкілну групу, кожна не обов'язково заміщена 1, 2 або 3 -W'-X'-Y'-Z';

де два -W'-X'-Y'-Z', приєднані до одного і того ж атома, не обов'язково утворюють 3-14-членну циклоалкілну або гетероциклоалкілну групу, кожна не обов'язково заміщена 1, 2 або 3 -W''-X''-Y''-Z'';

де -W-X-Y-Z не є Н;

де -W'-X'-Y'-Z' не є Н;

де -W''-X''-Y''-Z'' не є Н;

R^a і R^a, кожний, незалежно, являють собою Н, С₁₋₆алкіл, С₁₋₆галогеналкіл, С₂₋₆алкеніл, С₂₋₆алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл, де вказані С₁₋₆алкіл, С₁₋₆галогеналкіл, С₂₋₆алкеніл, С₂₋₆алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл або гетероциклоалкіл, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкілалкіл не обов'язково заміщені Н, ОН, аміно, галогеном, С₁₋₆алкілом, С₁₋₆галогеналкілом, арилом, арилалкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, циклоалкілом або гетероциклоалкілом;

R^b і R^b, кожний, незалежно, являють собою Н, С₁₋₆алкіл, С₁₋₆галогеналкіл, С₂₋₆алкеніл, С₂₋₆алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл, де вказані С₁₋₆алкіл, С₁₋₆галогеналкіл, С₂₋₆алкеніл, С₂₋₆алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл не обов'язково заміщені Н, ОН, аміно, галогеном, С₁₋₆алкілом, С₁₋₆галогеналкілом, арилом, арилалкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, циклоалкілом або гетероциклоалкілом;

R^c і R^d, кожний, незалежно, являють собою Н, С₁₋₁₀алкіл, С₁₋₆галогеналкіл, С₂₋₆алкеніл, С₂₋₆алкініл, арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл, де вказані С₁₋₁₀алкіл, С₁₋₆галогеналкіл, С₂₋₆алкеніл, С₂₋₆алкініл, арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл не обов'язково заміщені Н, ОН, аміно, галогеном, С₁₋₆алкілом, С₁₋₆галогеналкілом, арилом, арилалкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, циклоалкілом або гетероциклоалкілом;

або R^c і R^d разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу;

R^c і R^d, кожний, незалежно, являють собою Н, С₁₋₁₀алкіл, С₁₋₆галогеналкіл, С₂₋₆алкеніл, С₂₋₆алкініл, арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл, де вказані С₁₋₁₀алкіл, С₁₋₆галогеналкіл, С₂₋₆алкеніл, С₂₋₆алкініл, арил, гете-

роарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл не обов'язково заміщені Н, ОН, аміно, галогеном, С₁₋₆алкілом, С₁₋₆галогеналкілом, С₁₋₆галогеналкілом, арилом, арилалкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, циклоалкілом або гетероциклоалкілом;

або R^c і R^d разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу;

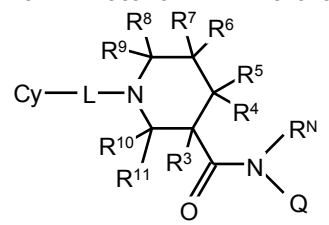
R^e і R^f, кожний, незалежно, являють собою Н, С₁₋₁₀алкіл, С₁₋₆галогеналкіл, С₂₋₆алкеніл, С₂₋₆алкініл, арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл, де вказані С₁₋₁₀алкіл, С₁₋₆галогеналкіл, С₂₋₆алкеніл, С₂₋₆алкініл, арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл не обов'язково заміщені Н, ОН, аміно, галогеном, С₁₋₆алкілом, С₁₋₆галогеналкілом, С₁₋₆галогеналкілом, арилом, арилалкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, циклоалкілом або гетероциклоалкілом;

або R^e і R^f разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу; і

R^g являє собою Н, С₁₋₆алкіл, арил, гетероарил, С₃₋₇циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, (С₃₋₇циклоалкіл)алкіл або гетероциклоалкілалкіл.

26. Спосіб за п. 25, де вказаним модулюванням є інгібування.

27. Спосіб інгібування перетворення кортизону у кортизол у клітині, в якому здійснюють контактування вказаної клітини зі сполукою формули I:



або її фармацевтично прийнятною сіллю або проліками, де:

Sy являє собою арил, гетероарил, циклоалкіл або гетероциклоалкіл, кожний не обов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 -W-X-Y-Z;

L відсутній або являє собою SO₂, C(O), C(O)O або C(O)NR^g;

Q являє собою циклоалкіл або гетероциклоалкіл, кожний не обов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 -W'-X'-Y'-Z';

або Q являє собою -(CR^{1a}R^{1b})_m-A;

A являє собою арил, гетероарил, циклоалкіл або гетероциклоалкіл, кожний не обов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 -W'-X'-Y'-Z';

R^{1a} і R^{1b}, кожний, незалежно, являють собою Н, галоген, ОН, С₁₋₄алкіл, С₁₋₄галогеналкіл, С₁₋₄гідроксилалкіл, С₁₋₄алкокси, С₁₋₄галогеналкокси або С₁₋₄гідроксилалкокси;

де принаймні один з R^{1a} і R^{1b} не є Н;

m дорівнює 1, 2, 3 або 4;

R^N являє собою Н, С₁₋₆алкіл, арил, гетероарил, С₃₋₇циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетеро-

арилалкіл, (C_{3-7} циклоалкіл)алкіл або гетероциклоалкілалкіл;
 $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$, кожний, незалежно, являють собою $H, OC(O)R^a, OC(O)OR^b, C(O)OR^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^a, NR^cC(O)OR^b, S(O)R^a, S(O)NR^cR^d, S(O)_2R^a, S(O)_2NR^cR^d, OR^b, SR^b, C_{1-10}$ алкіл, C_{1-10} галогеналкіл, C_{2-10} алкеніл, C_{2-10} алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл, де вказаний C_{1-10} алкіл, C_{1-10} галогеналкіл, C_{2-10} алкеніл, C_{2-10} алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл необов'язково заміщені R^{14} ;
 або R^4 і R^5 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-14-членну циклоалкілну або гетероциклоалкілну групу, яка необов'язково заміщена R^{14} ;
 або R^6 і R^7 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-14-членну циклоалкілну або гетероциклоалкілну групу, яка необов'язково заміщена R^{14} ;
 або R^8 і R^9 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-14-членну циклоалкілну або гетероциклоалкілну групу, яка необов'язково заміщена R^{14} ;
 або R^{10} і R^{11} разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-14-членну циклоалкілну або гетероциклоалкілну групу, яка необов'язково заміщена R^{14} ;
 або R^4 і R^5 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-7-членну конденсовану циклоалкілну групу або 3-7-членну конденсовану гетероциклоалкілну групу, які необов'язково заміщені R^{14} ;
 або R^6 і R^8 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-7-членну конденсовану циклоалкілну групу або 3-7-членну конденсовану гетероциклоалкілну групу, які необов'язково заміщені R^{14} ;
 або R^4 і R^9 разом утворюють C_{1-3} залкіленовий місток, який необов'язково заміщений R^{14} ;
 або R^4 і R^{10} разом утворюють C_{1-3} залкіленовий місток, який необов'язково заміщений R^{14} ;
 або R^3 і R^7 разом утворюють C_{1-3} залкіленовий місток, який необов'язково заміщений R^{14} ;
 або R^3 і R^9 разом утворюють C_{1-3} залкіленовий місток, який необов'язково заміщений R^{14} ;
 або R^6 і R^{10} разом утворюють C_{1-3} залкіленовий місток, який необов'язково заміщений R^{14} ;
 або R^9 і R^{10} разом утворюють C_{1-3} залкіленовий місток, який необов'язково заміщений R^{14} ;
 R^{14} являє собою галоген, C_{1-4} алкіл, C_{1-4} галогеналкіл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, $CN, NO_2, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)_2R^b$ або $S(O)_2NR^cR^d$;
 W, W' і W'' , кожний, незалежно, відсутні або являють собою C_{1-6} алкіленіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, $O, S, NR^e, CO, COO, CONR^e, SO, SO_2, SONR^e$ або NR^eCONR^f , де вказані C_{1-6} алкіленіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, кожний, необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, вибраними з

галогену, OH, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, аміно, C_{1-4} алкіламіно або C_{2-8} діалкіламіно;
 X, X' і X'' , кожний, незалежно, відсутні або являють собою C_{1-6} алкіленіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл, де вказані C_{1-6} алкіленіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з галогену, CN, NO_2, OH, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, аміно, C_{1-4} алкіламіно або C_{2-8} діалкіламіно;
 Y, Y' і Y'' , кожний, незалежно, відсутні або являють собою C_{1-6} алкіленіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, $O, S, NR^e, CO, COO, CONR^e, SO, SO_2, SONR^e$ або NR^eCONR^f , де вказані C_{1-6} алкіленіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, кожний, необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, вибраними з галогену, OH, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, аміно, C_{1-4} алкіламіно або C_{2-8} діалкіламіно;
 Z, Z' і Z'' , кожний, незалежно, являють собою $H, \text{галоген}, CN, NO_2, OH, C_{1-4}$ алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, аміно, C_{1-4} алкіламіно, C_{2-8} діалкіламіно, C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл, де вказаний C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, вибраними з галогену, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-4} галогеналкілу, арилу, циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу, $CN, NO_2, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)_2R^b$ або $S(O)_2NR^cR^d$;
 де два $-W-X-Y-Z$, приєднані до одного і того ж атома, необов'язково утворюють 3-14-членну циклоалкілну або гетероциклоалкілну групу, кожна необов'язково заміщена 1, 2 або 3 $-W''-X''-Y''-Z''$;
 де два $-W'-X'-Y'-Z'$, приєднані до одного і того ж атома, необов'язково утворюють 3-14-членну циклоалкілну або гетероциклоалкілну групу, кожна необов'язково заміщена 1, 2 або 3 $-W''-X''-Y''-Z''$;
 де $-W-X-Y-Z$ не є H ;
 де $-W'-X'-Y'-Z'$ не є H ;
 де $-W''-X''-Y''-Z''$ не є H ;
 R^a і R^b , кожний, незалежно, являють собою H, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл, де вказані C_{1-6} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл; гетероциклоалкіл, гетероциклоалкілалкіл необов'язково заміщені H, OH , аміно, галогеном, C_{1-6} алкілом, C_{1-6} галогеналкілом, арилом, арилалкілом, гетероариллом, гетероарилалкілом, циклоалкілом або гетероциклоалкілом;
 R^b і R^b , кожний, незалежно, являють собою H, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл, де вказані C_{1-6} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл необов'язково заміщені H, OH , аміно, галогеном, C_{1-6} алкілом, C_{1-6} галогеналкілом, C_{1-6}

гетероциклоалкільну групу, які необов'язково заміщені R^{14} .

або R^6 і R^8 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-7-членну конденсовану циклоалкільну групу або 3-7-членну конденсовану гетероциклоалкільну групу, які необов'язково заміщені R^{14} .

або R^4 і R^9 разом утворюють C_{1-3} алкіленовий місток, який необов'язково заміщений R^{14} ;

або R^4 і R^{10} разом утворюють C_{1-3} алкіленовий місток, який необов'язково заміщений R^{14} ;

або R^3 і R^7 разом утворюють C_{1-3} алкіленовий місток, який необов'язково заміщений R^{14} ;

або R^3 і R^9 разом утворюють C_{1-3} алкіленовий місток, який необов'язково заміщений R^{14} ;

або R^6 і R^{10} разом утворюють C_{1-3} алкіленовий місток, який необов'язково заміщений R^{14} ;

або R^9 і R^{10} разом утворюють C_{1-3} алкіленовий місток, який необов'язково заміщений R^{14} ;

R^{14} являє собою галоген, C_{1-4} алкіл, C_{1-4} галогеналкіл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, CN , NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ або $S(O)_2NR^cR^d$;

W , W' і W'' , кожний, незалежно, відсутні або являють собою C_{1-6} алкіленіл, C_{2-6} алкеніленіл, C_{2-6} алкініленіл, O , S , NR^e , CO , COO , $CONR^e$, SO , SO_2 , $SONR^e$ або NR^eCONR^e , де вказані C_{1-6} алкіленіл, C_{2-6} алкеніленіл, C_{2-6} алкініленіл, кожний, необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, вибраними з галогену, OH , C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, аміно, C_{1-4} алкіламіно або C_{2-6} діалкіламіно;

X , X' і X'' , кожний, незалежно, відсутні або являють собою C_{1-6} алкіленіл, C_{2-6} алкеніленіл, C_{2-6} алкініленіл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл, де вказані C_{1-6} алкіленіл, C_{2-6} алкеніленіл, C_{2-6} алкініленіл, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з галогену, CN , NO_2 , OH , C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, аміно, C_{1-4} алкіламіно або C_{2-6} діалкіламіно;

Y , Y' і Y'' , кожний, незалежно, відсутні або являють собою C_{1-6} алкіленіл, C_{2-6} алкеніленіл, C_{2-6} алкініленіл, O , S , NR^e , CO , COO , $CONR^e$, SO , SO_2 , $SONR^e$ або NR^eCONR^e , де вказані C_{1-6} алкіленіл, C_{2-6} алкеніленіл, C_{2-6} алкініленіл, кожний, необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, вибраними з галогену, OH , C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, аміно, C_{1-4} алкіламіно або C_{2-6} діалкіламіно;

Z , Z' і Z'' , кожний, незалежно, являють собою H , галоген, CN , NO_2 , OH , C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, аміно, C_{1-4} алкіламіно, C_{2-6} діалкіламіно, C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл, де вказаний C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, вибраними з галогену, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-4} галогеналкілу, арилу, циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу, CN , NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ або $S(O)_2NR^cR^d$;

де два $-W-X-Y-Z$, приєднані до одного і того ж атома, необов'язково утворюють 3-14-членну циклоалкільну або гетероциклоалкільну групу, кожна необов'язково заміщена 1, 2 або 3 $-W''-X''-Y''-Z''$;

де два $-W'-X'-Y'-Z'$, приєднані до одного і того ж атома, необов'язково утворюють 3-14-членну циклоалкільну або гетероциклоалкільну групу, кожна необов'язково заміщена 1, 2 або 3 $-W''-X''-Y''-Z''$;

де $-W-X-Y-Z$ не є H ;

де $-W'-X'-Y'-Z'$ не є H ;

де $-W''-X''-Y''-Z''$ не є H ;

R^a і R^a , кожний, незалежно, являють собою H , C_{1-6} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл, де вказані C_{1-6} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл; гетероциклоалкіл, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкіл необов'язково заміщені H , OH , аміно, галогеном, C_{1-6} алкілом, C_{1-6} галогеналкілом, арилом, арилалкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, циклоалкілом або гетероциклоалкілом;

R^b і R^b , кожний, незалежно, являють собою H , C_{1-6} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкіл або гетероциклоалкіл, де вказані C_{1-6} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкіл або гетероциклоалкіл необов'язково заміщені H , OH , аміно, галогеном, C_{1-6} алкілом, C_{1-6} галогеналкілом, C_{1-6} галогеналкілом, арилом, арилалкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, циклоалкілом або гетероциклоалкілом;

R^c і R^d , кожний, незалежно, являють собою H , C_{1-10} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкіл або гетероциклоалкіл, де вказані C_{1-10} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкіл або гетероциклоалкіл необов'язково заміщені H , OH , аміно, галогеном, C_{1-6} алкілом, C_{1-6} галогеналкілом, C_{1-6} галогеналкілом, арилом, арилалкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, циклоалкілом або гетероциклоалкілом;

або R^c і R^d разом з атомом N , до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкільну групу;

R^c і R^d , кожний, незалежно, являють собою H , C_{1-10} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкіл або гетероциклоалкіл, де вказані C_{1-10} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкіл або гетероциклоалкіл необов'язково заміщені H , OH , аміно, галогеном, C_{1-6} алкілом, C_{1-6} галогеналкілом, C_{1-6} галогеналкілом, арилом, арилалкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, циклоалкілом або гетероциклоалкілом;

або R^c і R^d разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу;

R^e і R^f , кожний, незалежно, являють собою H, C_{1-10} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл, де вказані C_{1-10} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл необов'язково заміщені H, OH, аміно, галогеном, C_{1-6} алкілом, C_{1-6} галогеналкілом, C_{1-6} галогеналкілом, арилом, арилалкілом, гетероарилалкілом, гетероарилалкілом, циклоалкілом або гетероциклоалкілом;

або R^e і R^f разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу; і

R^g являє собою H, C_{1-6} алкіл, арил, гетероарил, C_{3-7} циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, (C_{3-7} циклоалкіл)алкіл або гетероциклоалкілалкіл.

29. Спосіб за п. 28, де вказаним захворюванням є ожиріння, діабет, відсутність толерантності до глюкози, несприйнятливість до інсуліну, гіперглікемія, гіпертензія, гіперліпідемія, порушення пізнавального процесу, депресія, деменція, глаукома, серцево-судинні захворювання, остеопороз, запалення, серцево-судинне, ниркове або запальне захворювання, серцева недостатність, атеросклероз, артеріосклероз, захворювання коронарних артерій, тромбоз, стенокардія, захворювання периферичних судин, ураження стінок судин, інсульт, дисліпідемія, гіперліпопротеїнемія, діабетична дисліпідемія, змішана дисліпідемія, гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, метаболічний синдром або загальне пошкодження органа-мішені, пов'язане з альдостероном.

Галузь винаходу

Даний винахід стосується модуляторів 11β -гідроксистероїддегідрогенази типу 1 (11β HSD1) і/або мінералкортикоїдного рецептора (MR), їх композицій і способів застосування.

Рівень техніки

Глюкокортикоїди являють собою стероїдні гормони, які регулюють обмін, функціонування і розподіл жирів. У хребетних тварин глюкокортикоїди також здійснюють важливі і різноманітні фізіологічні впливи на розвиток, нейробіологію, запальний процес, кров'яний тиск, метаболізм і запрограмовану загибель клітин. У людей першим ендогенно-продукованим глюкокортикоїдом є кортизол. Кортизол синтезується у пучковій зоні кори надниркових залоз під контролем нейроендокринного ланцюга короткочасного зворотного зв'язку, що називається гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозною (НРА) віссю. Продукування кортизолу наднирковими залозами здійснюється під контролем адренокортикотропного гормону (АКТН), фактора, що продукується і секретується передньою часткою і гіпофіза. Продукування АКТН передньою часткою гіпофіза є у високій мірі саморегульованим і запускається кортиколіберіном (CRH), що виробляється паравентрикулярним ядром гіпоталамуса. НРА вісь підтримує концентрації циркулюючого кортизолу в обмежених межах, прогресивно збільшуючи концентрацію до добового максимуму або у період стресу, і швидко виснажуючи завдяки петлі негативного зворотного зв'язку, що виникає внаслідок здатності кортизолу придушувати продукування АКТН у передній частці гіпофіза і продукування CRH у гіпоталамусі.

Альдостерон є ще одним гормоном, який продукується корою надниркових залоз; альдостерон регулює гомеостаз натрію і калію. П'ятдесят років тому роль надлишку альдостерону у захворюванні людини була описана для синдрому первинного альдостеронізму (Conn, (1955), J. Lab. Clin. Med. 45: 6-17). У наш час очевидно, що підвищені рівні

альдостерону пов'язані з негативними впливами на серце і нирки, і є головними факторами захворюваності і смертності як при серцевій недостатності, так і при артеріальній гіпертензії.

Два члени суперсімейства ядерних гормональних рецепторів, глюкокортикоїдний рецептор (GR) і мінералкортикоїдний рецептор (MR), опосередковують дію кортизолу *in vivo*, при цьому первинним внутрішньоклітинним рецептором альдостерону є MR. Ці рецептори також називають "ліганд-залежними факторами транскрипції", оскільки їх активність залежить від рецептора, зв'язаного з лігандом (наприклад, з кортизолом); при зв'язуванні ліганду ці рецептори безпосередньо модулюють транскрипцію за допомогою ДНК-зв'язуючих доменів, що мають структуру «цинкових пальців», і доменів активації транскрипції.

Історично склалося так, що основними факторами дії глюкокортикоїдів вважають три перші фактори: 1) циркулюючі рівні глюкокортикоїдів (які регулюються головним чином НРА віссю), 2) білкові зв'язування глюкокортикоїдами у циркуляції, і 3) внутрішньоклітинна щільність рецепторів у тканинах-мішенях. Нещодавно був ідентифікований четвертий фактор дії глюкокортикоїдів: тканиноспецифічний пререцепторний метаболізм глюкокортикоїд-активуючих та -інактивуючих ферментів. Ці 11β -гідроксистероїддегідрогенази (11β -HSD) діють як пререцепторні контролюючі ферменти, які модулюють активацію GR і MR, регулюючи глюкокортикоїдні гормони. До нашого часу було клоновано і охарактеризовано два відмінних один від одного ізоферменти 11β -HSD: 11β HSD1 (також відомий як 11β -HSD тип 1, 11β HSD1, HSD11B1, HDL і HSD11L) і 11β HSD2. 11β HSD1 і 11β HSD2 каталізують взаємне перетворення гормонально активного кортизолу (кортикостерону у гризунів) і неактивного кортизону (11β -дегідрокортикостерону у гризунів). 11β HSD1 широко представлений у тканинах щура і людини; експресія ферменту і відповідної мРНК була виявле-

на у легенях, яєчках і у найбільшій кількості у печінці і жировій тканині. 11 β HSD1 каталізує як 11-бета-дегідрогенізацію, так і зворотну реакцію 11-оксоредакції, незважаючи на те, що 11 β HSD1 діє переважно як NADPH-залежна оксоредактаза в інтактних клітинах і тканинах, каталізуючи активацію кортизолу з інертного кортизону (Low et al. (1994) *J. Mol. Endocrin.* 13: 167-174), і як повідомлялося, регулює доступ глюкокортикоїду до GR. І навпаки, експресія 11 β HSD2, виявлена головним чином у тканинах-мішенях мінералокортикоїдів, таких як нирки, плацента, товста кишка і слинна залоза, діє як NAD-залежна дегідратаза, каталізуючи інактивацію кортизолу до кортизону (Albiston et al. (1994) *Mol. Cell. Endocrin.* 105: R11-R17), і, як було виявлено, захищає MR від надлишку глюкокортикоїдів, наприклад, від високих рівнів рецептор-активного кортизолу (Blum, et al., (2003) *Prog. Nucl. Acid Res. Mol. Biol.* 75: 173-216).

In vitro MR зв'язується з кортизолом і альдостероном з рівною афінністю. Тканинна специфічність активності альдостерону, однак, обумовлена експресією 11 β HSD2 (Funder et al. (1988), *Science* 242: 583-585). Інактивація кортизолу до кортизону під дію 11 β HSD2 на сайті MR сприяє зв'язуванню альдостерону з рецептором in vivo. Зв'язування альдостерону з MR приводить до дисоціації ліганд-активованого MR з мультибілкового комплексу, що містить білки-шаперони, до транслокації MR в ядро, і до зв'язування з гормон-регуляторними елементами у регуляторних областях промоторів генів-мішеней. У межах дистального нефрону нирки надходження сироватки і експресія глюкокортикоїд індукційного кінази-1 (sgk-1) приводить до адсорбції іонів Na⁺ і води через епітеліальний натрієвий канал, а також до екскреції калію з подальшим об'ємним розширенням і гіпертензією (Bhargava et al., (2001), *Endo* 142: 1587-1594).

У людей підвищені концентрації альдостерону приводять до ендотеліальної дисфункції, інфаркту міокарда, атрофії лівого шлуночка і смерті. З метою зниження цих побічних ефектів було здійснено множини інтервенційних методик для контролю надактивності альдостерону і зниження одержуваної у результаті артеріальної гіпертензії і пов'язаних з нею серцево-судинних наслідків. Інгібування ангіотензин-перетворюючого ферменту (ACE) і блокада ангіотензинового рецептора типу 1 (AT1R) являють собою дві стратегії, що безпосередньо впливають на систему ренін-ангіотензин-альдостерон (RAAS). Однак, хоча інгібування ACE і антагонізм AT1R спочатку знижують концентрації альдостерону, при постійній терапії циркулюючі концентрації цього гормону повертаються до вихідних рівнів (феномен відомий як "вислизання альдостерону"). Важливо, що спільне введення антагоніста MR, спіронолактону або еплеренону, напряду блокує негативні впливи цього механізму вислизання і значно знижує смертність пацієнтів (Pitt et al., *New England J. Med.* (1999), 341: 709-719; Pitt et al., *New England J. Med.* (2003), 348: 1309-1321). Таким чином, антагонізм MR може бути важливим підходом при лікуванні великого числа пацієнтів, які страждають артеріальною гіпертензією і серцево-судинним захворюванням,

зокрема, пацієнтів з підвищеним артеріальним тиском з ризиком ураження органу-мішені.

Мутації у будь-якому з генів, що кодуєть ферменти 11-бета-HSD, приводять до патології у людини. Наприклад, 11 β HSD2 експресований у чутливих до альдостерону тканинах, таких як, дистальні нефрони, слинні залози і слизова оболонка товстої кишки, де його кортизол-дегідрогеназна активність служить для захисту по суті неселективного MR від забороненого накопичення кортизолом (Edwards et al. (1988) *Lancet* 2: 986-989). Індивідууми з мутаціями в 11 β HSD2 відчувують нестачу цієї кортизол-інактивуючої активності і, у результаті, страждають синдромом уявного надлишку мінералокортикоїдів (що також називається "SAME"), який характеризується артеріальною гіпертензією, гіпокалемією і затримкою натрію (Wilson et al. (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 95: 10200-10205). Аналогічно, мутації в 11 β HSD1, первинний регулятор тканино-специфічної глюкокортикоїдної біодоступності, і у гені, що кодує співлокалізований NADPH-генерований фермент гексоза-6-фосфатдегідрату (H6PD), може привести до дефіциту кортизонредуктази (CRD), внаслідок чого не відбувається активація кортизону до кортизолу, що приводить до надлишку андрогену, обумовленого андренокортикотропіном. У пацієнтів з CRD відбувається екскреція фактично всіх глюкокортикоїдів у вигляді метаболітів кортизону (тетрагідрокортизону) з низьким вмістом або повною відсутністю метаболітів кортизолу (тетрагідрокортизолів). При пероральному надходженні кортизону, у пацієнтів з CRD спостерігаються патологічно низькі концентрації кортизолу у плазмі. У таких хворих відмічають обумовлений АКТН надлишок андрогенів (гірсутизм, порушення менструального циклу, гіперандрогенізм). Фенотип, подібний до фенотипу при полікістозному синдромі яєчників (PCOS) (Draper et al. (2003) *Nat. Genet.* 34: 434-439).

Важливість HPA осі для контролю відхилень глюкокортикоїдів очевидна на основі того факту, що порушення гомеостазу в HPA осі внаслідок або надлишку, або дефіциту секреції або активності приводить до виникнення синдрому Кушинга або хвороби Аддісона, відповідно (Miller і Chrousos (2001) *Endocrinology і Metabolism*, eds. Felig і Frohman (McGraw-Hill, New York), 4th Ed.: 387-524). У пацієнтів з синдромом Кушинга (рідкісна хвороба, яка характеризується системним надлишком глюкокортикоїдів, що виникає внаслідок опухання надниркових залоз або гіпофіза) або у пацієнтів, які одержують глюкокортикоїдну терапію, розвивається оборотне вісцеральне ожиріння. Цікаво, що фенотип пацієнтів синдрому Кушинга дуже нагадує фенотип при метаболічному синдромі Рівена (також відомий як синдром Х або синдром стійкості до інсуліну), симптоми якого включають вісцеральне ожиріння, непереносимість глюкози, стійкість до інсуліну, артеріальну гіпертензію, діабет типу 2 і гіперліпідемію (Reaven (1993) *Ann. Rev. Med.* 44: 121-131). Однак роль глюкокортикоїдів у переважючих формах ожиріння людини залишається незрозумілою, тому що у більшості пацієнтів з метаболічним синдромом циркулюючі концентрації

глюкокортикоїду не підвищені. При метаболічному синдромі було показано, що насправді вплив глюкокортикоїдів на тканини-мішені залежить не тільки від циркулюючих рівнів, але також і від внутрішньоклітинної концентрації, підвищеної локальної активності глюкокортикоїдів у жировій тканині і скелетних м'язах. Були накопичені докази того, що у жирових відкладеннях людей, які страждають ожирінням, ферментна активність 11 β HSD1, яка відновлює активні глюкокортикоїди з неактивних форм і грає головну роль у регуляції внутрішньоклітинної концентрації глюкокортикоїду, звичайно підвищується. Це наводить на думку про її роль у локальній реактивації глюкокортикоїдів при ожирінні і метаболічному синдромі.

Враховуючи здатність 11 β HSD1 відновлювати кортизол з інертного циркулюючого кортизону, значна увага була приділена його ролі у посиленні функції глюкокортикоїдів. 11 β HSD1 експресований у багатьох основних тканинах, багатих GR, у тому числі у тканинах, що мають значну метаболічну важливість, таких як печінка, жирова тканина і скелетні м'язи, і по суті було зроблено припущення про те, що він сприяє посиленню тканино-специфічного антагонізму інсуліну, опосередкованого глюкокортикоїдами. Враховуючи а) фенотипічну подібність глюкокортикоїдного надлишку (синдром Кушинга) і метаболічного синдрому до нормального рівня циркулюючих глюкокортикоїдів в останньому випадку, а також б) здатність 11 β HSD1 утворювати активний кортизол з неактивного кортизону тканино-специфічним чином, було зроблено припущення, що центральне ожиріння і пов'язані з ним метаболічні ускладнення при синдромі X є результатом підвищеної активності 11 β HSD1 у межах жирової тканини, що приводить до "хвороби Кушинга сальника" (Bujalska et al. (1997) *Lancet* 349: 1210-1213). Дійсно, було показано, що у жировій тканині страждаючих ожирінням гризунів і людей підвищена регуляція 11 β HSD1 (Livingstone et al. (2000) *Endocrinology* 131: 560-563; Rask et al. (2001) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86: 1418-1421; Lingsay et al. (2003) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88: 2738-2744; Wake et al. (2003) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88: 3983-3988).

Додатковим підтвердженням цієї точки зору є дослідження на моделях трансгенних мишей. Специфічна для жирової тканини надекспресія 11 β HSD1 під контролем промотору aP2 у миші дає фенотип, що дуже нагадує метаболічний синдром людини (Masuzaki et al. (2001) *Science* 294: 2166-2170; Masuzaki et al. (2003) *J. Clinical Invest.* 112: 83-90). Важливим моментом є той факт, що цей фенотип супроводжується не підвищенням загальної кількості циркулюючих кортикостеронів, а підвищенням локального продукування кортикостерону у жирових відкладеннях. Підвищена активність 11 β HSD1 у цих мишей (у 2-3 рази) дуже подібна до активності 11 β HSD1 при ожирінні людини (Rask et al. (2001) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86: 1418-1421). Це припускає, що місцеве перетворення інертного глюкокортикоїду, опосередковане 11 β HSD1, в активний глюкокортикоїд може

здійснювати глибокий вплив на чутливість всього організму до інсуліну.

Базуючись на цих даних, можна припустити, що скорочення 11 β HSD1 приведе до підвищення чутливості до інсуліну і переносимості глюкози внаслідок дефіциту рівнів глюкокортикоїдів у специфічних тканинах. Це фактично випадок, показаний в експериментах на мишах з дефіцитом 11 β HSD1, здійснених внаслідок гомологічної рекомбінації (Kotelevstev et al. (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 94: 14924-14929; Morton et al. (2001) *J. Biol. Chem.* 276: 41293-41300; Morton et al. (2004) *Diabetes* 53: 931-938). У цих мишей повністю відсутня активна 11-кеторедуктаза, що підтверджує, що 11 β HSD1 кодує тільки активний фермент, здатний до формування активного кортикостерону з інертного 11-дегідрокортикостерону. Миші з дефіцитом 11 β HSD1 стійкі до гіперглікемії, викликаній харчуванням і стресом, володіють ослабленою індуцією глюконеогенних ферментів печінки (PEPCK, G6P), у них спостерігається підвищена чутливість до інсуліну у жировій тканині, і вони володіють поліпшеними ліпідними параметрами (знижено кількість тригліцеридів і підвищено кількість кардіопротекторних HDL). Крім того, у цих тварин була відмічена відсутність ожиріння, обумовленого харчуванням з високим вмістом жиру. Узагальнюючи, дослідження на трансгенних мишах підтверджують роль локальної реактивації глюкокортикоїдів у контролюванні печінкової і периферичної чутливості до інсуліну, і роблять можливим припустити, що інгібування активності 11 β HSD1 може виявитися ефективним при лікуванні великого числа глюкокортикоїд-пов'язаних розладів, включаючи ожиріння, стійкість до інсуліну, гіперглікемію і гіперліпідемію.

Були опубліковані дані у підтримку цієї гіпотези. Нещодавно було зроблено повідомлення, що 11 β HSD1 грає визначену роль у патогенезі центрального ожиріння і виникненні метаболічного синдрому у людей. Підвищена експресія гена 11 β HSD1 пов'язана з метаболічними порушеннями у жінок, які страждають ожирінням, і підвищена експресія цього гена, як вважають, бере участь у підвищеному локальному перетворенні кортизону у кортизол у жировій тканині людей, які страждають ожирінням (Engeli, et al., (2004) *Obes. Res.* 12: 9-17).

Було показано, що новий клас інгібіторів 11 β HSD1, арилсульфонамідотіазоли, поліпшує чутливість печінки до інсуліну і знижує рівні глюкози крові у гіперглікемічних лініях мишей (Barf et al. (2002) *J. Med. Chem.* 45: 3813-3815; Alberts et al. *Endocrinology* (2003) 144: 4755-4762). Крім того, нещодавно було виявлено, що селективні інгібітори 11 β HSD1 можуть поліпшувати проходження тяжкої гіперглікемії у мишей, які страждають спадковим діабетичним ожирінням. Таким чином, 11 β HSD1 є багатообіцяючим фармацевтичним об'єктом для лікування метаболічного синдрому (Masuzaki, et al., (2003) *Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord.* 3: 255-62).

А. Ожиріння і метаболічний синдром

Як описано вище, різні докази наводять на думку, що інгібування активності 11 β HSD1 може бути ефективним у боротьбі з ожирінням і/або аспектами групи метаболічного синдрому, включаючи непереносимість глюкози, резистентність до інсуліну, гіперглікемію, гіпертензію і/або гіперліпідемію. Глюкокортикоїди відомі як антагоністи дії інсуліну, і зниження місцевих рівнів глюкокортикоїдів шляхом інгібування перетворення внутрішньоклітинного кортизону у кортизол повинно підвищити печінкову і/або периферичну чутливість до інсуліну і потенційно знизити вісцеральне ожиріння. Як описано вище, миші з нокаутом 11 β HSD1 резистентні до гіперглікемії, у них показано ослаблення індукції основних глюконеогенних ферментів печінки, значно підвищена чутливість до інсуліну у жировій тканині і поліпшені ліпідні параметри. Крім того, у цих тварин відсутнє ожиріння, викликане дією з високим вмістом жиру (Kotelevstev et al. (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 94: 14924-14929; Morton et al. (2001) *J. Biol. Chem.* 276: 41293-41300; Morton et al. (2004) *Diabetes* 53: 931-938). Таким чином, можна припустити, що інгібування 11 β HSD1 буде мати різні позитивні ефекти на печінку, жирову тканину і/або скелетні м'язи, зокрема, пов'язані з ослабленням компонента(ів) метаболічного синдрому і/або ожиріння.

В. Функція підшлункової залози

Глюкокортикоїди, як відомо, інгібують стимульовану глюкозою секрецію інсуліну панкреатичними бета-клітинами (Billaudel and Sutter (1979) *Norm. Metab. Rec.* 11: 555-560). При синдромі Кушинга і при діабеті у щурів Zucker fa/fa значно знижена секреція інсуліну, що стимулюється глюкозою (Ogawa et al. (1992) *J. Clin. Invest.* 90: 497-504). Було описано, що мРНК і активність 11 β HSD1 у панкреатичних клітинах острівців мишей ob/ob та інгібування цієї активності карбенексолон, інгібітором 11 β HSD1, поліпшує вироблення інсуліну, що стимулюється глюкозою (Davani et al. (2000) *J. Biol. Chem.* 275: 34841-34844). Таким чином, можна припустити, що інгібування 11 β HSD1 буде мати позитивні ефекти на підшлункову залозу, включаючи посилення вироблення інсуліну, що стимулюється глюкозою.

С. Пізнавальна здатність і деменція

Помірне ослаблення пізнавальної здатності є загальною ознакою старіння, яке може бути зрештою пов'язане з розвитком деменції. І у дорослих тварин, і у людей міжособистісні відмінності загальної пізнавальної функції пов'язані з варіабельністю у довготривалому впливі глюкокортикоїдів (Lupien et al. (1998) *Nat. Neurosci.* 1: 69-73). Крім того, порушення регуляції НРА осі, що приводить до хронічного впливу надмірної кількості глюкокортикоїдів у визначних підобластях мозку, як припускають, сприяє ослабленню пізнавальної функції (McEwen and Sapolsky (1995) *Curr. Opin. Neurobiol.* 5: 205-216). 11 β HSD1 широко представлена у мозку і експресується у багатьох підобластях, включаючи гіпокамп, лобову кору і мозочок (Sandeep et al. (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. Early Edition*: 1-6). Обробка первинних клітин гіпокампа інгібітором 11 β HSD1 карбенексолон захищає клітини від глюкокортикоїд-опосередкованого посилення ней-

ротоксичності збуджуючих амінокислот (Rajan et al. (1996) *J. Neurosci.* 16: 65-70). Крім того, миші з дефіцитом 11 β HSD1 захищені від глюкокортикоїд-пов'язаної дисфункції гіпокампа, яка пов'язана зі старінням (Yau et al. (2001) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 98: 4716-4721). У двох рандомізованих по групах подвійного сліпого лікування плацебо-контрольованих паралельних дослідженнях, введення карбенексолону поліпшило швидкість мови і словесну пам'ять (Sandeep et al. (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. Early Edition*: 1-6). Таким чином, можна зробити припущення, що інгібування 11 β HSD1 ослаблює вплив глюкокортикоїдів у головному мозку і захищає проти негативних впливів глюкокортикоїдів на нейрональну функцію, включаючи ослаблення пізнавальної здатності, деменцію і/або депресію.

Д. Внутрішньоочний тиск

Глюкокортикоїди можуть використовуватися місцево і системно при широкому колі станів у клінічній офтальмології. Одним зі специфічних ускладнень, пов'язаних з такими режимами лікування, є глаукома, яка викликається прийомом кортикостероїдів. Ця патологія характеризується значним збільшенням внутрішньоочного тиску (IOP). У своїй найбільш прогресуючій і невиліковній формі IOP може привести до часткової втрати зору і зрештою сліпоти. IOP є співвідношенням між виробленням водянистої тілесної рідини і її відтоком. Вироблення водянистої рідини відбувається у непігментованих епітеліальних клітинах (NPE), а відтік відбувається через клітини трабекулярної сітки. 11 β HSD1 був локалізований у клітинах NPE (Stokes et al. (2000) *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 41: 1629-1683; Rauz et al. (2001) *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 42: 2037-2042). і його функція ймовірно відповідає посиленню активності глюкокортикоїду у цих клітинах. Ця точка зору була підтверджена спостереженням того факту, що вільна концентрація кортизолу значно перевищує концентрацію кортизону у водянистій рідині (співвідношення 14:1). Використовуючи інгібітор карбенексолону на здорових добровольцях, була оцінена функціональна величина 11 β HSD1 в оці (Rauz et al. (2001) *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 42: 2037-2042). Після семи днів обробки карбенексолонем IOP знижувався на 18%. Таким чином, інгібування 11 β HSD1 в оці передбачає зниження місцевої концентрації глюкокортикоїду та IOP, здійснюючи сприятливий вплив при терапії глаукоми та інших очних розладів.

Е. Артеріальна гіпертензія

Було зроблено припущення, що гіпертензивні речовини, що продукуються адипоцитами, такі як лептин і ангіотензиноген, залучені до патогенезу артеріальної гіпертензії, пов'язаної з ожирінням (Matsuzawa et al. (1999) *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 892: 146-154; Wajchenberg (2000) *Endocr. Rev.* 21: 697-738). Лептин, який секретується у надмірній кількості у трансгенних мишах aP2-11 β HSD1 (Masuzaki et al. (2003) *J. Clinical Invest.* 112: 83-90), може активізувати різні симпатичні шляхи нервової системи, включаючи ті, які регулюють кров'яний тиск (Matsuzawa et al. (1999) *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 892:146-154). Крім того, ангіотензин-ренінову сис-

тему (RAS) перевіряли на предмет головного визначального фактора кров'яного тиску (Walker et al. (1979) *Hypertension* 1: 287-291). Ангіотензиноген, який виробляється у печінці і жировій тканині, є основним субстратом для реніну і запускає активацію RAS. У трансгенних мишей $\alpha P2-11\beta HSD1$ помітно підвищені плазмові рівні ангіотензиногену, а також ангіотензину II і альдостерону (Masuzaki et al. (2003) *J. Clinical Invest.* 112: 83-90). Очевидно, ці речовини впливають на підвищення кров'яного тиску, що спостерігається у трансгенних мишей $\alpha P2-11\beta HSD1$. Введення цим мишам низьких доз антагоніста рецептора ангіотензину II усуває артеріальну гіпертензію (Masuzaki et al. (2003) *J. Clinical Invest.* 112: 83-90). Ці дані ілюструють важливість місцевої реактивації глюкокортикоїду у жировій тканині і печінці, і дозволяють припустити, що артеріальна гіпертензія може бути викликана або посилена активністю $11\beta HSD1$. Таким чином, при інгібуванні $11\beta HSD1$ і зниженні рівнів глюкокортикоїду у жировій тканині і/або печінці ймовірний сприятливий вплив на артеріальну гіпертензію і пов'язані з артеріальною гіпертензією серцево-судинні розлади.

Г. Захворювання кісткової тканини

Глюкокортикоїди можуть здійснювати несприятливий вплив на тканини скелета. Тривалий вплив навіть знижених доз глюкокортикоїду може привести до остеопору (Cannalis (1996) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 81: 3441-3447) і збільшення ризику виникнення переломів. Експерименти *in vitro* підтверджують шкідливі впливи глюкокортикоїдів як на клітини, що руйнують кісткову тканину (також відомі як остеокласти), так і на клітини, що формують кісткову тканину (остеобласти). Було показано, що $11\beta HSD1$ присутні у культурах первинних остеобластів людини, так само як і клітини дорослої кісткової тканини, ймовірно суміш остеокластів і остеобластів (Cooper et al. (2000) *Bone* 27: 375-381), і було показано, що інгібітор $11\beta HSD1$ карбенксолон знижує негативний вплив глюкокортикоїдів на формування кісткових наростів (Bellows et al. (1998) *Bone* 23: 119-125). Таким чином, можна припустити, що інгібування $11\beta HSD1$ знижує місцеву концентрацію глюкокортикоїдів у межах остеобластів і остеокластів, здійснюючи сприятливий вплив на різні форми захворювань кісткової тканини, включаючи остеопороз.

У наш час для лікування або профілактики пов'язаних з $11\beta HSD1$ захворювань, таких як описані вище, розробляються інгібітори $11\beta HSD1$ з невеликим розміром молекули. Наприклад, про деякі амід-основні інгібітори повідомляється у WO 2004/089470, WO 2004/089896, WO 2004/056745 і WO 2004/065351.

Антагоністи $11\beta HSD1$ випробовували у клінічних дослідженнях на людині (Kurukulasuriya, et al., (2003) *Curr. Med. Chem.* 10: 123-53).

У світлі експериментальних даних, що вказують на роль $11\beta HSD1$ у глюкокортикоїд-пов'язаних розладах, метаболічному синдромі, артеріальній гіпертензії, ожирінні, інсулінорезистентності, гіперглікемії, гіперліпідемії, діабеті типу 2, надлишку андрогену (гірсутизм, порушення менструального

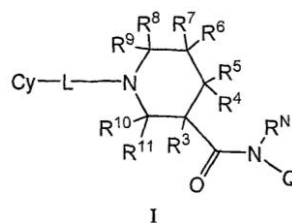
циклу, гіперандрогенізм) і полікістозному синдромі яєчника (PCOS), є бажаним одержання терапевтичних агентів, націлених на аугментацію або супресію цих метаболічних шляхів, модулюючи трансдукцію сигналу глюкокортикоїду на рівні $11\beta HSD1$.

Крім того, оскільки MR зв'язується з альдостероном (його природний ліганд) і кортизолом з рівною афінністю, то сполуки, які призначені для взаємодії з активною ділянкою $11\beta HSD1$ (що зв'язується з кортизон/кортизол), також можуть взаємодіяти з MR і діяти як антагоністи. Оскільки MR залучені до серцевої недостатності, артеріальну гіпертензію і пов'язані патології, включаючи атеросклероз, артеріосклероз, хворобу коронарної артерії, тромбоз, стенокардію, периферичну судинну хворобу, пошкодження стінок судин та інсульт, бажано одержати MR антагоністи, які також можуть бути ефективними при лікуванні складних серцево-судинних, ниркових і запальних патологій, що включають порушення ліпідного обміну, включаючи дисліпідемію або гіперліпопротеїнемію, діабетичну дисліпідемію, змішану дисліпідемію, гіперхолестеринемію, гіпертригліцеридемію, а так само пов'язані з діабетом типу 1, діабетом типу 2, ожирінням, метаболічним синдромом і стійкістю до інсуліну, і загальним пов'язаним з альдостероном пошкодженням органу-мішені.

Як показано тут, існує постійна потреба у нових і поліпшених препаратах, які направлені на $11\beta HSD1$ і/або MR. Описані тут сполуки, композиції і способи сприяють забезпеченню цих та інших потреб.

Суть винаходу

Даний винахід стосується, зокрема, сполук формули I:



або їх фармацевтично прийнятних солей або проліків, де основні компоненти визначені у даному документі.

Даний винахід далі стосується композицій, що містять сполуки за винаходом і фармацевтично прийнятний носій.

Даний винахід далі стосується способів модулювання $11\beta HSD1$ або MR шляхом взаємодії вказаного $11\beta HSD1$ або MR зі сполукою за винаходом.

Даний винахід далі стосується способів інгібування $11\beta HSD1$ або MR шляхом взаємодії вказаного $11\beta HSD1$ або MR зі сполукою за винаходом.

Даний винахід далі стосується способів інгібування перетворення кортизону у кортизол у клітині.

Даний винахід далі стосується способів інгібування вироблення кортизолу у клітині.

Даний винахід далі стосується способів підвищення сприйнятливості у клітині.

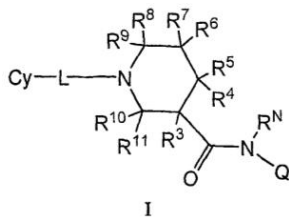
Даний винахід далі стосується способів лікування захворювань, пов'язаних з активністю або експресією 11 β HSD1 або MR.

Даний винахід далі стосується сполук і композицій за винаходом для використання у терапії.

Даний винахід далі стосується сполук і композицій за винаходом для одержання лікарського препарату для використання у терапії.

Докладний опис

Даний винахід стосується, крім іншого, сполук формули I:



або їх фармацевтично прийнятної солі або проліків, де:

Су являє собою арил, гетероарил, циклоалкіл або гетероциклоалкіл, кожний необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 -W-X-Y-Z;

L відсутній або являє собою SO₂, C(O), C(O)O або C(O)NR^g;

Q являє собою циклоалкіл або гетероциклоалкіл, кожний необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 -W'-X'-Y'-Z';

або Q являє собою -(CR^{1a}R^{1b})_m-A;

A являє собою арил, гетероарил, циклоалкіл або гетероциклоалкіл, кожний необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 -W'-X'-Y'-Z';

R^{1a} і R^{1b}, кожний, незалежно, являють собою H, галоген, OH, C₁₋₄ алкіл, C₁₋₄ галогеналкіл, C₁₋₄ гідроксилалкіл, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкокси або C₁₋₄ гідроксилалкокси;

m дорівнює 1, 2, 3 або 4;

R^N являє собою H, C₁₋₆ алкіл, арил, гетероарил, C₃₋₇ циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, (C₃₋₇ циклоалкіл)алкіл або гетероциклоалкіл алкіл;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ і R¹¹, кожний, незалежно, являють собою H, OC(O)R^a, OC(O)OR^b, C(O)OR^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^a, NR^cC(O)OR^b, S(O)R^a, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^a, S(O)₂NR^cR^d, OR^b, SR^b, C₁₋₁₀ алкіл, C₁₋₁₀ галогеналкіл, C₂₋₁₀ алкеніл, C₂₋₁₀ алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл, де вказаний C₁₋₁₀ алкіл, C₁₋₁₀ галогеналкіл, C₂₋₁₀ алкеніл, C₂₋₁₀ алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл необов'язково заміщені R¹⁴;

або R⁴ і R⁵ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-14-членну циклоалкільну або гетероциклоалкільну групу, яка необов'язково заміщена R¹⁴;

або R⁶ і R⁷ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-14-членну циклоалкільну або гетероциклоалкільну групу, яка необов'язково заміщена R¹⁴;

або R⁸ і R⁹ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-14-членну циклоалкільну або гетероциклоалкільну групу, яка необов'язково заміщена R¹⁴;

або R¹⁰ і R¹¹ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-14-членну циклоалкільну або гетероциклоалкільну групу, яка необов'язково заміщена R¹⁴;

або R⁴ і R⁶ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-7-членну конденсовану циклоалкільну групу або 3-7-членну конденсовану гетероциклоалкільну групу, які необов'язково заміщені R¹⁴;

або R⁶ і R⁸ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-7-членну конденсовану циклоалкільну групу або 3-7-членну конденсовану гетероциклоалкільну групу, які необов'язково заміщені R¹⁴;

або R⁴ і R⁹ разом утворюють C₁₋₃ алкіленовий місток, який необов'язково заміщений R¹⁴;

або R⁴ і R⁹ разом утворюють C₁₋₃ алкіленовий місток, який необов'язково заміщений R¹⁴;

або R³ і R⁷ разом утворюють C₁₋₃ алкіленовий місток, який необов'язково заміщений R¹⁴;

або R³ і R⁹ разом утворюють C₁₋₃ алкіленовий місток, який необов'язково заміщений R¹⁴;

або R⁶ і R¹⁰ разом утворюють C₁₋₃ алкіленовий місток, який необов'язково заміщений R¹⁴;

або R⁹ і R¹⁰ разом утворюють C₁₋₃ алкіленовий місток, який необов'язково заміщений R¹⁴;

R¹⁴ являє собою галоген, C₁₋₄ алкіл, C₁₋₄ галогеналкіл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^a, NR^cC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b або S(O)₂NR^cR^d;

W, W' і W'', кожний, незалежно, відсутні або являють собою C₁₋₆ алкіленіл, C₂₋₆ алкеніленіл, C₂₋₆ алкініленіл, O, S, NR^e, CO, COO, CONR^e, SO, SO₂, SONR^e або NR^eCONR^f, де вказані C₁₋₆ алкіленіл, C₂₋₆ алкеніленіл, C₂₋₆ алкініленіл, кожний, необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, вибраними з галогену, OH, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкокси, аміно, C₁₋₄ алкіламіно або C₂₋₈ діалкіламіно;

X, X' і X'', кожний, незалежно, відсутні або являють собою C₁₋₆ алкіленіл, C₂₋₆ алкеніленіл, C₂₋₆ алкініленіл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл, де вказані C₁₋₆ алкіленіл, C₂₋₆ алкеніленіл, C₂₋₆ алкініленіл, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вибраними з галогену, CN, NO₂, OH, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкокси, аміно, C₁₋₄ алкіламіно або C₂₋₈ діалкіламіно;

Y, Y' і Y'', кожний, незалежно, відсутні або являють собою C₁₋₆ алкіленіл, C₂₋₆ алкеніленіл, C₂₋₆ алкініленіл, O, S, NR^e, CO, COO, CONR^e, SO, SO₂, SONR^e або NR^eCONR^f, де вказані C₁₋₆ алкіленіл, C₂₋₆ алкеніленіл, C₂₋₆ алкініленіл, кожний, необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, вибраними з галогену, OH, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкокси, аміно, C₁₋₄ алкіламіно або C₂₋₈ діалкіламіно;

Z, Z' і Z'', кожний, незалежно, являють собою H, галоген, CN, NO₂, OH, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкокси, аміно, C₁₋₄ алкіламіно, C₂₋₈ діалкіламіно, C₁₋₆ алкіл, C₂₋₆ алкеніл, C₂₋₆ алкініл, арил, циклоал-

кіл, гетероарил або гетероциклоалкіл, де вказаний C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, вибраними з галогену, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-4} галогеналкілу, арилу, циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу, CN , NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ або $S(O)_2NR^cR^d$;

де два $-W-X-Y-Z$, приєднані до одного і того ж атому, необов'язково утворюють 3-14-членну циклоалкілну або гетероциклоалкілну групу, кожна необов'язково заміщена 1, 2 або 3 $-W''-X''-Y''-Z''$;

де два $-W'-X'-Y'-Z'$, приєднані до одного і того ж атому, необов'язково утворюють 3-14-членну циклоалкілну або гетероциклоалкілну групу, кожна необов'язково заміщена 1, 2 або 3 $-W'''-X'''-Y'''-Z'''$;

де $-W-X-Y-Z$ не є Н;

де $-W'-X'-Y'-Z'$ не є Н;

де $-W''-X''-Y''-Z''$ не є Н;

R^a і R^a , кожний, незалежно, являють собою Н, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл, де вказані C_{1-6} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл; гетероциклоалкіл, гетероциклоалкілалкіл необов'язково заміщені Н, ОН, аміно, галогеном, C_{1-6} алкілом, C_{1-6} галогеналкілом, арилом, арилалкілом, гетероариллом, гетероарилалкілом, циклоалкілом або гетероциклоалкілом;

R^b і R^b , кожний, незалежно, являють собою Н, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл, де вказані C_{1-6} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл необов'язково заміщені Н, ОН, аміно, галогеном, C_{1-6} алкілом, C_{1-6} галогеналкілом, C_{1-6} галогеналкілом, арилом, арилалкілом, гетероариллом, гетероарилалкілом, циклоалкілом або гетероциклоалкілом;

R^c і R^d , кожний, незалежно, являють собою Н, C_{1-10} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл, де вказані C_{1-10} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл необов'язково заміщені Н, ОН, аміно, галогеном, C_{1-6} алкілом, C_{1-6} галогеналкілом, C_{1-6} галогеналкілом, арилом, арилалкілом, гетероариллом, гетероарилалкілом, циклоалкілом або гетероциклоалкілом;

або R^c і R^d разом з атомом Н, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу;

R^c і R^d , кожний, незалежно, являють собою Н, C_{1-10} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоа-

лкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл, де вказані C_{1-10} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл необов'язково заміщені Н, ОН, аміно, галогеном, C_{1-6} алкілом, C_{1-6} галогеналкілом, C_{1-6} галогеналкілом, арилом, арилалкілом, гетероариллом, гетероарилалкілом, циклоалкілом або гетероциклоалкілом;

або R^c і R^d разом з атомом Н, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу;

R^e і R^f , кожний, незалежно, являють собою Н, C_{1-10} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл, де вказані C_{1-10} алкіл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл необов'язково заміщені Н, ОН, аміно, галогеном, C_{1-6} алкілом, C_{1-6} галогеналкілом, C_{1-6} галогеналкілом, арилом, арилалкілом, гетероариллом, гетероарилалкілом, циклоалкілом або гетероциклоалкілом;

або R^e і R^f разом з атомом Н, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу; і

R^g являє собою Н, C_{1-6} алкіл, арил, гетероарил, C_{3-7} циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл, (C_{3-7} циклоалкіл)алкіл або гетероциклоалкілалкіл.

У деяких варіантах втілення винаходу, коли Q являє собою $-(CR^{1a}R^{1b})_m-A$, принаймні один з R^{1a} і R^{1b} не є Н.

У деяких варіантах втілення винаходу, коли Q являє собою незаміщений C_{3-8} циклоалкіл; адамантил; 1,2,3,4-тетрагідро-1-нафтаненіл; біцикл[2,2,1]гепт-2-ил; 2-метилциклогексил; або 1-етинілциклогексил; принаймні один з R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} і R^{11} не є Н.

У деяких варіантах втілення винаходу, коли кожний з R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} і R^{11} являє собою Н, тоді Q не являє собою тетрагідротієніл, 8,8-діоксо-тетрагідротієніл, 2,2,6,6-тетраметил-4-піперидиніл, N-заміщений піролідін-3-іл, N-заміщений піперидин-4-іл або 3,4,5,6-тетра-заміщений тетрагідропіран-2-іл.

У деяких варіантах втілення винаходу Су являє собою арил або гетероарил, кожний необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 $-W-X-Y-Z$.

У деяких варіантах втілення винаходу, Су являє собою арил або гетероарил, кожний необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 $-W-X-Y-Z$, де W являє собою О або відсутній, X відсутній і Y відсутній.

У деяких варіантах втілення винаходу, Су являє собою феніл, нафтил, піридил, піримідиніл, хінолініл, бензоксазоліл, піридазиніл, піразиніл, триазиніл, фураніл або тієніл, кожний необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 $-W-X-Y-Z$.

У деяких варіантах втілення винаходу, кожний $-W-X-Y-Z$ являє собою, незалежно, галоген, нітро,

CN, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкокси, COOH, C(O)O-C₁₋₄ алкіл, CONH-C₁₋₄ алкіл, NHC(O)C₁₋₄ алкіл, C₁₋₆ алкіл, арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арилокси, гетероарилокси, циклоалкілокси або гетероциклоалкілокси, де вказаний C₁₋₆ алкіл, арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арилокси, гетероарилокси, циклоалкілокси або гетероциклоалкілокси необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, нітро, CN, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкокси, C₁₋₆ алкілу, арилу, гетероарилу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилокси, гетероарилокси, циклоалкілокси або гетероциклоалкілокси.

У деяких варіантах втілення винаходу, кожний -W'-X'-Y'-Z' являє собою, незалежно, арил, заміщений арилом, арил, заміщений гетероарилом, гетероарил, заміщений арилом, або гетероарил, заміщений гетероарилом, кожний необов'язково заміщений однією або декількома групами, вибраними з галогену, нітро, CN, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкокси, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ галогеналкілу, C₁₋₄ гідроксильного алкілу, COOH, C(O)O-C₁₋₄ алкілу, CONH-C₁₋₄ алкілу або NHC(O)C₁₋₄ алкілу.

У деяких варіантах втілення винаходу, Су являє собою феніл, нафтил, піридил, піримідиніл, хінолініл, бензоксазоліл, піридазиніл, піразиніл, триазиніл, фураніл або тієніл, кожний необов'язково заміщений 1, 2 або 3 групами, вибраними з галогену, CN, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкокси, C₁₋₆ алкілу або арилу, де вказані C₁₋₆ алкіл або арил необов'язково заміщені 1, 2 або 3 групами, вибраними з галогену, C₁₋₆ алкілу, C₁₋₄ галогеналкілу, CN, NO₂, OR^a або SR^a.

У деяких варіантах втілення винаходу, Q являє собою циклоалкіл або гетероциклоалкіл, кожний заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 -W'-X'-Y'-Z'.

У деяких варіантах втілення винаходу, кожний -W'-X'-Y'-Z' являє собою, незалежно, галоген, нітро, CN, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкокси, COOH, C(O)O-C₁₋₄ алкіл, CONH-C₁₋₄ алкіл, NHC(O)C₁₋₄ алкіл, NR^eSO₂(C₁₋₄ алкіл), C₁₋₆ алкіл, арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арилокси, гетероарилокси, циклоалкілокси або гетероциклоалкілокси, де вказані C₁₋₆ алкіл, арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арилокси, гетероарилокси, циклоалкілокси або гетероциклоалкілокси необов'язково заміщені однією або декількома групами, вибраними з галогену, нітро, CN, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкокси, C₁₋₆ алкілу, арилу, гетероарилу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилокси, гетероарилокси, циклоалкілокси або гетероциклоалкілокси.

У деяких варіантах втілення винаходу, Q являє собою циклоалкіл або гетероциклоалкіл, кожний необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 групами, вибраними з OH, C₁₋₄ алкокси, NR^eCOO(C₁₋₄ алкіл), NR^eCO(C₁₋₄ алкіл), NR^eSO₂(C₁₋₄ алкіл), арилу, гетероарилу, -O-арилу, -O-гетероарилу або -(C₁₋₄ алкіл)-ОН.

У деяких варіантах втілення винаходу, Q являє собою циклоалкіл або гетероциклоалкіл, кожний заміщений щонайменше двома -W'-X'-Y'-Z', де два з вказаних щонайменше двох -W'-X'-Y'-Z' приєднані до одного і того ж атому, і разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють 3-14-членну

циклоалкільную або гетероциклоалкільную групу, кожна необов'язково заміщена 1, 2 або 3 -W'-X'-Y'-Z'.

У деяких варіантах втілення винаходу, Q являє собою циклоалкіл або гетероциклоалкіл, кожний заміщений щонайменше двома -W'-X'-Y'-Z', де два з вказаних щонайменше двох -W'-X'-Y'-Z' приєднані до одного і того ж атому, і разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють 3-14-членну гетероциклоалкільную групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 -W'-X'-Y'-Z'.

У деяких варіантах втілення винаходу, кожний -W'-X'-Y'-Z' являє собою, незалежно, галоген, нітро, CN, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкокси, COOH, C(O)O-C₁₋₄ алкіл, CONH-C₁₋₄ алкіл, NHC(O)C₁₋₄ алкіл, NR^eSO₂(C₁₋₄ алкіл), C₁₋₆ алкіл, арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арилокси, гетероарилокси, циклоалкілокси або гетероциклоалкілокси, де вказані C₁₋₆ алкіл, арил, гетероарил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арилокси, гетероарилокси, циклоалкілокси або гетероциклоалкілокси необов'язково заміщені однією або декількома групами, вибраними з галогену, нітро, CN, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкокси, C₁₋₄ алкілу, арилу, гетероарилу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилокси, гетероарилокси, циклоалкілокси або гетероциклоалкілокси.

У деяких варіантах втілення винаходу, Q являє собою циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, інданіл або 1,2,3,4-тетрагідронафталін-2-іл, кожний необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 -W'-X'-Y'-Z'.

У деяких варіантах втілення винаходу, Q являє собою 3-14-членну гетероциклоалкільную групу, яка містить щонайменше один кільцевий атом O, де вказана 3-14 членна гетероциклоалкільная група необов'язково заміщена 1, 2, 3, 4 або 5 -W'-X'-Y'-Z'.

У деяких варіантах втілення винаходу, Q являє собою циклогексил, заміщений у 4-ому положенні щонайменше одним -W'-X'-Y'-Z'.

У деяких варіантах втілення винаходу, Q являє собою циклогексил, заміщений у 4-ому положенні щонайменше одним OH.

У деяких варіантах втілення винаходу, L являє собою SO₂.

У деяких варіантах втілення винаходу, L відсутній.

У деяких варіантах втілення винаходу, L являє собою C(O), C(O)O або C(O)NR^g.

У деяких варіантах втілення винаходу, L являє собою C(O)NR^g, і R^g являє собою H або C₁₋₆ алкіл.

У деяких варіантах втілення винаходу, L являє собою C(O)NH.

У деяких варіантах втілення винаходу, R^N являє собою H, C₁₋₆ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл або (C₃₋₇ циклоалкіл)алкіл.

У деяких варіантах втілення винаходу, R^N являє собою H.

У деяких варіантах втілення винаходу, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ і R¹¹, кожний, незалежно являють собою, H, OC(O)R^a, OC(O)OR^b, C(O)OR^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^a, NR^cC(O)OR^b, S(O)R^a, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^a, S(O)₂NR^cR^d, OR^b, SR^b, C₁₋₁₀ алкіл, C₁₋₁₀ галогеналкіл, C₂₋₁₀ алкеніл, C₂₋₁₀ алкініл, арил, циклоалкіл, гетероарил, гете-

роциклоалкіл, арилалкіл, гетероарил алкіл, циклоалкілалкіл або гетероциклоалкілалкіл.

У деяких варіантах втілення винаходу, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} і R^{11} , кожний, незалежно являють собою, H, C_{1-10} алкіл або C_{1-10} галогеналкіл.

У деяких варіантах втілення винаходу, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} і R^{11} , кожний, являють собою H.

У деяких варіантах втілення винаходу, R^3 являє собою C_{1-10} алкіл.

У деяких варіантах втілення винаходу:

R^4 і R^5 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-14-членну циклоалкілну або гетероциклоалкілну групу, яка необов'язково заміщена R^{14} ;

або R^6 і R^7 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-14-членну циклоалкілну або гетероциклоалкілну групу, яка необов'язково заміщена R^{14} ;

або R^8 і R^9 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-14-членну циклоалкілну або гетероциклоалкілну групу, яка необов'язково заміщена R^{14} ;

або R^{10} і R^{11} разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-14-членну циклоалкілну або гетероциклоалкілну групу, яка необов'язково заміщена R^{14} ;

або R^4 і R^6 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-7-членну конденсовану циклоалкілну групу або 3-7-членну конденсовану гетероциклоалкілну групу, яка необов'язково заміщена R^{14} ;

або R^6 і R^8 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-7-членну конденсовану циклоалкілну групу або 3-7-членну конденсовану гетероциклоалкілну групу, яка необов'язково заміщена R^{14} ;

або R^4 і R^9 разом утворюють C_{1-3} алкіленову містчкову групу, яка необов'язково заміщена R^{14} ;

або R^4 і R^{10} разом утворюють C_{1-3} алкіленову містчкову групу, яка необов'язково заміщена R^{14} ;

або R^3 і R^7 разом утворюють C_{1-3} алкіленову містчкову групу, яка необов'язково заміщена R^{14} ;

або R^3 і R^9 разом утворюють C_{1-3} алкіленову містчкову групу, яка необов'язково заміщена R^{14} ;

або R^6 і R^{10} разом утворюють C_{1-3} алкіленову містчкову групу, яка необов'язково заміщена R^{14} ;

або R^9 і R^{10} разом утворюють C_{1-3} алкіленову містчкову групу, яка необов'язково заміщена R^{14} .

У різних місцях даного опису, замісники сполук за винаходом описані у вигляді груп або рядів. Це зроблено спеціально для того, щоб винахід включав кожну і будь-яку окрему підкомбінацію членів таких груп і рядів. Наприклад, вираз " C_{1-6} алкіл" конкретно призначений для опису окремо метилу, етилу, C_3 алкілу, C_4 алкілу, C_5 алкілу і C_6 алкілу.

Крім того, потрібно враховувати, що деякі ознаки винаходу, які, для ясності, описані у контексті конкретних варіантів втілення винаходу, можуть також бути передбачені у комбінації у вигляді окремого варіанту втілення винаходу. І навпаки, різні ознаки винаходу, які, для стислості, описані у контексті конкретного варіанту втілення винаходу, також можуть бути передбачені окремо або у будь-якій придатній підкомбінації.

Вираз "n-членний", де n дорівнює цілому числу, звичайно описує кількість кільцевих атомів у групі, де кількість кільцевих атомів дорівнює n. Наприклад, піперидиніл являє собою приклад 6-членного гетероциклоалкільного кільця, і 1,2,3,4-тетрагідронафталін являє собою приклад 10-членної циклоалкільної групи.

Використовуваний у даному документі вираз "заміщений" або "заміщення" стосується заміщення атома водню замісником, що не є H. Наприклад, вираз "N-заміщений піперидин-4-іл" стосується заміни атома H в NH піперидинілу на замісник, що не є воднем, такий як, наприклад, алкіл.

Використовуваний у даному документі вираз "алкіл" стосується насиченої вуглеводневої групи, яка є прямою або розгалуженою. Приклад алкільних груп включає метил (Me), етил (Et), пропіл (наприклад, n-пропіл та ізопропіл), бутіл (наприклад, n-бутіл, ізобутіл, трет-бутіл), пентил (наприклад, n-пентил, ізопентил, неопентил) і тому подібне. Алкільна група може містити від 1 до близько 20, від 2 до близько 20, від 1 до близько 10, від 1 до близько 8, від 1 до близько 6, від 1 до близько 4, або від 1 до близько 3 атомів вуглецю. Вираз "алкіленіл" або "алкіленовий місток" стосується дивалентної алкільної зв'язувальної або містчкової групи.

Використовуваний у даному документі вираз "алкеніл" стосується алкільної групи, що містить один або декілька подвійних вуглець-вуглецевих зв'язків. Приклад алкенільних груп включає етеніл, пропеніл і тому подібне. Вираз "алкеніленіл" стосується двовалентної зв'язувальної алкенільної групи.

Використовуваний у даному документі вираз "алкініл" стосується алкільної групи, що містить один або декілька потрійних вуглець-вуглецевих зв'язків. Приклад алкінільних груп включає етиніл, пропіл і тому подібне. Вираз "алкініленіл" стосується двовалентної зв'язувальної алкінільної групи.

Використовуваний у даному документі вираз "галогеналкіл" стосується алкільної групи, що містить один або декілька галоген замісників. Приклад галогеналкільних груп включає CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CCl_3 , $CHCl_2$, C_2Cl_5 і тому подібне.

Використовуваний у даному документі вираз "арил" стосується моноциклічних або поліциклічних (наприклад таких, що містять 2, 3 або 4 конденсованих кільця) ароматичних вуглеводнів, таких як, наприклад, феніл, нафтил, антраценіл, фенантреніл, інданіл, інданіл і тому подібне. У деяких варіантах втілення винаходу, арилні групи містять від 6 до близько 20 атомів вуглецю.

Використовуваний у даному документі вираз "циклоалкіл" стосується неароматичних циклічних вуглеводнів, включаючи циклічний алкіл, алкеніл і алкінільні групи. Циклоалкільні групи можуть включати моно- або поліциклічні (наприклад такі, що містять 2, 3 або 4 конденсованих кільця) кільцеві системи, а також спіро-кільцеві системи. Кільцеві атоми вуглецю циклоалкільної групи можуть бути необов'язково заміщені оксо або сульфідом. Приклад циклоалкільних груп включає циклопропіл,

циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогексацидініл, циклогептатриєніл, норборніл, норпініл, норкарніл, адамантил і тому подібне. Також включеними у визначення циклоалкілу є групи, які містять одне або декілька ароматичних кілець, конденсованих (тобто таких, що мають загальний зв'язок) з циклоалкілним кільцем, наприклад, бензо або тієнільні похідні пентану, пентену, гексану і тому подібне.

Використовуваний у даному документі вираз "гетероарильні" групи стосується ароматичного гетероциклу, який містить щонайменше один кільцевий гетероатом, такий як сірка, кисень або азот. Гетероарильні групи включають моноциклічні і поліциклічні (наприклад такі, що містять 2, 3 або 4 конденсованих кільця) системи. Приклади гетероарильних груп включають, без обмеження, піридил, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, триазиніл, фурил, хіноліл, ізохіноліл, тієніл, імідазоліл, тіазоліл, індолил, пірил, оксазоліл, бензофурил, бензотієніл, бензтіазоліл, ізоксазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл, індазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, ізотіазоліл, бензотієніл, пуриніл, карбазоліл, бензимидазоліл, індолініл і тому подібне. У деяких варіантах втілення винаходу, гетероарильна група містить від 1 до близько 20 атомів вуглецю, і в інших варіантах втілення від близько 3 до близько 20 атомів вуглецю. У деяких варіантах втілення винаходу, гетероарильна група містить від 3 до близько 14, від 3 до близько 7 або від 5 до 6 кільцевих атомів. У деяких варіантах втілення винаходу, гетероарильна група містить від 1 до близько 4, від 1 до близько 3 або від 1 до 2 гетероатомів.

Використовуваний у даному документі вираз "гетероциклоалкіл" стосується неароматичних гетероциклів, включаючи циклічний алкіл, алкеніл і алкінільні групи, де один або декілька кільцевих атомів вуглецю замінені гетероатомом, таким як атом O, N або S. Гетероциклоалкільні групи можуть бути моно- або поліциклічними (наприклад такими, що містять 2, 3, 4 або більше конденсованих кілець або містять 2-кільцеву, 3-кільцеву, 4-кільцеву спіро-систему (наприклад, що містить від 8 до 20 кільцевих атомів)). Гетероциклоалкільні групи включають моноциклічні і поліциклічні групи. Приклади "гетероциклоалкільних" груп включають морфоліно, тіоморфоліно, піперазиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідротієніл, 2,3-дигідробензофурил, 1,3-бензодіоксол, бензо- 1,4-діоксан, піперидиніл, піролідиніл, ізоксазолідиніл, ізотіазолідиніл, піразолідиніл, оксазолідиніл, тіазолідиніл, імідазалідиніл і тому подібне. Кільцеві атоми вуглецю і гетероатом гетероциклоалкільної групи можуть бути необов'язково заміщені оксо або сульфідом. Також включеними у визначення гетероциклоалкілу є групи, які містять одне або декілька ароматичних кілець, конденсованих (тобто таких, що мають загальний зв'язок) з неароматичним гетероциклічним кільцем, наприклад, фталімідил, нафталімідил і бензо похідні гетероциклів, такі як групи індолен та ізоіндолен. У деяких варіантах втілення винаходу, гетероциклоалкільна група містить від 1 до близько 20 атомів вуглецю, і в інших варіантах втілення від близько 3 до близько

20 атомів вуглецю. У деяких варіантах втілення винаходу, гетероциклоалкільна група містить від 3 до близько 14, від 3 до близько 7 або від 5 до 6 кільцевих атомів. У деяких варіантах втілення винаходу, гетероциклоалкільна група містить від 1 до близько 4, від 1 до близько 3 або від 1 до 2 гетероатомів. У деяких варіантах втілення винаходу, гетероциклоалкільна група містить від 0 до 3 подвійних зв'язків. У деяких варіантах втілення винаходу, гетероциклоалкільна група містить від 0 до 2 потрібних зв'язків.

Використовуваний у даному документі вираз "гало" або "галоген" включає фтор, хлор, бром і йод.

Використовуваний у даному документі вираз "алкокси" стосується групи -O-алкіл. Приклади алкокси групи включають метокси, етокси, пропокси (наприклад, n-пропокси та ізопропокси), трет-бутокси і тому подібне.

Використовуваний у даному документі вираз "галогеналкокси" стосується групи -O-галогеналкіл. Прикладом галогеналкокси групи є OCF₃.

Використовуваний у даному документі вираз "арилокси" стосується групи -O-арил.

Використовуваний у даному документі вираз "гетероарилокси" стосується групи -O-гетероарил.

Використовуваний у даному документі вираз "циклоалкілокси" стосується групи -O-циклоалкіл.

Використовуваний у даному документі вираз "гетероциклоалкілокси" стосується групи -O-гетероциклоалкіл.

Використовуваний у даному документі вираз "арилалкіл" стосується алкілу, заміщеного арилом, і "циклоалкілалкіл" стосується алкілу, заміщеного циклоалкілом. Прикладом арилалкільної групи є бензил.

Використовуваний у даному документі вираз "аміно" стосується групи NH₂.

Використовуваний у даному документі вираз "алкіламіно" стосується аміногрупи, заміщеної алкільною групою.

Використовуваний у даному документі вираз "діалкіламіно" стосується аміногрупи, заміщеної двома алкільними групами.

Описані у даному документі сполуки можуть бути асиметричними (наприклад такими, що містять один або декілька стереоцентрів). Всі стереоізомери, такі як енантіомери і діастереомери, передбачені, якщо не вказано іншого. Сполуки за даним винаходом, які містять асиметрично заміщені атоми вуглецю, можуть бути виділені в оптично активній або рацемічній формі. Способи одержання оптично активних форм з оптично активних вихідних речовин є добре відомими у даній галузі, наприклад, шляхом розділення рацемічних сумішей або шляхом стереоселективного синтезу. Більшість геометричних ізомерів олефінів, C=N подвійні зв'язки і тому подібне, можуть також бути присутніми в описаних у даному документі сполуках, і всі такі стабільні ізомери передбачені у даному винаході. Цис і транс геометричні ізомери сполук за даним винаходом описані, і можуть бути виділені у вигляді суміші ізомерів або у вигляді окремих ізомерних форм.

Розділення рацемічних сумішей сполук може бути виконане одним з численних способів, відомих у даній галузі. Приклад способу включає фракційну перекристалізацію, використовуючи "хіральну розщеплюючу кислоту", яка є оптично активною органічною кислотою, що утворює сіль. Придатні розщеплюючі агенти для способів фракційної перекристалізації являють собою, наприклад, оптично активні кислоти, такі як D і L форми винної кислоти, діацетилвинної кислоти, дибензойлвинної кислоти, мигдалевої кислоти, яблучної кислоти, молочної кислоти або різні оптично активні камфорсульфонові кислоти, такі як β -камфорсульфонева кислота. Інші розщеплюючі агенти, придатні для способів фракційної кристалізації, включають стереоізомерно чисті форми α -метилбензиламіну (наприклад, S і R форми або діастереоізомерно чисті форми), 2-фенілгліцинол, норепедрин, ефедрин, N-метилефедрин, циклогексилетиламін, 1,2-діаміноциклогексан і тому подібне.

Розділення рацемічних сумішей може також бути виконане за допомогою елюювання на колонці, заповненій оптично активним розщеплюючим агентом (наприклад, динітробензоїл феніл гліцином). Придатна композиція розчинника для елюювання може бути вибрана будь-яким фахівцем у даній галузі.

Сполуки за винаходом також включають таутомерні форми, такі як кето-енольні таутомери.

Сполуки за винаходом можуть також включати всі ізотопи атомів, що зустрічаються у проміжних сполуках або остаточних сполуках. Ізотопи включають атоми, що мають аналогічний атомний номер, але інше масове число. Наприклад, ізотопи водню включають тритій і дейтерій.

Використовувана у даному документі фраза "фармацевтично прийнятний" стосується сполук, речовин, композицій, і/або дозованих форм, які є, у межах нормальної медичної думки, придатними для використання у контакт з тканинами людини і тварини без перевищення норм токсичності, хворобливості, алергічних реакцій або іншої проблеми або ускладнення, відповідно до прийнятого співвідношення користь/ризик.

Даний винахід також включає фармацевтично прийнятні солі сполук, описаних у даному документі. Використовуваний у даному документі вираз "фармацевтично прийнятні солі" стосується похідних описаних сполук, де вихідна сполука модифікована шляхом перетворення наявної кислотної або основної групи в її сольову форму. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають, але ними не обмежуються, солі мінеральних або органічних кислот і основних груп, такі як аміни; солі лужних металів або органічні солі кислотних груп, таких як карбонові кислоти; і тому подібне. Фармацевтично прийнятні солі за даним винаходом включають звичайні нетоксичні солі або солі четвертинної амонієвої основи вихідної речовини, одержаної, наприклад, з нетоксичних неорганічних або органічних кислот. Фармацевтично прийнятні солі за даним винаходом можуть бути синтезовані з вихідної речовини, яка містить основну або кислотну групу, за допомогою звичайних хімічних спо-

собів. Звичайно, такі солі можуть бути одержані взаємодією форми вільної кислоти або основи цих сполук зі стехіометричною кількістю відповідної основи або кислоти у воді або в органічному розчиннику або у суміші обох; звичайно, безводне середовище, таке як ефір, етилацетат, етанол, ізопропанол або ацетонітрил є переважними. Переліки придатних солей зустрічаються у Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418, і Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), кожний з яких включений у даний документ повністю як посилання.

Даний винахід також включає проліки сполук, описаних у даному документі. Використовуваний у даному документі вираз "проліки" стосується будь-якого ковалентно зв'язаного носія, який вивільняє активну лікарську речовину при введенні ссавцеві. Проліки можуть бути одержані шляхом перетворення присутніх у сполуках функціональних груп таким чином, щоб модифіковані речовини розщеплювалися або при визначеному впливі або *in vivo*, до вихідних сполук. Проліки включають сполуки, де гідроксил, аміно, сульфгідрил або карбоксильні групи зв'язані з будь-якою групою, яка при введенні ссавцеві, розщеплюється до форми вільного гідроксилу, аміно, сульфгідрилу або карбоксильної групи, відповідно. Приклади проліків включають, але ними не обмежуються, ацетатні, форміатні і бензоатні похідні функціональних спиртових і аміногруп у сполуках за винаходом. Одержання і застосування проліків описане у T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, і у Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, які включені у даний документ повністю як посилання.

Синтез

Нові сполуки за даним винаходом можуть бути одержані різними способами, відомими будь-якому фахівцеві у галузі органічного синтезу. Сполуки за даним винаходом можуть бути синтезовані, використовуючи способи, описані нижче, а також способами синтезу, відомими у галузі органічного синтезу або їх варіантами, що зрозуміло фахівцям у даній галузі.

Сполуки за даним винаходом можуть бути одержані з легко доступних вихідних речовин, використовуючи наступні загальні способи і методи. Потрібно враховувати, що вказані типові або переважні умови (тобто, температура реакції, час, молярне співвідношення реагентів, розчинники, тиск і так далі); також можуть використовуватися інші умови процесу, якщо не вказано іншого. Оптимальні реакційні умови можуть змінюватися в залежності від використовуваних конкретних реагентів або розчинника, але такі умови можуть бути визначені фахівцем у галузі стандартних методів оптимізації.

Способи, описані у даному документі, можуть контролюватися будь-яким придатним методом, відомим у даній галузі. Наприклад, утворення продукту може контролюватися спектроскопічними засобами, такими як ядерна магнітно-резонансна

спектроскопія (наприклад, ^1H або ^{13}C), інфрачервона спектроскопія, спектрофотометрія (наприклад, УФ-видимий спектр) або мас-спектрометрія або за допомогою хроматографії, наприклад, високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) або тонкошарової хроматографії.

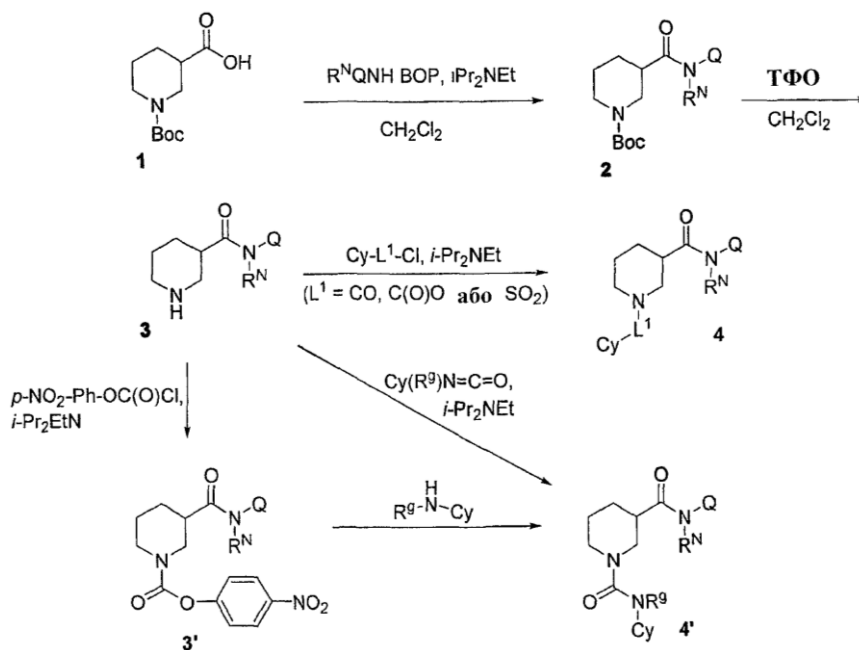
Одержання сполук може включати захист і видалення захисту у різних хімічних груп. Необхідність захисту і видалення захисту і вибір відповідних захисних груп можуть бути легко встановлені фахівцем у даній галузі. Хімічний склад захисних груп можна знайти, наприклад, в огляді Greene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd. Ed., Wiley & Sons, 1991, який повністю включений у даний документ як посилання.

Реакції за способами, описаними у даному документі, можуть бути виконані у придатних розчинниках, які можуть бути легко вибрані фахівцем у галузі органічного синтезу. Придатні розчинники можуть бути по суті інертними відносно вихідних речовин (реагентів), проміжних сполук або продуктів при температурах, при яких виконують реакції, тобто, температурах, які можуть знаходитися у межах від температури замерзання розчинників до температури кипіння розчинників. Дана реакція може бути виконана в одному розчиннику або у суміші більш ніж з одним розчинником. В залежності від конкретної стадії реакції, можуть бути вибрані придатні розчинники для конкретної стадії реакції.

Сполуки за винаходом можуть бути одержані, наприклад, використовуючи описані нижче шляхи реакції і способи.

Ряд піперидин-3-карбоксамідів формули 4 одержували за допомогою способу, представлено на схемі 1. 1-(Трет-бутоксикарбоніл)піперидин-3-карбонову кислоту 1 піддають взаємодії з аміном $\text{R}^{\text{N}}\text{QNH}$ (де Q може являти собою циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл або тому подібне, і R^{N} може являти собою ряд замісників, таких як H, (C_{3-7} циклоалкіл)алкіл або тому подібне), використовуючи зв'язувальні реагенти, такі як BOP, для одержання бажаного продукту 2. Захисну групу Boc у продукті 2 видаляють за допомогою ТФО у метиленхлориді з одержанням солі аміну 3, яку напряду піддають зв'язуванню з рядом ацилгалогенідів $\text{CyC}(\text{O})\text{Cl}$, хлорформіатів $\text{CyOC}(\text{O})\text{Cl}$ або сульфонілхлоридів CySO_2Cl , де Cy являє собою циклічний фрагмент, такий як арил, з одержанням кінцевої сполуки формули 4. Ряд сечовин загальної формули 4' може бути одержаний шляхом обробки похідного піперидину 3 відповідним ізоціанатом $\text{Cy}(\text{R}^{\text{g}})\text{N}=\text{C}=\text{O}$ або відповідним амінкарбонілхлоридом $\text{Cy}(\text{R}^{\text{g}})\text{NHC}(\text{O})\text{Cl}$ у присутності основи. Альтернативно, ряд сечовин загальної формули 4' може бути одержаний обробкою похідного піперидину 3 п-нітрофенілхлорформіатом у присутності основи з утворенням активованого карбамату 3', який потім піддають взаємодії з відповідним аміном $\text{R}^{\text{g}}\text{NHCy}$.

Схема 1



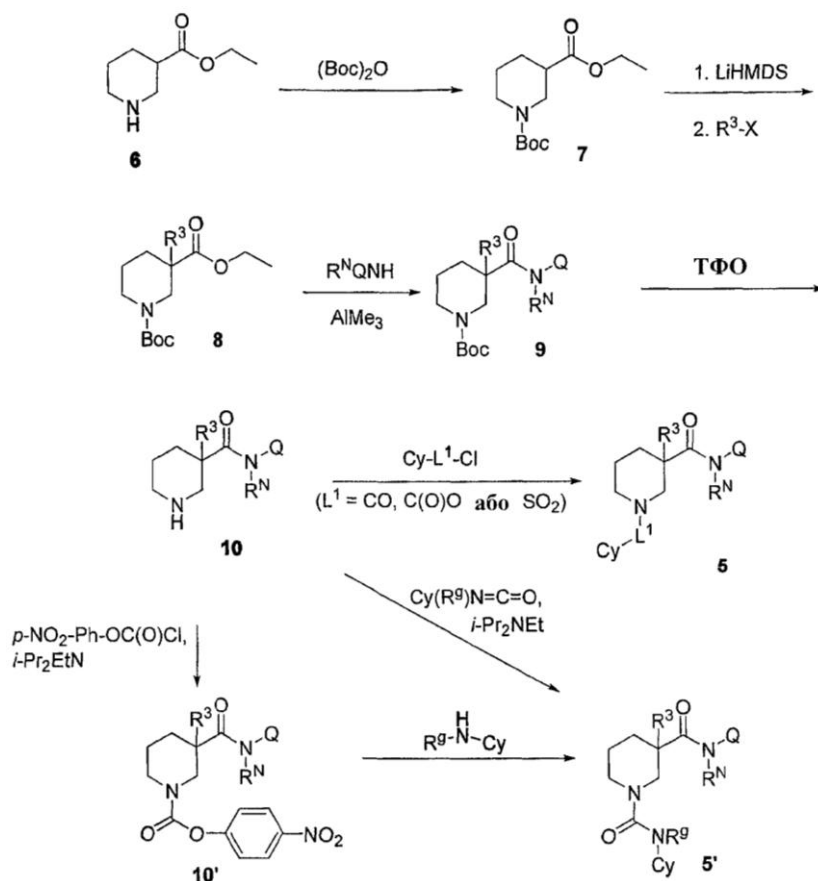
Ряд піперидин-3-карбоксамідів формули 5 одержують способом, представленим на схемі 2. Етил піперидин-3-карбоксилат 6 обробляють $(\text{Boc})_2\text{O}$ з одержанням Boc-захисненої сполуки 7. Далі сполуку 7 обробляють LiHMDS , з подальшим алкілюванням органогалогенідами R^3X (X являє собою галоген. R^3 може являти собою C_{1-10} алкіл, C_{2-10} алкеніл, C_{2-10} алкініл, циклоалкіл, гетероцик-

лоалкіл, арилалкіл або тому подібне), з одержанням зв'язувального продукту 8. Складний етиловий ефір 8 напряду піддають перетворенню у відповідні аміді 9 (де Q може являти собою циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арилалкіл, гетероарилалкіл або тому подібне, і R^{N} може являти собою ряд замісників, таких як H, (C_{3-7} циклоалкіл)алкіл або тому подібне). Групу Boc у сполуки 9 видаляють

ють за допомогою ТФО з одержанням ТФО солі 10, яка може зв'язуватися з рядом ацилгалогенідів CyC(O)Cl , хлорформіатів CyOC(O)Cl або сульфонілхлоридів CySO_2Cl , де Cy являє собою циклічну групу, таку як арил, з одержанням бажаних зв'язувальних продуктів 5. Ряд сечовин загальної формули 5' може бути одержаний обробкою похідного піперидину 10 відповідним ізоціанатом

$\text{Cy(R}^9\text{)N=C=O}$ або відповідним амінкарбонілхлоридом $\text{Cy(R}^9\text{)NHC(O)Cl}$ у присутності основи. Альтернативно, ряд сечовин загальної формули 5' може бути одержаний обробкою похідного піперидину 10 п-нітрофенілхлорформіатом у присутності основи з утворенням активованого карбамату 10', який потім піддають взаємодії з відповідним аміном R^9NHCy .

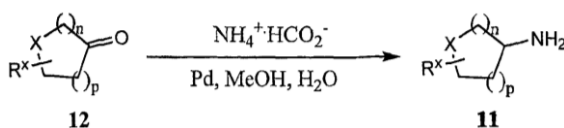
Схема 2



Первинні аміни формули 11 можуть бути одержані з відповідного циклічного кетону 12 різними способами, один з яких показаний на схемі 3 (де R^x являє собою, наприклад, H, галоген, ал-

кіл, галогеналкіл, циклоалкіл, арил, гетероарил і тому подібне; X являє собою CH_2 , O, S, SO_2 , NH, N-алкіл, N-Boc і тому подібне; p дорівнює 1 або 2; i p дорівнює 1 або 2).

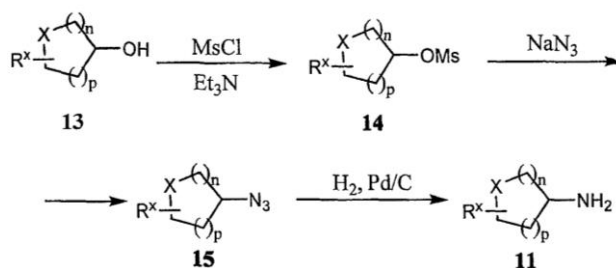
Схема 3



Альтернативно, первинні аміни 11 можуть бути одержані з відповідних спиртів 13 за допомогою мезилування, з подальшим перетворенням мезилатів 14 у відповідні азиди 15, які при відно-

вленні дають бажані первинні аміни 11, як показано на схемі 4 (R^x , X , p і i є такими, як вказано на схемі 3).

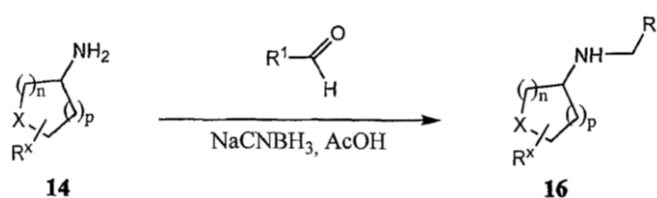
Схема 4



Вторинні аміни формули 16 можуть бути одержані шляхом взаємодії відповідного циклічного аміну 11 з відповідним альдегідом R^1CHO (де R^1 може являти собою H, C_{1-10} алкіл, C_{2-10} алкеніл,

арил, гетероарил, арилалкіл або тому подібне), як показано на схемі 5 (R^x , X, n і p є такими, як вказано на схемі 3).

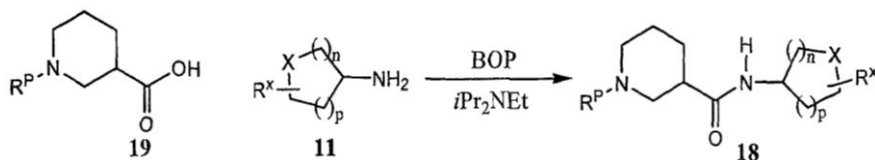
Схема 5



Карбоксаміди формули 18 можуть бути одержані, як показано на схемі 6 (X, R^x , n і p є такими, як вказано на схемі 3; R^p являє собою H або

амінозахисну групу), використовуючи BOP або будь-який інший придатний зв'язувальний агент.

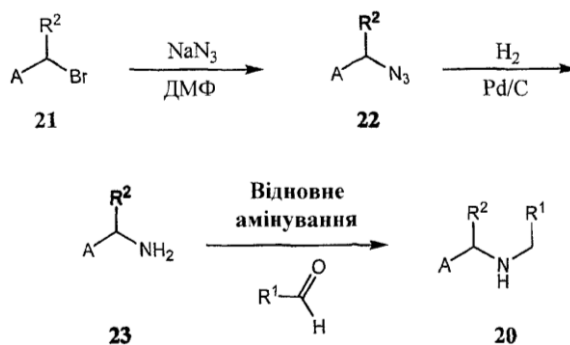
Схема 6



Первинні аміни формули 23 і вторинні аміни формули 20 можуть бути одержані відповідно до способу, показаного на схемі 7. Відповідний бромід, такий як 21 (A може являти собою алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил, арилалкіл, гетероарилалкіл або тому подібне, R^2 може являти собою алкіл, галогеналкіл, циклоалкіл, циклоалкілаліл і тому подібне), може бути

спочатку перетворений у відповідний азид 22 і потім у бажаний первинний амін 23 за допомогою гідронування. Нарешті, відновне амінування відповідного альдегіду R^1CHO (де R^1 може являти собою H, C_{1-10} алкіл, C_{2-10} алкеніл, арил, гетероарил, арилалкіл або тому подібне) дає вторинні аміни формули 20.

Схема 7



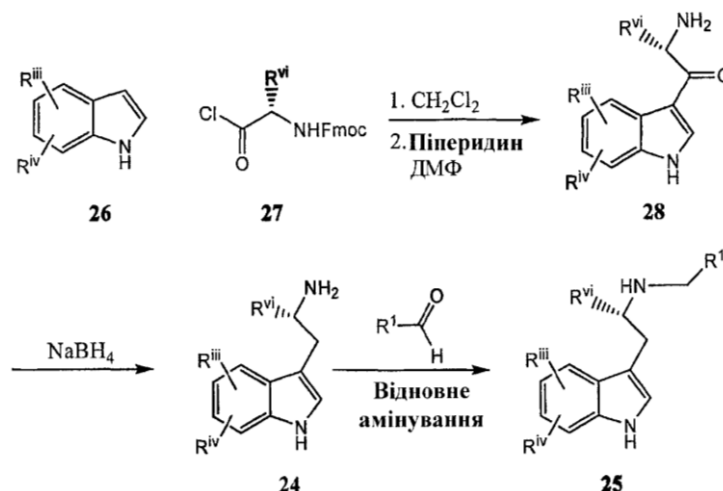
Первинні аміни 24 і вторинні аміни 25 можуть бути одержані відповідно до способу, описаного

на схемі 8 (R^{III} і R^{IV} являють собою, наприклад, галоген, алкіл, галогеналкіл, OH, алкокси, арил,

гетероарил і тому подібне). Взаємодія заміщеного індолу 26 з Fmoc захищеним хлорангідридом амінокислоти 27 (де R^{vi} являє собою, наприклад, H, галоген, алкіл, галогеналкіл, OH, алкокси, арил, гетероарил і тому подібне) з подальшим відщепленням Fmoc групи у піперидині у ДМФ, дає похідне 28. Відновлення карбонільної групи

похідного 28 за допомогою $NaBH_4$ дає похідне 24, яке при обробці відповідним альдегідом R^1CHO (де R^1 може являти собою H, C_{1-10} алкіл, C_{2-10} алкеніл, арил, гетероарил, арилалкіл або тому подібне) в умовах відновного амінування дає похідне 25.

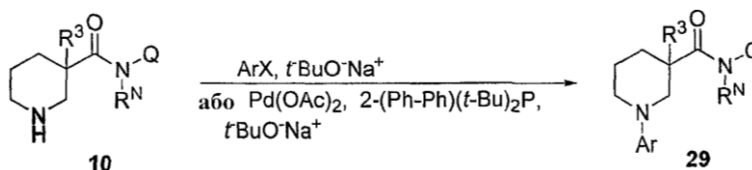
Схема 8



Ряд піперидин-3-карбоксамідів формули 29 одержували способом, представленим на схемі 9. Піперидин-3-карбоксамід 10 піддають взаємодії зі сполукою формули ArX (де X може являти собою групу, що видаляється, таку як галоген, і де Ar може являти собою циклічну групу, таку як арил або гетероарил, і Ar може бути необов'язково заміщений одним або декількома відповідними замісниками,

такими як алкіл, алкокси або тому подібне), такою як бромбензол, у розчиннику, такому як диметилсульфоксид, у присутності основи, такої як трет-бутоксид, з одержанням сполуки формули 29. Альтернативно, реакцію зв'язування проводять в умовах присутності паладієвого каталізатора, наприклад, в умовах реакції *Harrwig*.

Схема 9



Способи

Сполуки за винаходом можуть модулювати активність 11 β HSD1 і/або MR. Вираз "модулювати" стосується здатності підвищувати або знижувати активність ензиму або рецептора. Відповідно, сполуки за винаходом можуть бути використані у способах модулювання 11 β HSD1 і/або MR шляхом взаємодії ензиму або рецептора з будь-якою однією або декількома сполуками або композиціями, описаними у даному документі. У деяких варіантах втілення винаходу, сполуки за даним винаходом можуть діяти як інгібітори 11 β HSD1 і/або MR. В інших варіантах втілення винаходу, сполуки за винаходом можуть бути використані для модулювання активності 11 β HSD1 і/або MR у індивідуума, який потребує модулювання ензиму або рецептора, шляхом введення модулюючої кількості сполуки за винаходом.

Даний винахід далі стосується способів інгібування перетворення кортизону у кортизол у клітинах або інгібування вироблення кортизолу у клітинах, де перетворення в або вироблення кортизолу є опосередкованим, щонайменше частково, активністю 11 β HSD1. Способи вимірювання швидкості перетворення кортизону у кортизол і навпаки, а також способи вимірювання рівнів кортизону і кортизолу у клітинах, є звичайними для даної галузі.

Даний винахід далі стосується способів підвищення сприйнятливості у клітині шляхом взаємодії клітини зі сполукою за винаходом. Способи вимірювання чутливості до інсуліну є звичайними у даній галузі.

Даний винахід далі стосується способів лікування захворювань, пов'язаних з активністю або експресією, включаючи атипову активність і надек-

спресію, 11 β HSD1 і/або MR у індивідуума (наприклад, пацієнта) шляхом введення потребуючому такого лікування індивідууму терапевтично ефективної кількості або дози сполуки за даним винаходом або її фармацевтичної композиції. Приклад захворювань може включати будь-яке захворювання, розлад або стан, який безпосередньо або опосередковано пов'язаний з експресією або активністю ензиму або рецептора. 11 β HSD1-пов'язане захворювання може також включати будь-яке захворювання, розлад або стан, якому можна запобігти, поліпшити або вилікувати модулюванням активності ензиму. MR-пов'язане захворювання також може включати будь-яке захворювання, розлад або стан, якому можна запобігти, поліпшити або вилікувати модулюванням активності рецептора або зв'язуванням з рецептором ендогенних лігандів.

Приклади 11 β HSD1-пов'язаних захворювань включають ожиріння, діабет, чутливість до глюкози, резистентність до інсуліну, гіперглікемію, гіпертензію, гіперліпемію, порушення пізнавальних здібностей, деменцію, депресивний синдром, глаукому, серцево-судинні розлади, остеопороз і запалення. Інші приклади 11 β HSD1-пов'язаних захворювань включають метаболічний синдром, діабет типу 2, надлишок андрогену (гірсутизм, розлад менструального циклу, гіперандрогенізм) і синдром полікістозу яєчників (PCOS).

Даний винахід далі стосується способів модулювання MR активності шляхом взаємодії MR зі сполукою за винаходом, її фармацевтично прийнятною сіллю, проліками або композицією. У деяких варіантах втілення винаходу, модулювання може бути інгібуванням. В інших варіантах втілення винаходу, передбачені способи інгібування зв'язування альдостерону з MR (необов'язково у клітині). Способи вимірювання MR активності і вимірювання інгібування зв'язування альдостерону є звичайними у даній галузі.

Даний винахід далі стосується способів лікування захворювання, пов'язаного з активністю або експресією MR. Приклади пов'язаних з активністю або експресією MR захворювань включають, але ними не обмежуються, гіпертензію, а також серцево-судинні, ниркові і запальні патології, такі як серцева недостатність, атеросклероз, атеріосклероз, хвороба коронарних артерій, тромбоз, стенокардія, захворювання периферичних судин, пошкодження стінок судин, інсульт, дисліпідемія, гіперліпопротеїнемія, діабетична дисліпідемія, змішана дисліпідемія, гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія і захворювання, пов'язані з діабетом типу 1, діабетом типу 2, метаболічним синдромом ожиріння, резистентністю до інсуліну, і загальне альдостерон-пов'язане ураження органу-мішені.

Використовуваний у даному документі вираз "клітина" стосується клітини, яка знаходиться *in vitro*, *ex vivo* або *in vivo*. У деяких варіантах втілення винаходу, клітина *ex vivo* може бути частиною зразка тканини, вирізаної з організму, наприклад, ссавця. У деяких варіантах втілення винаходу, клітина *in vitro* може бути клітиною у клітинній культурі. У деяких варіантах втілення винаходу, клітина *in vivo* являє собою клітину, яка живе в орга-

нізмі, наприклад, ссавця. У деяких варіантах втілення винаходу, клітина являє собою адипоцит, панкреатичну клітину, гепатоцит, нейрон або клітини, що утворюють око.

Використовуваний у даному документі вираз "взаємодія" стосується внесення разом вказаних груп у систему *in vitro* або систему *in vivo*. Наприклад, "взаємодія" ензиму 11 β HSD1 зі сполукою за винаходом включає введення сполуки за даним винаходом індивідууму або пацієнту, наприклад, людині, яка має 11 β HSD1, а також, наприклад, введення сполуки за винаходом в зразок, що містить клітинний, або очищений препарат, який містить ензим 11 β HSD1.

Використовуваний у даному документі вираз "індивідуум" або "пацієнт," що використовується почергово, стосується будь-якої тварини, включаючи ссавців, переважно мишей, щурів, інших гризунів, кроликів, собак, котів, свиней, рогату худобу, овець, коней або приматів, і найбільш переважно людини.

Використовуваний у даному документі вираз "терапевтично ефективна кількість" стосується кількості активної сполуки або фармацевтичного агента, яка викликає біологічну або медичну реакцію у відповідь, тобто стосовно тканини, системи, тварини, індивідуума або людини за допомогою вченого, ветеринара, лікаря або іншого клініциста, що включає одне або декілька з перерахованого нижче:

профілактику захворювання; наприклад, профілактику захворювання, стану або розладу у індивідуума, який схильний до захворювання, стану або розладу, але все ще не усвідомлює цього, або у якого не виявляється патологія або симптоматика захворювання (необмежувальні приклади попереджають метаболічний синдром, гіпертензію, ожиріння, резистентність до інсуліну, гіперглікемію, гіперліпемію, діабет типу 2, надлишок андрогену (гірсутизм, розлад менструального циклу, гіперандрогенізм) і синдром полікістозу яєчників (PCOS);

інгібування захворювання; наприклад, інгібування захворювання, стану або розладу у індивідуума, який піддається або у якого виявляється патологія або симптоматика захворювання, стану або розладу (тобто, припиняє подальший розвиток патології і/або симптоматики), наприклад, інгібування розвитку метаболічного синдрому, гіпертензії, ожиріння, резистентності до інсуліну, гіперглікемії; гіперліпемії, діабету типу 2, надлишку андрогену (гірсутизм, розлад менструального циклу, гіперандрогенізм) або синдрому полікістозу яєчників (PCOS), стабілізація вірусного навантаження у випадку вірусної інфекції; і

зниження ступеня тяжкості захворювання; наприклад, зниження ступеня тяжкості захворювання, стану або розладу у індивідуума, який піддається або у якого виявляється патологія або симптоматика захворювання, стану або розладу (тобто, реверсія патології і/або симптоматики), наприклад, зниження ступеня тяжкості метаболічного синдрому, гіпертензії, ожиріння, резистентності до інсуліну, гіперглікемії, гіперліпемії, діабету типу 2, надлишку андрогену (гірсутизм, розлад менструального циклу, гіперандрогенізм) і синд-

рому полікістозу яєчників (PCOS) або зниження вірусного навантаження у випадку вірусної інфекції.

Фармацевтична композиція і дозовані форми

При використанні фармацевтичних препаратів, сполуки формули I можуть вводитися у формі фармацевтичних композицій. Ці композиції можуть бути одержані способом, добре відомим у фармацевтичній галузі, і можуть вводитися різними шляхами, в залежності від того, потрібне місцеве або системне лікування, і виходячи з області, що обробляється. Введення може бути місцевим (включаючи очне і нанесення на мембрани слизової оболонки, включаючи інтраназальний, вагінальний і ректальний шлях доставки), пульмональним (наприклад, шляхом інгаляції або інсуфляції порошоків або аерозолів, у тому числі за допомогою розпилювача; інтратрахеальним, інтраназальним, епідермальним і черезшкірним), офтальмологічним, пероральним або парентеральним. Способи офтальмологічної доставки можуть включати місцеве нанесення (очні краплі), субкон'юнктивальну, періокулярну або інтравітреальну ін'єкцію або введення за допомогою балонного катетера або очні вкладиші, введені хірургічним шляхом у кон'юнктивальний мішок. Парентеральне введення включає внутрішньовенну, внутрішньоартеріальну, підшкірну, внутрішньочеревинну або внутрішньом'язову ін'єкцію або інфузію; або внутрішньочерепне, наприклад, інтратекальне або інтравентрикулярне, введення. Парентеральне введення може бути у формі одиничного болюсного введення або може здійснюватися, наприклад, безперервно за допомогою перфузійного насоса. Фармацевтичні композиції і складі для місцевого нанесення можуть включати черезшкірні пластири, мазі, лосьйони, креми, гелі, краплі, супозиторії, спреї, рідини і порошки. Може бути необхідним або бажаним додання звичайно використовуваних фармацевтичних носіїв, води, порошкових або маслянистих основ, загусників і тому подібне.

Даний винахід також стосується фармацевтичних композицій, що містять як активний інгредієнт одну або декілька сполук за винаходом, описаних вище, у поєднанні з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями. При одержанні композиції за винаходом активний інгредієнт звичайно змішують з ексципієнтом, розбавляють ексципієнтом або вміщують у такий носій у формі, наприклад, капсули, саше, завертають у папір або вміщують в інший контейнер. Якщо ексципієнт використовується як розріджувач, то він може бути твердою, напівтвердою або рідкою речовиною, що діє як носій або середовище для активного інгредієнта. Таким чином, композиції можуть бути у формі таблеток, пілюль, порошоків, пастилок, саше, крохмальних облаток, еліксирів, суспензій, емульсій, розчинів, сиропів, аерозолів (у твердому або рідкому середовищі), мазей, які містять, наприклад, до 10% за вагою активної сполуки, м'яких і твердих желатинових капсул, супозиторіїв, стерильних розчинів для ін'єкцій і стерильних розфасованих порошоків.

При приготуванні композицій перед об'єднанням з іншими інгредієнтами активна сполука може

бути подрібнена з одержанням частинок відповідного розміру. Якщо активна сполука в основному нерозчинна, то вона може бути подрібнена до розмірів частинок менше 200 меш. Якщо активна сполука в основному є водорозчинною, то шляхом подрібнення можна досягти в основному однакового розміру частинок у складі композиції, наприклад, близько 40 меш.

Деякі приклади придатних ексципієнтів включають лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбіт, маніт, крохмаль, гуміарабік, фосфат кальцію, альгінати, трагакант, желатин, силікат кальцію, мікрокристалічну целюлозу, полівінілпіролідон, целюлозу, воду, сироп і метилцелюлозу. Композиції можуть додатково включати: лубриканти, такі як тальк, стеарат магнію і мінеральне масло; зволожуючі засоби; емульгуючі і суспендуючі агенти; консерванти, такі як метил- і пропілгідроксibenзоати; підсолоджувачі; і ароматизатори. Композиції за винаходом можуть бути складені таким чином, щоб забезпечити швидке, тривале вивільнення або вивільнення із затримкою активного інгредієнта після введення пацієнту, використовуючи підходи, відомі у даній галузі.

Композиції можуть бути складені у вигляді стандартної лікарської форми, кожна з яких містить дозу від близько 5 до близько 100 мг, звичайно від близько 10 до близько 30 мг активного інгредієнта. Вираз «стандартні лікарські форми» стосується фізично дискретних одиниць, придатних як одинична доза для пацієнта, яким є людина і ссавці, кожна одиниця містить заздалегідь визначену кількість активної речовини, розраховану для одержання бажаного терапевтичного ефекту, разом з придатним фармацевтичним ексципієнтом.

Активна сполука може бути активною у широкому спектрі доз і звичайно її вводять у фармацевтично ефективній кількості. Зрозуміло, проте, що кількість сполуки, яка фактично вводиться, буде визначатися лікуючим лікарем відповідно до конкретних обставин, включаючи стан, на який направлене лікування, вибраний шлях введення, конкретну сполуку, що вводиться, вік, вагу і реакцію конкретного пацієнта, тяжкість симптомів хворого і тому подібне.

Для одержання твердих композицій, таких як таблетки, основний активний інгредієнт змішують з фармацевтичним ексципієнтом з утворенням твердої попередньої композиції, що містить гомогенну суміш сполуки за даним винаходом. Коли попередню композицію позначають гомогенною, тоді активний інгредієнт звичайно рівномірно диспергований у композиції так, що композиція може бути легко розділена на рівні ефективні стандартні лікарські форми, такі як таблетки, пілюлі і капсули. Таку тверду попередню композицію потім розділяють на стандартні лікарські форми описаних вище типів, що містять від, наприклад, 0,1 до близько 500 мг активного інгредієнта за даним винаходом.

Таблетки або пілюлі за даним винаходом можуть бути покриті або складені іншим чином з одержанням лікарської форми, що забезпечує переважну пролонговану дію. Наприклад, таблетка або пілюля може містити інертний і зовнішній компонент, останній може бути у вигляді оболонки пер-

шого. Два компоненти можуть бути розділені ентєросолюбильним шаром, який перешкоджає руйнуванню у шлунку і забезпечує проходження непошкодженого внутрішнього компонента у дванадцятипалу кишку або забезпечує вивільнення із затримкою. Для таких ентєросолюбильних шарів або покриттів можуть використовуватися різні речовини, такі як ряд полімерних кислот і сумішей полімерних кислот з такими речовинами, як шелак, цетиловий спирт і ацетат целюлози.

Рідкі форми, в яких сполуки і композиції за даним винаходом можуть бути включені для перорального введення або введення шляхом ін'єкції, включають водні розчини, придатні ароматизовані сиропи, водні або масляні суспензії і ароматизовані емульсії з харчовими оліями, такими як бавовняна олія, кунжутна олія, кокосова олія або арахісова олія, а також еліксири і подібні фармацевтичні носії.

Композиції для інгаляцій або інсуфляцій включають розчини і суспензії у фармацевтично прийнятних, водних або органічних розчинниках або їх сумішах, і порошки. Рідкі або тверді композиції можуть містити придатні фармацевтично прийнятні ексципієнти, описані вище. У деяких варіантах здійснення винаходу, композиції вводять пероральним або назальним респіраторним шляхом для забезпечення місцевої або системної дії. Композиції можуть розпилюватися за допомогою інертних газів. Розчини, що розпилюються, можна вдихати безпосередньо з розпилювального пристрою або розпилювальний пристрій може бути приєднаний до маски або до апарату для вентиляції легенів з позитивним тиском, що перемижується. Композиції у вигляді розчину, суспензії або порошку можуть вводитися перорально або назально з пристроїв, які забезпечують доставку композиції відповідним способом.

Кількість сполуки або композиції, що вводиться пацієнту, може змінюватися в залежності від того що вводять, цілі введення, наприклад, профілактичне або лікувальне введення, стану пацієнта, способу введення і тому подібного. При терапевтичному застосуванні композиції можуть вводитися вже страждаючому захворюванням пацієнту у кількості, достатній для лікування або щонайменше часткового зняття симптомів захворювання і його ускладнень. Ефективні дози залежать від стану захворювання, на яке направлено лікування, а також від розпорядження лікуючого лікаря в залежності від факторів, таких як тяжкість захворювання, вік, маса і загальний стан хворого і тому подібне.

Композиції, що вводяться пацієнту, можуть бути у формі фармацевтичних композицій, описаних вище. Ці композиції можуть бути стерилізовані звичайними способами стерилізації або можуть бути стерилізовані фільтрацією. Водні розчини можуть бути упаковані для застосування як такі, або ліофілізовані, ліофілізовані препарати об'єднують зі стерильним водним носієм перед введенням. рН препарату, що містить сполуку, звичайно складає від 3 до 11, більш переважно, від 5 до 9 і, найбільш переважно, від 7 до 8. Зрозуміло, що застосування конкретних згаданих вище ексципіє-

нтів, носіїв або стабілізуючих агентів приведе до утворення фармацевтичних солей.

Лікувальні дози сполук за даним винаходом можуть змінюватися в залежності від, наприклад, конкретного застосування, на яке направлено введення, способу введення сполуки, загального стану здоров'я і самопочуття пацієнта, і розпорядження лікуючого лікаря. Пропорція і концентрація сполуки за винаходом у фармацевтичній композиції може змінюватися в залежності від ряду факторів, у тому числі від дози, хімічних властивостей (наприклад, гідрофобності), і шляху введення. Наприклад, сполуки за винаходом можуть бути введені у водний фізіологічний буферний розчин, що містить від близько 0,1 до близько 10% мас/об. сполуки для парентерального введення. Деякі звичайні дози знаходяться у межах від близько 0,1 мг/кг до близько 1 г/кг маси тіла на добу. У деяких варіантах здійснення винаходу рівень доз складає від близько 0,01 мг/кг до близько 100 мг/кг маси тіла на добу. Доза ймовірно залежить від таких змінних як тип і тяжкість захворювання або розладу, загального стану здоров'я конкретного пацієнта, відповідної біологічної ефективності вибраної сполуки, композиції ексципієнтів, і шляху введення. Ефективні дози можуть бути екстрапольовані з кривих «доза-відповідь», одержаних на основі тест системи *in vitro* або моделі на тварині.

Сполуки за винаходом також можуть бути складені як поєднання одного або декількох додаткових активних інгредієнтів, які можуть включати будь-який з фармацевтичних агентів, таких як протівірусні агенти, антибіотики, імуносупресори, протизапальні агенти і тому подібне. Приклади агентів, які можуть вводитися разом зі сполукою за винаходом (наприклад, одночасно, роздільно або послідовно), включають інсулін і аналоги інсуліну; стимулятори секреції інсуліну, включаючи сульфонілсечовину і її похідні (наприклад, глібенкламід або гліпізид), прандіальні регулятори глюкози (наприклад, репаглінід або натеглінід), агоніст глюкагоноподібного пептиду 1 (агоніст GLP1) (наприклад, ексенатид або ліраглутид) та інгібітори дипептидилпептидази IV (інгібітори DPP-TV); інсулін-чутливі агенти, включаючи агоністи PPAR γ (наприклад, піоглітазон або розиглітазон); агенти, які придушують вихід глюкози з печінки (наприклад, метформін); агенти для зниження абсорбції глюкози з кишечника (наприклад, акарбоза); агенти для лікування ускладнень після тривалої гіперглікемії (наприклад, інгібітори альдозаредуктази); антидіабетичні агенти, включаючи інгібітори фосфотирозинфосфатази, інгібітори глюкоза-6-фосфатази, антагоністи рецептора глюкагону, активатори глюкочінази, інгібітори глікогенфосфорилази, інгібітори фруктоза-1,6-бісфосфатази, інгібітори глутамін:фруктоза-6-фосфат амідотрансферази; агенти проти ожиріння (наприклад, сибутрамін або орлістат); протидисліпідемічні агенти, включаючи інгібітори HMG-CoA редуктази (наприклад, статини, такі як правастатин), агоністи PPAR γ (наприклад, фіbrates, такі як гемфіброзил, секвестранти жовчних кислот (наприклад, хлестирамін), інгібітори абсорбції холестерину (наприклад, рослинні етаноли або синтетичні інгібітори), інгібітори абсорбції жов-

чних кислот у клубовій кишці (IBATi), інгібітори білка, що переносить ефір холестерину, нікотиніву кислоту і її аналоги (наприклад, ніацин); антигіпертензивні агенти, включаючи β -блокатори (наприклад, атенолол або індерал), інгібітори АСЕ (наприклад, лізиноприл), антагоністи кальцію (наприклад, ніфедипін), антагоністи ангіотензинового рецептора (наприклад, кандесартан), α -антагоністи, діуретичні агенти (наприклад, фуросемід або бензтіазид); модулятори гемостазу, включаючи антигемостатичні агенти, активатори фібринолізу, антагоністи тромбіну, інгібітори фактора Ха, інгібітори фактора VIIa, антитромбоцитарні агенти (наприклад, аспірин або клопидогрел), антикоагулянти (наприклад, гепарин, гірудин, їх аналоги), і варфарин; і протизапальні агенти, включаючи нестероїдні протизапальні препарати (наприклад, аспірин) і стероїдні протизапальні препарати (наприклад, кортизон).

Мічені сполуки і методи аналізу

Інший аспект даного винаходу стосується радіоактивно мічених сполук за винаходом, які можуть використовуватися не тільки для візуалізації радіоактивних молекул, але також в аналізах, як *in vitro*, так і *in vivo*, для визначення локалізації і кількісного аналізу зразків тканини, включаючи людину, і для ідентифікації лігандів, інгібуючи зв'язування радіоактивно міченої сполуки. Відповідно, даний винахід стосується ферментативних аналізів, в яких використовуються такі радіоактивно мічені сполуки.

Даний винахід також стосується сполук за винаходом, мічених ізотопами. Сполука, «мічена ізотопом» або «радіоактивно мічена» сполука являє собою сполуку за винаходом, де один або декілька атомів замінені або заміщені атомом, атомна маса якого або масове число якого відрізняється від атомної маси або масового числа, що звичайно зустрічаються в природі (тобто, природного). Придатні радіонукліди, які можуть бути введені у сполуки за даним винаходом включають, але ними не обмежуються, ^2H (також позначають як D для дейтерію), ^3H (також позначають T для тритію), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I і ^{131}I . Радіонуклід, який вводять у дані радіоактивно мічені сполуки, буде залежати від специфічного застосування цієї радіоактивно міченої сполуки. Наприклад, для аналізів зв'язування рецептора *in vitro* і конкурентного аналізу, як правило, використовують сполуки, в які вводять ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I , ^{35}S . Для цілей візуалізації радіоактивних молекул звичайно використовують ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br або ^{77}Br .

Зрозуміло, що "радіоактивно мічена сполука" або "мічена сполука" являє собою сполуку, в яку введений щонайменше один радіонуклід. У деяких варіантах здійснення радіонуклід вибраний з групи, що складається з ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S і ^{82}Br .

Для сполуки за винаходом можуть використовуватися способи синтезу для введення радіоактивних ізотопів в органічні сполуки, добре відомі у даній галузі.

Радіоактивно мічена сполука за винаходом може використовуватися у скринінгових аналізах

для ідентифікації/оцінки сполук. Загалом, заново синтезовані або ідентифіковані сполуки (тобто, сполуку, що досліджується) можна оцінити за їх здатністю знижувати зв'язування радіоактивно міченої сполуки за винаходом з ферментом. Відповідно, здатність досліджуваної сполуки конкурувати з радіоактивно міченою сполукою за зв'язування з ферментом безпосередньо корелює з афінністю її зв'язування.

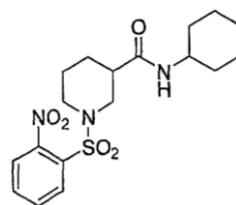
Набори

Даний винахід також стосується фармацевтичних наборів, що використовуються, наприклад, при лікуванні або профілактиці $11\beta\text{HSD1}$ -пов'язаних захворювань або розладів, ожиріння, діабету та інших захворювань, вказаних тут, де набір включає один або декілька контейнерів, що містять фармацевтичну композицію, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки за винаходом. Такі набори також можуть включати, за бажанням, один або декілька різних звичайних фармацевтичних компонентів набору, таких як, наприклад, контейнери з одним або декількома фармацевтично прийнятними носіями, додаткові контейнери, і тому подібне, що добре відомо фахівцям у даній галузі. Також у наборі можуть міститися інструкції, або у вигляді вкладишів, або у вигляді етикетки, на яких вказана кількість компонентів, що вводяться, керівництво з введення і/або керівництво для змішування компонентів.

Винахід далі буде описаний більш детально за допомогою конкретних прикладів. Наведені нижче приклади призначені тільки для ілюстрації і жодним чином не обмежують винахід. Фахівцям у даній галузі відома різноманітність некритичних параметрів, які можуть бути змінені або модифіковані для одержання по суті тих самих результатів. На основі одного або декількох аналізів, наведених тут, було виявлено, що сполуки, вказані у розділі «Приклади», є інгібіторами або антагоністами $11\beta\text{HSD1}$ або MR.

Приклади

Приклад 1



N-Циклогексил-1-[(2-нітрофеніл)сульфоніл]піперидин-3-карбоксамід
Стадія 1

До розчину 1-(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-3-карбонової кислоти (69 мг, 0,3 ммоль), циклогексанаміну (30 мг, 0,3) і BOP (140 мг) в 1,0 мл метиленхлориду додавали 68,5 мкл N,N-діізопропілетиламіну. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і напямучи очищали за допомогою Combi-Flash, елюючи сумішшю EtOAc/рексан з одержанням 70 мг бажаного продукту.

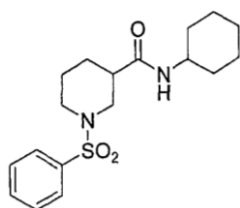
Стадія 2

До розчину трет-бутил 3-(циклогексилкарбамоїл)піперидин-1-карбоксилату (70 мг) в 4,5 мл метиленхлориду і 0,5 мл води додавали 5 мл ТФО. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 50 хвилин, і потім концентрували при зниженому тиску з одержанням залишку.

Стадія 3

До розчину 2-нітробензол-1-сульфонілхлориду (12,3 мг) і N-циклогексил-піперидин-3-карбоксаміду (сіль ТФО, 18 мг) зі стадії 2 в 0,2 мл ацетонітрилу додавали триетиламін (19,3 мкл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і напряду очищали за допомогою ВЕРХ з одержанням 13,2 мг бажаного продукту. LCMS: m/z 396,1 (M+H)⁺; 813,3 (2M+Na)⁺.

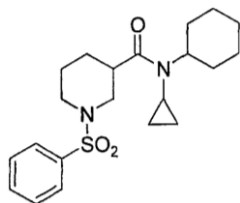
Приклад 2



N-Циклогексил-1-(фенілсульфоніл)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 1. LCMS: m/z 351,1 (M+H)⁺; 373,0 (M+Na)⁺; 723,2 (2M+Na)⁺.

Приклад 3



N-Циклогексил-N-циклопропіл-1-(фенілсульфоніл)піперидин-3-карбоксамід

Стадія 1

До розчину бензил піперидин-3-карбоксилату (ТФО сіль, 1,5 г) і карбонату калію (2,2 г) в 10 мл ацетонітрилу додавали 0,409 мл бензолсульфонілхлориду. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали водою, сольовим розчином і сушили над Na₂SO₄. Після фільтрування фільтрат концентрували з одержанням залишку.

Стадія 2

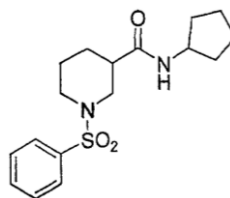
Залишок зі стадії 1 гідрували, використовуючи Pd/C як каталізатор.

Стадія 3

До розчину 1-(фенілсульфоніл)піперидин-3-карбонової кислоти (20 мг), N-циклопропілциклогексанаміну (10 мг) і гексафторфосфату бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію (36 мг) у ДМФ (200 мкл) додавали N,N-діізопропілетиламін (26 мкл). Одержаний розчин перемішували при кімна-

тній температурі протягом 2 годин і напряду очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. LCMS: m/z 391,1 (M+H)⁺; 803,2 (2M+Na)⁺.

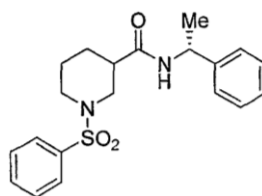
Приклад 4



N-Циклопентил-1-(фенілсульфоніл)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 1. LCMS: m/z 337,1 (M+H)⁺; 359,0 (M+Na)⁺; 695,2 (2M+Na)⁺.

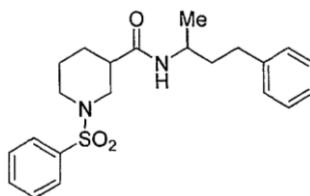
Приклад 5



N-[(1R)-1-Фенілетил]-1-(фенілсульфоніл)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 1. LCMS: m/z 373,1 (M+H)⁺; 395,0 (M+Na)⁺; 767,5 (2M+Na)⁺.

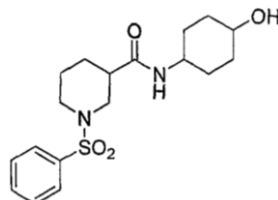
Приклад 6



N-(1-Метил-3-фенілпропіл)-1-(фенілсульфоніл)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 1. LCMS: m/z 401,0 (M+H)⁺; 423,1 (M+Na)⁺.

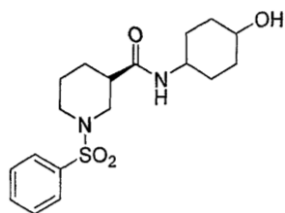
Приклад 7



N-(4-Гідроксициклогексил)-1-(фенілсульфоніл)піперидин-3-карбоксамід

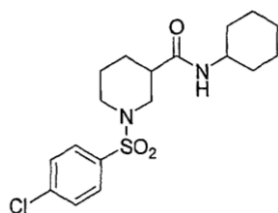
Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 1. LCMS: m/z 367,0 (M+H)⁺; 755,0 (2M+Na)⁺.

Приклад 8



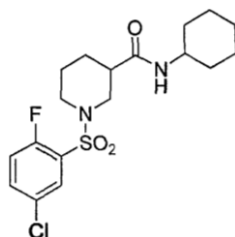
(3R)-N-(4-Гідроксикиклогексил)-1-(фенілсульфоніл)піперидин-3-карбоксамід
Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 1. LCMS: m/z 367,1 (M+H)⁺; 755,2 (M+Na)⁺.

Приклад 9



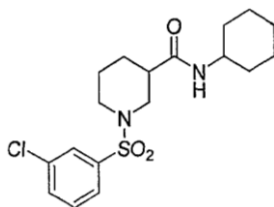
1-[(4-Хлорфеніл)сульфоніл]-N-циклогексилпіперидин-3-карбоксамід
Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 1. LCMS: 385,1 (M+H)⁺; 387,1 (M+Na)⁺; 791,2 (2M+Na)⁺.

Приклад 10



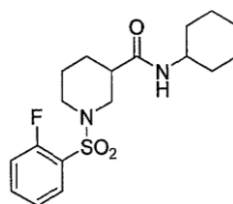
1-[(5-Хлор-2-фторфеніл)сульфоніл]-N-циклогексилпіперидин-3-карбоксамід
Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 1. LCMS: m/z 403,1 (M+H)⁺; 425,1 (M+Na)⁺; 827,2 (2M+Na)⁺.

Приклад 11



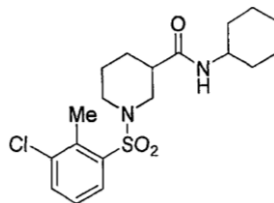
1-[(3-Хлорфеніл)сульфоніл]-N-циклогексилпіперидин-3-карбоксамід
Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 1. LCMS: m/z 385,1 (M+H)⁺; 791,2 (2M+Na)⁺.

Приклад 12



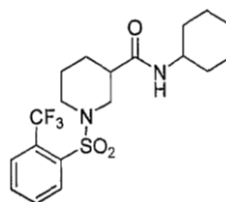
N-Циклогексил-1-[(2-фторфеніл)сульфоніл]піперидин-3-карбоксамід
Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 1. LCMS: m/z 369,1 (M+H)⁺; 391,1 (M+Na)⁺; 759,2 (2M+Na)⁺.

Приклад 13



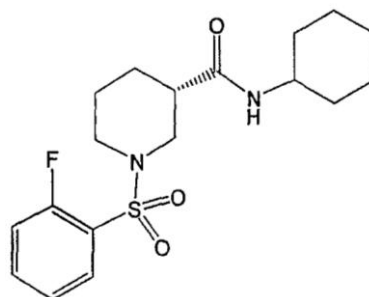
1-[(3-Хлор-2-метилфеніл)сульфоніл]-N-циклогексилпіперидин-3-карбоксамід
Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 1. LCMS: m/z 399,1 (M+H)⁺; 819,2 (2M+Na)⁺.

Приклад 14



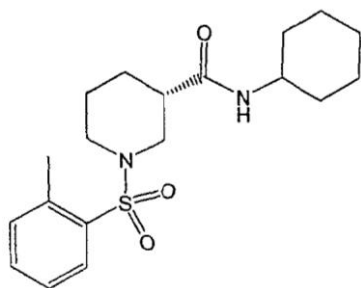
N-Циклогексил-1-[(2-(трифторметил)феніл)сульфоніл]піперидин-3-карбоксамід
Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 1. LCMS: m/z 419,1 (M+H)⁺; 441,1 (M+Na)⁺; 859,3 (2M+Na)⁺.

Приклад 15



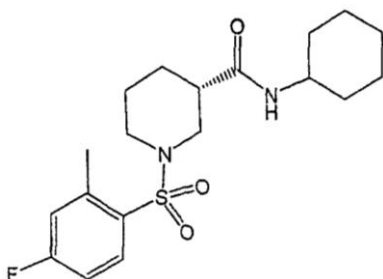
(3S)-N-Циклогексил-1-[(2-фторфеніл)сульфоніл]піперидин-3-карбоксамід
Дану сполуку одержували відповідно до способів, описаних у прикладі 1, виходячи з (3S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-3-карбонової кислоти. LCMS: m/z 369,1 (M+H)⁺.

Приклад 16



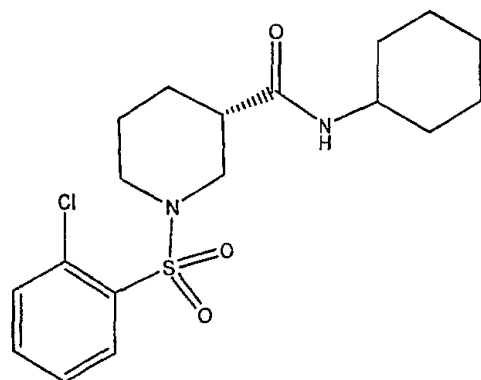
(3S)-N-Циклогексил-1-[(2-метилфеніл)сульфоніл]піперидин-3-карбоксамід
Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 15. LCMS: m/z 365,1 (M+H)+.

Приклад 17



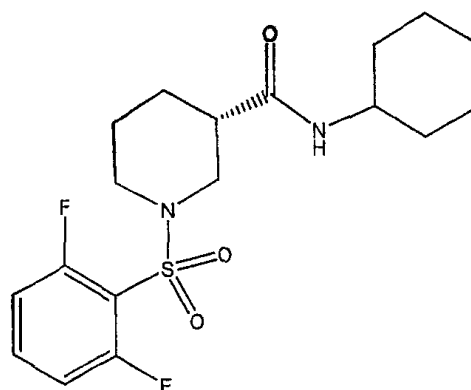
(3S)-N-Циклогексил-1-[(4-фтор-2-метилфеніл)сульфоніл]піперидин-3-карбоксамід
Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 15. LCMS: m/z 383,1 (M+H)+.

Приклад 18



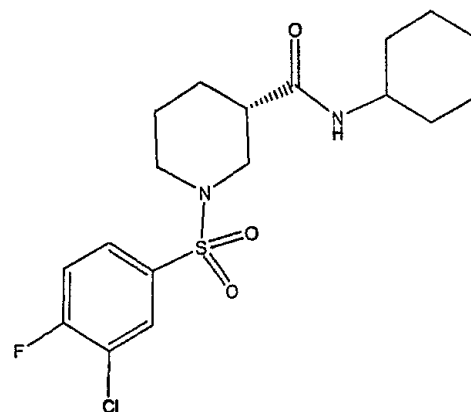
(3S)-1-[(2-Хлорфеніл)сульфоніл]-N-циклогексилпіперидин-3-карбоксамід
Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 15. LCMS: m/z 385,1 (M+H)+.

Приклад 19



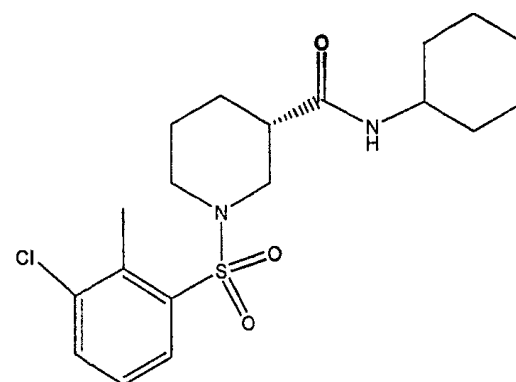
(3S)-N-Циклогексил-1-[(2,6-дифторфеніл)сульфоніл]піперидин-3-карбоксамід
Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 15. LCMS: m/z 387,1 (M+H)+.

Приклад 20



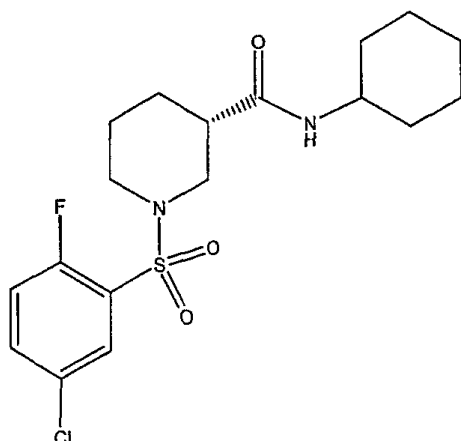
(3S)-1-[(3-Хлор-4-фторфеніл)сульфоніл]-N-циклогексилпіперидин-3-карбоксамід
Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 15. LCMS: m/z 403,1 (M+H)+.

Приклад 21



(3S)-1-[(3-Хлор-2-метилфеніл)сульфоніл]-N-циклогексилпіперидин-3-карбоксамід
Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 15. LCMS: m/z 399,1 (M+H)+.

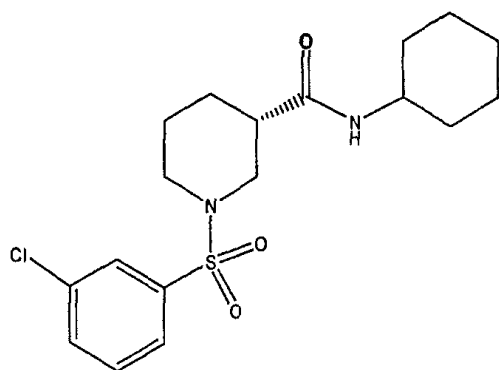
Приклад 22



(3S)-1-[(5-Хлор-2-фторфеніл)сульфоніл]-N-циклогексилпіперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 15. LCMS: m/z 403,1 (M+H)+.

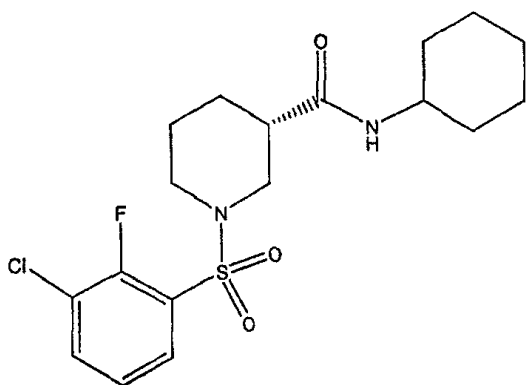
Приклад 23



(3S)-1-[(3-Хлорфеніл)сульфоніл]-N-циклогексилпіперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 15. LCMS: m/z 385,1 (M+H)+.

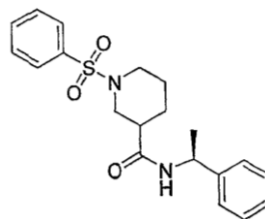
Приклад 24



(3S)-1-[(3-Хлор-2-фторфеніл)сульфоніл]-N-циклогексилпіперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 15. LCMS: m/z 403,1 (M+H)+.

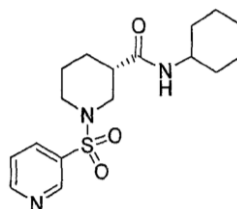
Приклад 25



N-[(1S)-1-Фенілетил]-1-(фенілсульфоніл)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 1. LCMS: m/z 373,0 (M+H)+; 395,0 (M+Na)+.

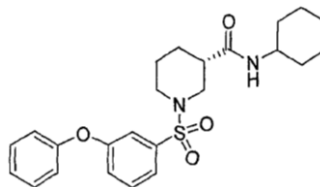
Приклад 27



(3S)-N-Циклогексил-1-(піридин-3-ілсульфоніл)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 15. LCMS: m/z 352,1 (M+H)+; 725,3 (2M+Na).

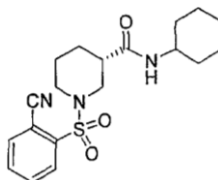
Приклад 28



(3S)-N-Циклогексил-1-[(3-феноксіфеніл)сульфоніл]піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 15. LCMS: m/z 443,2 (M+H)+.

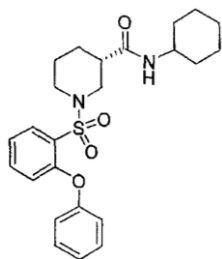
Приклад 29



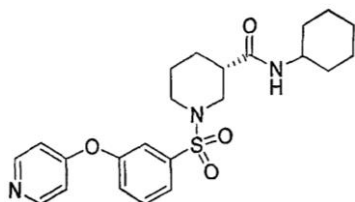
(3S)-1-[(2-Ціанофеніл)сульфоніл]-N-циклогексилпіперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 15. LCMS: m/z 376,1 (M+H)+; 773,2 (2M+Na)+.

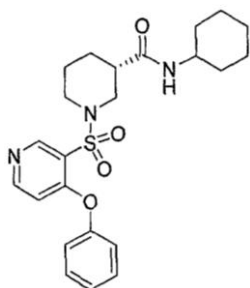
Приклад 30



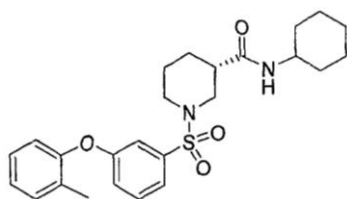
(3S)-N-Циклогексил-1-[(2-феноксифеніл)сульфоніл]піперидин-3-карбоксамід
Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 15. LCMS: m/z 443,2 (M+H)⁺.
Приклад 31



(3S)-N-Циклогексил-1-[(3-(піридин-4-ілокси)феніл)сульфоніл]піперидин-3-карбоксаміду трифторацетат
Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 15. LCMS: m/z 444,1 (M+H)⁺; 466,1 (M+Na)⁺.
Приклад 32

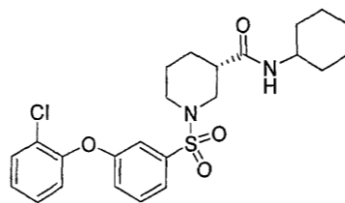


Трифторацетат (3S)-N-циклогексил-1-[(4-феноксипіридин-3-іл)сульфоніл]піперидин-3-карбоксамід
Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 15. LCMS: m/z 444,1 (M+H)⁺.
Приклад 33

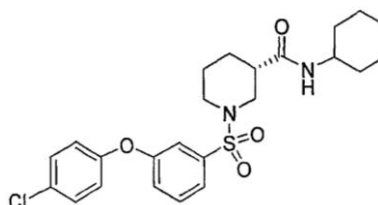


(3S)-N-Циклогексил-1-[(3-(2-метилфенокси)феніл)сульфоніл]піперидин-3-карбоксамід

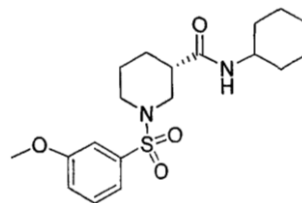
Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 15. LCMS: m/z 457,1 (M+H)⁺.
Приклад 34



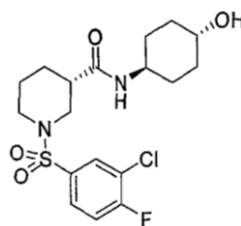
(3S)-1-[(3-(2-Хлорфенокси)феніл)сульфоніл]-N-циклогексилпіперидин-3-карбоксамід
Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 15. LCMS: m/z 477,1 (M+H)⁺.
Приклад 35



(3S)-1-[(3-(4-Хлорфенокси)феніл)сульфоніл]-N-циклогексилпіперидин-3-карбоксамід
Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 15. LCMS: m/z 477,1 (M+H)⁺.
Приклад 36



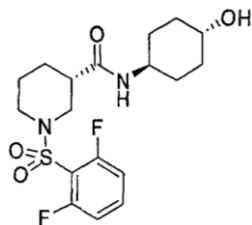
(3S)-N-Циклогексил-1-[(3-метоксифеніл)сульфоніл]піперидин-3-карбоксамід
Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 15. LCMS: m/z 381,1 (M+H)⁺; 783,3 (2M+Na)⁺.
Приклад 37



(3S)-1-[(3-Хлор-4-фторфеніл)сульфоніл]-N-(транс-4-гідроксичиклогексил)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 15. LCMS: m/z 419,0 (M+H)⁺; 441,1 (M+Na)⁺.

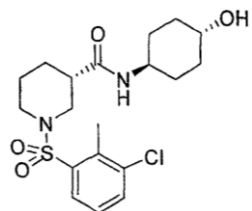
Приклад 38



(3S)-1-[(2,6-Дифторфеніл)сульфоніл]-N-(транс-4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 15. LCMS: m/z 403,1 (M+H)⁺; 425,1 (M+Na)⁺; 827,2 (2M+Na)⁺.

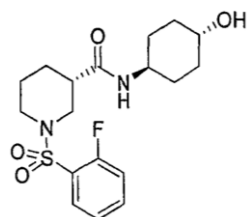
Приклад 39



(3S)-1-[(3-Хлор-2-метилфеніл)сульфоніл]-N-(транс-4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 15. LCMS: m/z 415,0 (M+H)⁺; 851,2 (2M+Na)⁺.

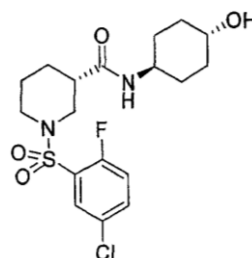
Приклад 40



(3S)-1-[(2-Фторфеніл)сульфоніл]-N-(транс-4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 15. LCMS: m/z 385,1 (M+H)⁺; 791,3 (2M+Na)⁺.

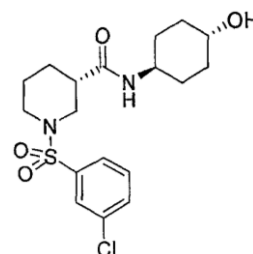
Приклад 41



(3S)-1-[(5-Хлор-2-фторфеніл)сульфоніл]-N-(транс-4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 15. LCMS: m/z 419,1 (M+H)⁺; 859,2 (2M+Na)⁺.

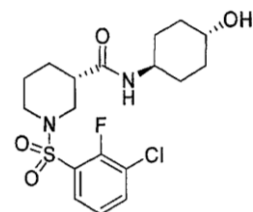
Приклад 42



(3S)-1-[(3-Хлорфеніл)сульфоніл]-N-(транс-4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 15. LCMS: m/z 401,0 (M+H)⁺; 823,2 (2M+Na)⁺.

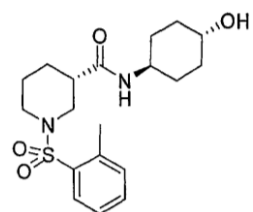
Приклад 43



(3S)-1-[(3-Хлор-2-фторфеніл)сульфоніл]-N-(транс-4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 15. LCMS: m/z 419,1 (M+H)⁺.

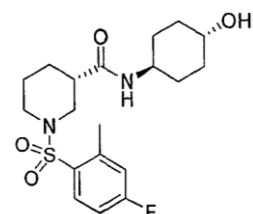
Приклад 44



(3S)-N-(транс-4-гідроксициклогексил)-1-[(2-метилфеніл)сульфоніл]піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 15. LCMS: m/z 381,1 (M+H)⁺; 783,3 (2M+Na)⁺.

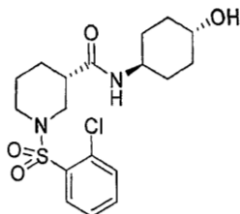
Приклад 45



(3S)-1-[(4-Фтор-2-метилфеніл)сульфоніл]-N-(транс-4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 15. LCMS: m/z 399,1 (M+H)⁺; 819,3 (2M+Na)⁺.

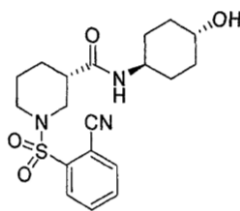
Приклад 46



(3S)-1-[(2-Хлорфеніл)сульфоніл]-N-(транс-4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 15. LCMS: m/z 401,0 (M+H)⁺; 823,2 (2M+Na)⁺.

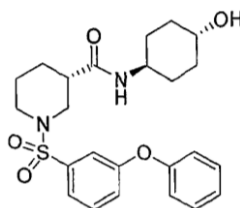
Приклад 47



(3S)-1-[(2-Ціанофеніл)сульфоніл]-N-(транс-4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 15. LCMS: m/z 392,1 (M+H)⁺; 414,0 (M+Na)⁺.

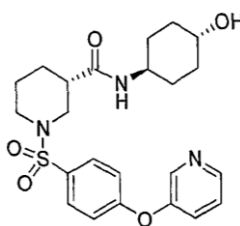
Приклад 48



(3S)-N-(транс-4-Гідроксициклогексил)-1-[(3-феноксифеніл)сульфоніл]піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 15. LCMS: m/z 459,1 (M+H)⁺.

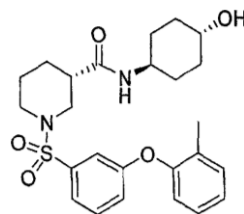
Приклад 49



(3S)-N-(транс-4-Гідроксициклогексил)-1-[[4-(піридин-3-ілокси)феніл]сульфоніл]піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 15. LCMS: m/z 460,1 (M+H)⁺.

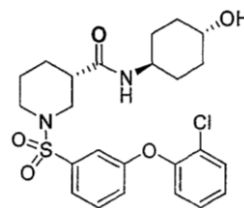
Приклад 50



(3S)-N-(транс-4-Гідроксициклогексил)-1-[[3-(2-метилфенокси)феніл]сульфоніл]-піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 15. LCMS: m/z 473,2 (M+H)⁺.

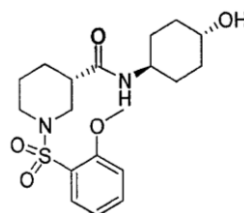
Приклад 51



(3S)-1-[[3-(2-Хлорфенокси)феніл]сульфоніл]-N-(транс-4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 15. LCMS: m/z 493,1 (M+H)⁺.

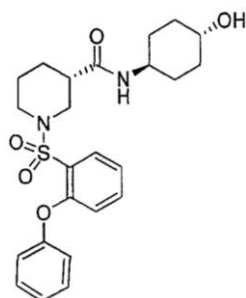
Приклад 52



(3S)-N-(транс-4-Гідроксициклогексил)-1-[(2-метоксифеніл)сульфоніл]піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 15. LCMS: m/z 397,2 (M+H)⁺; 815,3 (2M+Na)⁺.

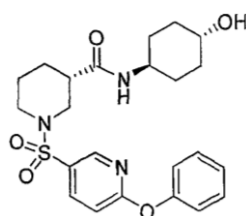
Приклад 53



(3S)-N-(транс-4-Гідроксициклогексил)-1-[(2-феноксифеніл)сульфоніл]піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 15. LCMS: m/z 459,1 (M+H)+.

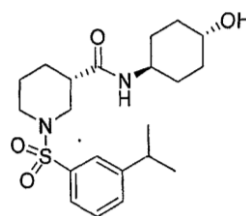
Приклад 54



(3S)-N-(транс-4-Гідроксициклогексил)-1-[(6-феноксипіридин-3-іл)сульфоніл]піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 15. LCMS: m/z 460,1 (M+H)+.

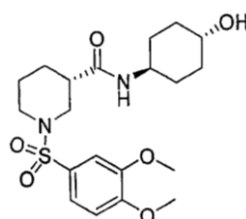
Приклад 55



(3S)-N-(транс-4-Гідроксициклогексил)-1-[(3-ізопропілфеніл)сульфоніл]піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 15. LCMS: m/z 409,2 (M+H)+; 839,4 (2M+Na)+.

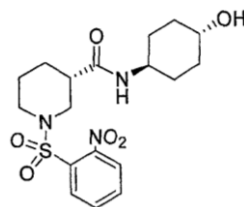
Приклад 56



(3S)-1-[(3,4-Диметоксифеніл)сульфоніл]-N-(транс-4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 15. LCMS: m/z 427,1 (M+H)+.

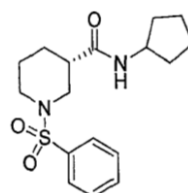
Приклад 57



(3S)-N-(транс-4-Гідроксициклогексил)-1-[(2-нітрофеніл)сульфоніл]піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 15. LCMS: m/z 412,1 (M+H)+; 845,2 (2M+Na)+.

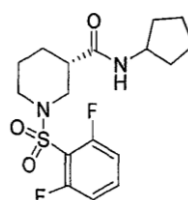
Приклад 58



(3S)-N-Циклопентил-1-(фенілсульфоніл)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 15. LCMS: m/z 337,1 (M+H)+.

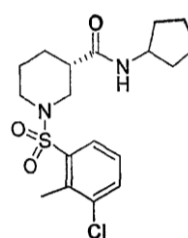
Приклад 59



(3S)-N-Циклопентил-1-[(2,6-дифторфеніл)сульфоніл]піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 15. LCMS: m/z 373,1 (M+H)+.

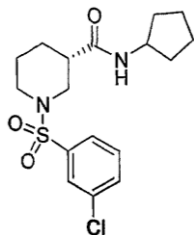
Приклад 60



(3S)-1-[(3-Хлор-2-метилфеніл)сульфоніл]-N-циклопентилпіперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 15. LCMS: m/z 385,1 (M+H)+.

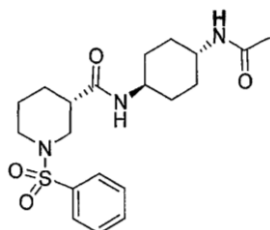
Приклад 61



(3S)-1-[(3-Хлорфеніл)сульфоніл]-N-циклопентилпіперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні описаним у прикладі 15. LCMS: m/z 371,1 (M+H)⁺; 763,1 (2M+Na)⁺.

Приклад 62



(3S)-N-[транс-4-(Ацетиламіно)циклогексил]-1-(фенілсульфоніл)піперидин-3-карбоксамід

Стадія 1

При кімнатній температурі до розчину транс-циклогексан-1,4-діаміну (0,0261 г, 0,23 ммоль) в ацетонітрилі (0,2 мл) повільно додавали розчин ацетилхлориду (16,4 мкл, 0,23 ммоль) в ацетонітрилі (0,3 мл), потім діізопропілетиламін. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин.

Стадія 2

До згаданої вище суміші повільно додавали суміш (3S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-3-карбонової кислоти (50 мг, 0,22 ммоль) і гексафторфосфату бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію (101 мг, 0,23 ммоль) в ацетонітрилі (0,5 мл) при перемішуванні при кімнатній температурі, потім діізопропілетиламін (55 мкл). Після перемішування протягом 2 годин при кімнатній температурі, реакційну суміш концентрували. Залишок використовували на наступній стадії.

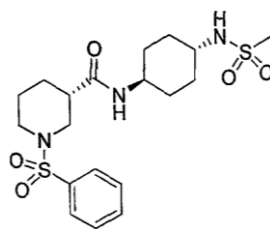
Стадія 3

Залишок зі стадії 2 в 4н розчині HCl у діоксані (1,5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Після видалення розчинника, залишок використовували на наступній стадії.

Стадія 4

Суміш згаданого вище залишку зі стадії 3, K₂CO₃ (90 мг, 0,65 ммоль) і бензолсульфонілхлориду (41,7 мкл, 0,33 ммоль) в ацетонітрилі (0,3 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після очищення за допомогою препаративної ВЕРХ одержували 5,1 мг (5,7%) цільового продукту. LCMS: m/z 408,1 (M+H)⁺.

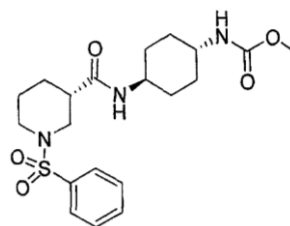
Приклад 63



(3S)-N-{транс-4-[(Метилсульфоніл)аміно]циклогексил}-1-[(фенілсульфоніл)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували відповідно до способів, аналогічних прикладу 63. LCMS: m/z 444,1 (M+H)⁺; 466,0 (M+Na)⁺.

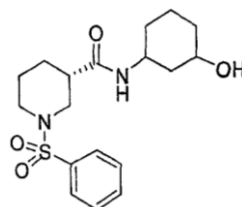
Приклад 64



Метил [транс-4-([(3S)-1-(фенілсульфоніл)піперидин-3-іл]карбоніл)аміно]циклогексил]карбамат

Дану сполуку одержували відповідно до способів, аналогічних прикладу 63. LCMS: m/z 424,1 (M+H)⁺; 446,1 (M+Na)⁺.

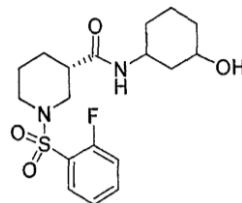
Приклад 65



(3S)-N-(3-Гідроксициклогексил)-1-(фенілсульфоніл)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували відповідно до способів, аналогічних прикладу 15. LCMS: m/z 367,1 (M+H)⁺; 755,3 (2M+Na)⁺.

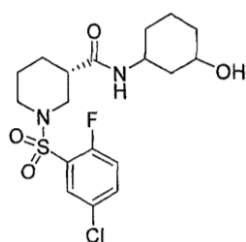
Приклад 66



(3S)-1-[(2-Фторфеніл)сульфоніл]-N-(3-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували відповідно до способів, аналогічних прикладу 15. LCMS: m/z 385,1 (M+H)⁺; 791,2 (2M+Na)⁺.

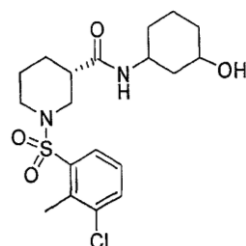
Приклад 67



(3S)-1-[(5-Хлор-2-фторфеніл)сульфоніл]-N-(3-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували відповідно до способів, аналогічних прикладу 15. LCMS: m/z 419,0 ($M+H$)+; 859,0 ($2M+Na$)+.

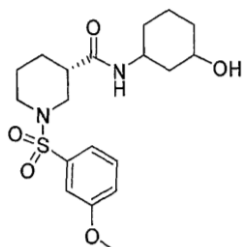
Приклад 68



(3S)-1-[(3-Хлор-2-метилфеніл)сульфоніл]-N-(3-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували відповідно до способів, аналогічних прикладу 15. LCMS: m/z 415,1 ($M+H$)+; 437,0 ($M+Na$)+.

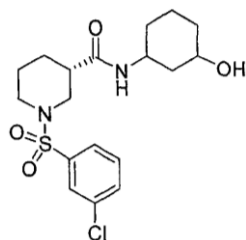
Приклад 69



(3S)-N-(3-Гідроксициклогексил)-1-[(3-метоксифеніл)сульфоніл]піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували відповідно до способів, аналогічних прикладу 15. LCMS: m/z 397,1 ($M+H$)+; 815,3 ($2M+Na$)+.

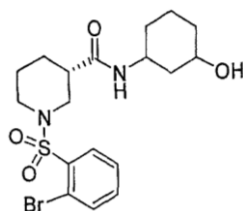
Приклад 70



(3S)-1-[(3-Хлорфеніл)сульфоніл]-N-(3-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували відповідно до способів, аналогічних прикладу 15. LCMS: m/z 401,0 ($M+H$)+; 823,0 ($2M+Na$)+.

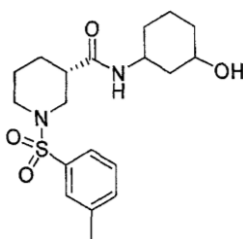
Приклад 71



(3S)-1-[(2-Бромфеніл)сульфоніл]-N-(3-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували відповідно до способів, аналогічних прикладу 15. LCMS: m/z 445,0 ($M+H$)+.

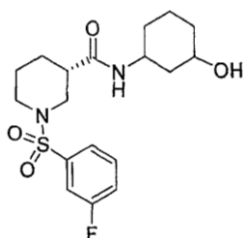
Приклад 72



(3S)-N-(3-Гідроксициклогексил)-1-[(3-метилфеніл)сульфоніл]піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували відповідно до способів, аналогічних прикладу 15. LCMS: m/z 381,1 ($M+H$)+; 783,2 ($2M+Na$)+.

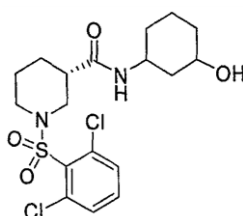
Приклад 73



(3S)-1-[(3-Фторфеніл)сульфоніл]-N-(3-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували відповідно до способів, аналогічних прикладу 15. LCMS: m/z 385,1 ($M+H$)+; 791,2 ($2M+Na$)+.

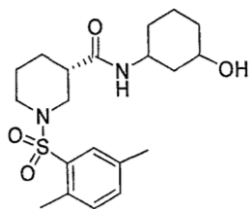
Приклад 74



(3S)-1-[(2,6-Дихлорфеніл)сульфоніл]-N-(3-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід

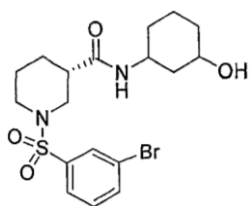
Дану сполуку одержували відповідно до способів, аналогічних прикладу 15. LCMS: m/z 435,0 ($M+H$)+.

Приклад 75



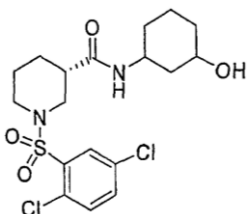
(3S)-1-[(2,5-Диметилфеніл)сульфоніл]-N-(3-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід
Дану сполуку одержували відповідно до способів, аналогічних прикладу 15. LCMS: m/z 395,1 (M+H)⁺; 811,2 (2M+Na)⁺.

Приклад 76



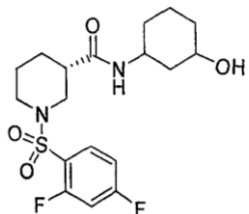
(3S)-1-[(3-Бромфеніл)сульфоніл]-N-(3-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід
Дану сполуку одержували відповідно до способів, аналогічних прикладу 15. LCMS: m/z 445,0 (M+H)⁺.

Приклад 77



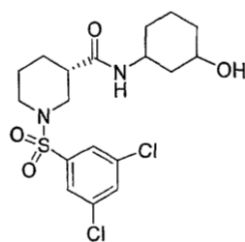
(3S)-1-[(2,5-Дихлорфеніл)сульфоніл]-N-(3-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід
Дану сполуку одержували відповідно до способів, аналогічних прикладу 1. LCMS: m/z 435,0 (M+H)⁺; 893,0 (2M+Na)⁺.

Приклад 78



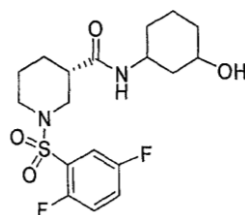
(3S)-1-[(2,4-Дифторфеніл)сульфоніл]-N-(3-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід
Дану сполуку одержували відповідно до способів, аналогічних прикладу 15. LCMS: m/z 403,1 (M+H)⁺; 827,2 (2M+Na)⁺.

Приклад 79



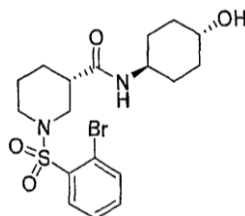
(3S)-1-[(3,5-Дихлорфеніл)сульфоніл]-N-(3-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід
Дану сполуку одержували відповідно до способів, аналогічних прикладу 15. LCMS: m/z 435,0 (M+H)⁺; 893,0 (2M+Na)⁺.

Приклад 80



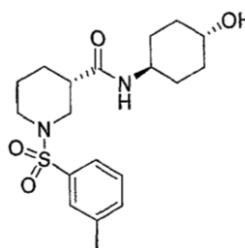
(3S)-1-[(2,5-Дифторфеніл)сульфоніл]-N-(3-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід
Дану сполуку одержували відповідно до способів, аналогічних прикладу 15. LCMS: m/z 403,1 (M+H)⁺; 827,2 (2M+Na)⁺.

Приклад 81



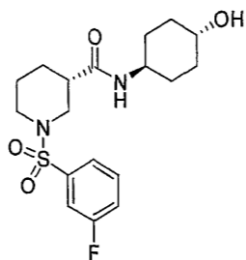
(3S)-1-[(2-Бромфеніл)сульфоніл]-N-(транс-4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід
Дану сполуку одержували відповідно до способів, аналогічних прикладу 15. LCMS: m/z 445,0 (M+H)⁺.

Приклад 82



(3S)-N-(транс-4-Гідроксициклогексил)-1-[(3-метилфеніл)сульфоніл]піперидин-3-карбоксамід
Дану сполуку одержували відповідно до способів, аналогічних прикладу 15. LCMS: m/z 381,1 (M+H)⁺; 783,3 (2M+Na)⁺.

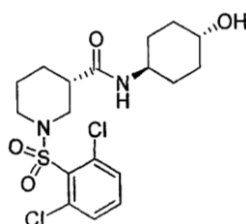
Приклад 83



(3S)-1-[(3-Фторфеніл)сульфоніл]-N-(транс-4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували відповідно до способів, аналогічних прикладу 15. LCMS: m/z 385,1 ($M+H$)⁺; 791,2 ($2M+Na$)⁺.

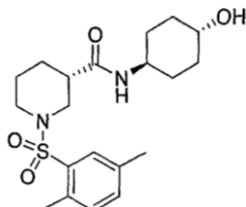
Приклад 84



(3S)-1-[(2,6-Дихлорфеніл)сульфоніл]-N-(транс-4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували відповідно до способів, аналогічних прикладу 15. LCMS: m/z 435,1 ($M+H$)⁺.

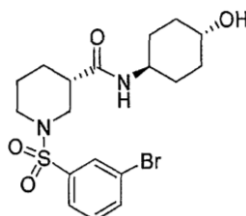
Приклад 85



(3S)-1-[(2,5-Диметилфеніл)сульфоніл]-N-(транс-4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували відповідно до способів, аналогічних прикладу 15. LCMS: m/z 395,1 ($M+H$)⁺; 811,3 ($2M+Na$)⁺.

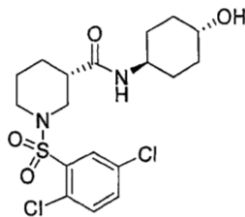
Приклад 86



(3S)-1-[(3-Бромфеніл)сульфоніл]-N-(транс-4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували відповідно до способів, аналогічних прикладу 15. LCMS: m/z 445,0 ($M+H$)⁺.

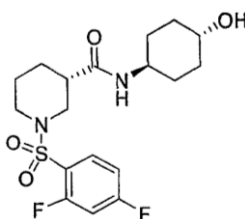
Приклад 87



(3S)-1-[(2,5-Дихлорфеніл)сульфоніл]-N-(транс-4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували відповідно до способів, аналогічних прикладу 15. LCMS: m/z 435,0 ($M+H$)⁺.

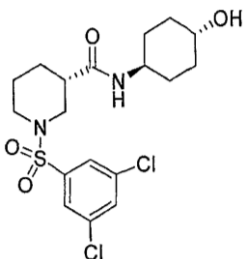
Приклад 88



(3S)-1-[(2,4-Дифторфеніл)сульфоніл]-N-(транс-4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували відповідно до способів, аналогічних прикладу 15. LCMS: m/z 403,1 ($M+H$)⁺; 827,2 ($2M+Na$)⁺.

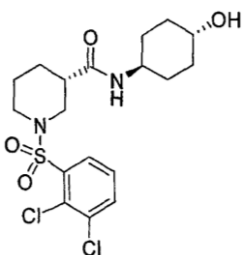
Приклад 89



(3S)-1-[(3,5-Дихлорфеніл)сульфоніл]-N-(транс-4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували відповідно до способів, аналогічних прикладу 15. LCMS: m/z 435,0 ($M+H$)⁺.

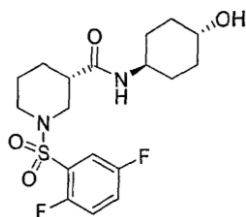
Приклад 90



(3S)-1-[(2,3-Дихлорфеніл)сульфоніл]-N-(транс-4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували відповідно до способів, аналогічних прикладу 15. LCMS: m/z 435,0 ($M+H$)⁺.

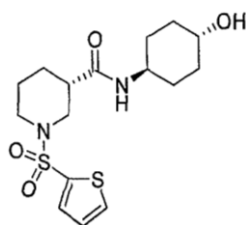
Приклад 91



(3S)-1-[(2,5-Дифторфеніл)сульфоніл]-N-(транс-4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували відповідно до способів, аналогічних прикладу 15. LCMS: m/z 403,1 (M+H)⁺; 827,2 (2M+Na)⁺.

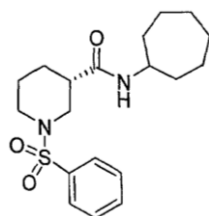
Приклад 92



(3S)-N-(транс-4-Гідроксициклогексил)-1-(2-тієнілсульфоніл)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували відповідно до способів, аналогічних прикладу 15. LCMS: m/z 373,1 (M+H)⁺; 767,2 (2M+Na)⁺.

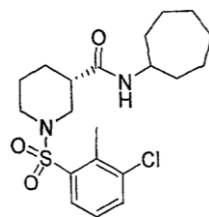
Приклад 93



(3S)-N-Циклогептил-1-(фенілсульфоніл)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували відповідно до способів, аналогічних прикладу 15. LCMS: m/z 365,1 (M+H)⁺; 751,3 (2M+Na)⁺.

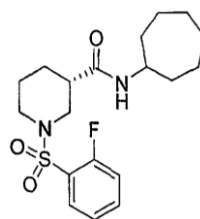
Приклад 94



(3S)-1-[(3-Хлор-2-метилфеніл)сульфоніл]-N-циклогептилпіперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували відповідно до способів, аналогічних прикладу 15. LCMS: m/z 413,1 (M+H)⁺; 847,2 (2M+Na)⁺.

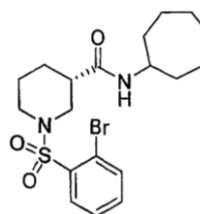
Приклад 95



(3S)-N-Циклогептил-1-[(2-фторфеніл)сульфоніл]піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували відповідно до способів, аналогічних прикладу 15. LCMS: m/z 383,1 (M+H)⁺; 787,3 (2M+Na)⁺.

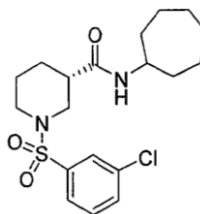
Приклад 96



(3S)-1-[(2-Бромфеніл)сульфоніл]-N-циклогептилпіперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували відповідно до способів, аналогічних прикладу 15. LCMS: m/z 443,1 (M+H)⁺.

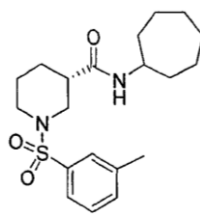
Приклад 97



(3S)-1-[(3-Хлорфеніл)сульфоніл]-N-циклогептилпіперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували відповідно до способів, аналогічних прикладу 15. LCMS: m/z 399,1 (M+H)⁺; 819,3 (2M+Na)⁺.

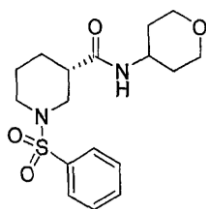
Приклад 98



(3S)-N-Циклогептил-1-[(3-метилфеніл)сульфоніл]піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували відповідно до способів, аналогічних прикладу 15. LCMS: m/z 379,1 (M+H)⁺; 779,3 (2M+Na)⁺.

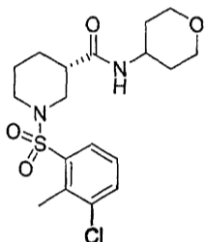
Приклад 99



(3S)-1-(Фенілсульфоніл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували відповідно до способів, аналогічних прикладу 15. LCMS: m/z 353,1 (M+H)⁺; 727,2 (2M+Na)⁺.

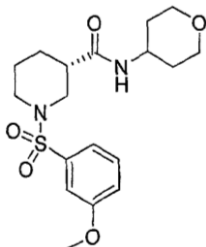
Приклад 100



(3S)-1-[(3-Хлор-2-метилфеніл)сульфоніл]-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували відповідно до способів, аналогічних прикладу 15. LCMS: m/z 401,1 (M+H)⁺; 423,0 (M+Na)⁺.

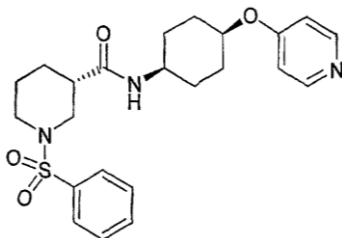
Приклад 101



(3S)-1-[(3-Метоксифеніл)сульфоніл]-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували відповідно до способів, аналогічних прикладу 15. LCMS: m/z 383,1 (M+H)⁺; 787,3 (M+Na)⁺.

Приклад 102

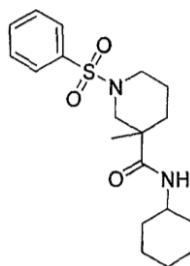


(3S)-1-(Фенілсульфоніл)-N-[4-(піридин-4-ілокси)циклогексил]піперидин-3-карбоксамід

До суміші (3S)-N-(транс-4-гідроксициклогексил)-1-(фенілсульфоніл)піперидин-3-карбоксаміду (25 мг, 0,068 ммоль), 4-піридинолу (9,7 мг, 0,10 ммоль) і

трифенілфосфіну (26,8 мг, 0,10 ммоль) у тетрагідрофурані (0,5 мл) в атмосфері азоту додавали розчин діетилазодикарбоксилату (16 мкл, 0,10 ммоль) у тетрагідрофурані (0,1 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Одержували 1,9 мг продукту, вихід: 6,3%. LCMS: m/z 444,2 (M+H)⁺; 887,2 (2M+Na)⁺.

Приклад 103



N-Циклогексил-3-метил-1-(фенілсульфоніл)піперидин-3-карбоксамід

Стадія 1.

Суміш етилпіперидин-3-карбоксилату (1,00 г, 6,36 ммоль), бензолсульфонілхлориду (0,812 мл, 6,36 ммоль) і триетиламіну (2,66 мл, 19,1 ммоль) у метиленхлориді (10,0 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш гасили водою, екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали послідовно 1n розчином HCl, водою, насиченим розчином бікарбонату натрію, водою і сольовим розчином. Потім екстракт сушили над сульфатом натрію (безводний). Після фільтрування фільтрат концентрували з одержанням 1,79 г (94%) етил 1-(фенілсульфоніл)піперидин-3-карбоксилату.

Стадія 2.

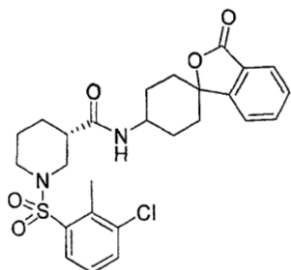
До розчину етил 1-(фенілсульфоніл)піперидин-3-карбоксилату (0,50 г, 2,0 ммоль) у тетрагідрофурані (5,0 мл) повільно при кімнатній температурі при перемішуванні додавали 1,0 М гексаметилдисилазиду літію у гексані (2,5 мл, 2,5 ммоль). Після перемішування протягом 30 хвилин до суміші додавали метилйодид (157 мкл, 2,5 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі і гасили 10%-ною лимонною кислотою, потім екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали послідовно водою, насиченим розчином бікарбонату натрію, водою і сольовим розчином. Потім екстракт сушили над сульфатом натрію (безводний). Після фільтрування фільтрат концентрували з одержанням 200 мг (40%) етил 3-метил-1-(фенілсульфоніл)піперидин-3-карбоксилату.

Стадія 3.

При кімнатній температурі до розчину циклогексанаміну (19,1 мг, 0,19 ммоль) у метиленхлориді (0,1 мл) додавали 2,0 М триметилалюмінію у толуолі (96 мкл, 0,19 ммоль). Після перемішування протягом 30 хвилин до розчину додавали розчин етил 3-метил-1-(фенілсульфоніл)піперидин-3-карбоксилату (35 мг, 0,11 ммоль) у метиленхлориді (0,1 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, потім при 40°C протягом ночі. Після охолодження до кімнатної

температури, суміш очищали за допомогою combi-flash. Продукт додатково очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Одержувати 1,3 мг цільового продукту. Вихід: 3,2%. LCMS: m/z 365,1 (M+H)⁺; 751,3 (2M+Na)⁺.

Приклад 104



(3S)-1-[(3-Хлор-2-метилфеніл)сульфоніл]-N-(3-оксо-3Н-спіро[2-бензофуран-1,1'-циклогексан]-4'-іл)піперидин-3-карбоксамід

Стадія 1

Розчин 1,0 М дибутилмагнію у гептані (2,6 мл, 2,6 ммоль) в атмосфері азоту повільно додавали до розчину 2-бромбензойної кислоти (1,0 г, 4,97 ммоль) у тетрагідрофурані (10 мл), який охолоджували до менше -15°C при перемішуванні. Потім до суміші додавали розчин 1,60 М н-бутиллітію у гексані (3,40 мл, 5,44 ммоль) при температурі нижче -15°C протягом 20 хвилин при інтенсивному перемішуванні. Після перемішування при температурі нижче -15°C протягом 1 години до розчину 1,4-циклогександіон моно-етиленкеталю (0,932 г, 5,97 ммоль) у тетрагідрофурані (3 мл) при -15°C додавали реакційну суміш. Після перемішування протягом 1 години при -15°C реакційну суміш гасили 2н розчином HCl (10 мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали послідовно 10%-ною лимонною кислотою, водою, насиченим розчином бікарбонату натрію, водою і сольовим розчином. Після сушіння над безводним сульфатом натрію, тверду речовину відфільтровували. Фільтрат концентрували. Протягом 4 годин одержаний залишок нагрівали зі зворотним холодильником в ацетоні (5 мл) і 3н розчині HCl (6 мл). Після охолодження концентрували. Продукт вміщували в етилацетат. Органічний розчин промивали водою, розчином 1н HCl, водою, насиченим бікарбонатом натрію, водою, сольовим розчином; сушили над безводним сульфатом натрію. Після фільтрування фільтрат концентрували. Одержаний залишок очищали на колонці для відгонки. Одержували 0,486 г (вихід: 45%) 3Н,4'Н-спіро[2-бензофуран-1,1'-циклогексан]-3,4'-діону.

Стадія 2

До розчину 3Н,4'Н-спіро[2-бензофуран-1,1'-циклогексан]-3,4'-діону (100 мг, 0,46 ммоль) у метанолі (1 мл) додавали при перемішуванні боргідрид натрію (35 мг, 0,92 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім гасили водою. Потім суміш концентрували і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали послідовно 10%-ною лимонною кислотою, водою і

сольовим розчином; потім сушили над безводним сульфатом натрію. Після фільтрування фільтрат концентрували з одержанням 101 мг 4'-гідрокси-3Н-спіро[2-бензофуран-1,1'-циклогексан]-3-ону (вихід: 99%).

Стадія 3

До суміші 4'-гідрокси-3Н-спіро[2-бензофуран-1,1'-циклогексан]-3-ону (100 мг, 0,46 ммоль), триетиламіну (192 мкл, 1,37 ммоль) у метиленхлориді (2 мл) при кімнатній температурі при перемішуванні додавали метансульфонілхлорид (42,6 мкл, 0,55 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім гасили водою і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водою, потім один раз сольовим розчином; і сушили над безводним сульфатом натрію. Після видалення твердої речовини, розчин концентрували з одержанням 120 мг 3-оксо-3Н-спіро[2-бензофуран-1,1'-циклогексан]-4'-ілметансульфонату (вихід: 88%).

Стадія 4

Суміш 3-оксо-3Н-спіро[2-бензофуран-1,1'-циклогексан]-4'-ілметансульфонату (120 мг, 0,40 ммоль), азиду натрію (263 мг, 4,05 ммоль) у ДМФ (2,0 мл) витримували при 80°C протягом ночі. Після охолодження реакційну суміш гасили насиченим розчином NH₄Cl, екстрагували етилацетатом. Екстракт двічі промивали водою, один раз сольовим розчином і сушили над безводним сульфатом натрію. Після фільтрування фільтрат концентрували з одержанням 90 мг 4'-азидо-3Н-спіро[2-бензофуран-1,1'-циклогексан]-3-ону (вихід: 91%).

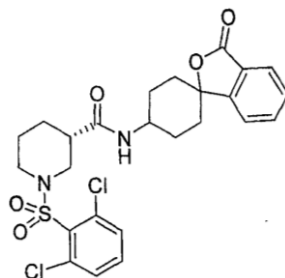
Стадія 5

Суміш 4'-азидо-3Н-спіро[2-бензофуран-1,1'-циклогексан]-3-ону (90 мг, 0,36 ммоль) у метанолі (5 мл) з 10%-ним паладієм на вугіллі (30 мг) перемішували в атмосфері водню (з балона) протягом 1 години. Після фільтрування розчин концентрували з одержанням 88 мг 4'-аміно-3Н-спіро[2-бензофуран-1,1'-циклогексан]-3-ону (вихід: 90%).

Стадія 6

Суміш 4'-аміно-3Н-спіро[2-бензофуран-1,1'-циклогексан]-3-ону (11 мг, 0,03 ммоль), 3-хлор-2-метилбензолсульфонілхлориду (6,8 мг, 0,03 ммоль) і триетиламіну (10,5 мкл, 0,075 ммоль) в ацетонітрилі (0,2 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш очищали на флеш-колонці з одержанням 10,2 мг цільового продукту. Вихід: 65%. LCMS: 517,0 (M+H)⁺; 539,1 (M+Na)⁺.

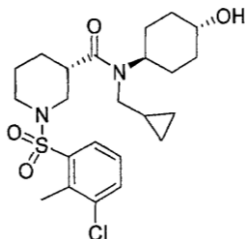
Приклад 105



(3S)-1-[(2,6-Дихлорфеніл)сульфоніл]-N-(3-оксо-3Н-спіро[2-бензофуран-1,1'-циклогексан]-4'-іл)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували відповідно до способів, аналогічних прикладу 105. LCMS: m/z 537,0 (M+H)⁺; 559,0 (M+Na)⁺.

Приклад 106



(3S)-1-[(3-хлор-2-метилфеніл)сульфоніл]-N-(циклопропілметил)-N-(транс-4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід

Стадія 1

Після перемішування протягом 20 хвилин до суспензії гідрохлориду транс-4-аміноциклогексанолу (1,0 г, 6,6 ммоль) і триетиламіну (1,84 мл, 13,2 ммоль) в 1,2-дихлоретані (10 мл) повільно додавали циклопропанкарбоксальдегід (0,49 мл, 6,6 ммоль) при інтенсивному перемішуванні. Після перемішування протягом ще 30 хвилин до суміші додавали триацетоксиборгідрид натрію (2,8 г, 13,2 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім гасили водою і екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водою.

Стадія 2

До екстракту додавали гідроксид натрію (0,79 г, 20 ммоль), потім 1 екв. ди-трет-бутилдикарбонату (1,44 г, 6,6 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом тижня, потім підкислювали за допомогою 1н розчину HCl до значення pH, що дорівнює близько 7. Продукт екстрагували етилацетатом. Органічний розчин промивали послідовно 1н розчином HCl, водою і сольовим розчином. Потім екстракт сушили над безводним сульфатом натрію. Після фільтрування фільтрат концентрували з одержанням 0,857 г трет-бутил(циклопропілметил)(транс-4-гідроксициклогексил)карбамату (вихід: 48%, 2-стадії).

Стадія 3

Суміш трет-бутил(циклопропілметил)(транс-4-гідроксициклогексил)карбамату (0,857 г, 3,2 ммоль) у розчині метиленхлориду (6 мл) і 4,0 М хлориду водню в 1,4-діоксані (3 мл) перемішували при кімнатній температурі 2 години. Концентрування давало 0,658 г гідрохлориду транс-4-[(циклопропілметил)аміно]циклогексанолу (100%).

Стадія 4

Суміш гідрохлориду транс-4-[(циклопропілметил)аміно]циклогексанолу (90 мг, 0,44 ммоль), (3S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-3-карбонової кислоти (100 мг, 0,44 ммоль), гексафторфосфату бензотриазол-1-ілокситрис(диметил-аміно)фосфонію (193 мг, 0,44 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну

(190 мкл, 1,09 ммоль) у метиленхлориді (1,5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш гасили 10%-ною лимонною кислотою, екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали 10%-ним розчином лимонної кислоти, водою і сольовим розчином; потім сушили над безводним сульфатом натрію. Після фільтрування фільтрат концентрували.

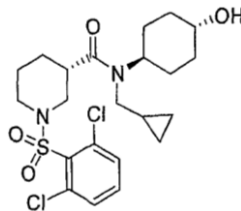
Стадія 5

Суміш згаданого вище концентрату у метиленхлориді (3,0 мл) і 4,0 М хлориду водню в 1,4-діоксані (6 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Потім суміш концентрували з одержанням 0,34 г гідрохлориду (3S)-N-(циклопропілметил)-N-(транс-4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксаміду (98%. 2 стадії, сирий).

Стадія 6

Суміш гідрохлориду (3S)-N-(циклопропілметил)-N-(транс-4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксаміду (10 мг, 0,03 ммоль), хлориду 3-хлор-2-метилбензолсульфонілу (7,1 мг, 0,03 ммоль), триетиламіну (11 мкл, 0,08 ммоль) в ацетонітрилі (0,2 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім очищали на флеш-колонці. Одержували 5,1 мг (вихід: 34%) цільового продукту. LCMS: m/z 468,9 (M+H)⁺.

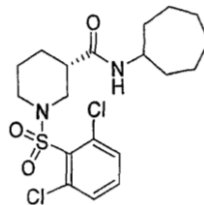
Приклад 107



(3S)-N-(Циклопропілметил)-N-(транс-4-гідроксициклогексил)-1-[(2,6-дихлорфеніл)сульфоніл]піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні способам прикладу 107. LCMS: m/z 468,9 (M+H)⁺.

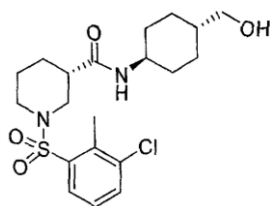
Приклад 108



(3S)-N-Циклогептил-1-[(2,6-дихлорфеніл)сульфоніл]піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні способам прикладу 1. LCMS: m/z 433,1 (M+H)⁺; 889,2 (2M+Na)⁺.

Приклад 109



(3S)-1-[(3-Хлор-2-метилфеніл)сульфоніл]-N-[транс-4-(гідроксиметил)циклогексил]піперидин-3-карбоксамід

Стадія 1

Суміш трет-бутил [транс-4-(гідроксиметил)циклогексил]карбамату (0,2 мг, 0,87 ммоль) у метиленхлориді (1 мл) і 4,0 М хлориду водню в 1,4-діоксані (1 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Потім суміш концентрували з кількісним одержанням продукту: (транс-4-аміноциклогексил)метанолгідрохлориду.

Стадія 2

Суміш гідрохлориду (транс-4-аміноциклогексил)метанолу (0,144 г, 0,87 ммоль), (3S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-3-карбонової кислоти (0,219 г, 0,96 ммоль), гексафторфосфату бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію (0,423 г, 0,96 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (0,38 мл, 2,17 ммоль) у ДМФ (3 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш гасили 10%-ною лимонною кислотою, екстрагували етилацетатом. Екстракт двічі промивали 10%-ною лимонною кислотою, водою і один раз сольовим розчином. Потім екстракт сушили над безводним сульфатом натрію. Після фільтрування фільтрат концентрували і одержаний залишок очищали на флеш-колонці.

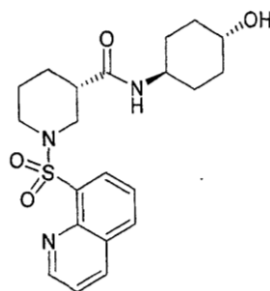
Стадія 3

Згаданий вище проміжний продукт зі стадії 2 розчиняли у метиленхлориді (3,0 мл) і збирали за допомогою 4,0 М хлориду водню в 1,4-діоксані (6 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після концентрування одержували 0,42 г (вихід: 55%) гідрохлориду (3S)-N-[транс-4-(гідроксиметил)циклогексил]піперидин-3-карбоксаміду.

Стадія 4

Суміш гідрохлориду (3S)-N-[транс-4-(гідроксиметил)циклогексил]піперидин-3-карбоксаміду (170 мг, 0,61 ммоль), хлориду 3-хлор-2-метилбензолсульфонілу (138 мг, 0,61 ммоль) і триетиламіну (0,21 мл, 1,54 ммоль) в ацетонітрилі (3 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після видалення розчинника залишок вміщували на флеш-колонку з метиленхлоридом та елювали сумішшю етилацетат-гексан. Одержували 110 мг цільового продукту, (вихід: 41%). LCMS: m/z 429.0 (M+H)+; 879.2 (2M+Na)+.

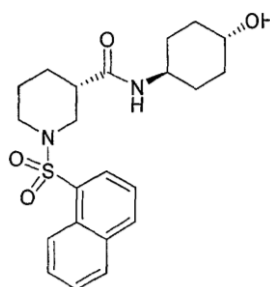
Приклад 110



(3R)-N-(транс-4-Гідроксициклогексил)-1-(хінолін-8-ілсульфоніл)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні способам прикладу 15. LCMS: m/z 418,1 (M+H)+; 440,0 (M+Na)+; 857,2 (2M+Na)+.

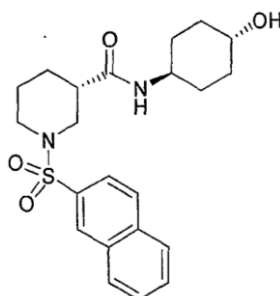
Приклад 111



(3S)-N-(транс-4-Гідроксициклогексил)-1-(1-нафтилсульфоніл)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні способам прикладу 15. LCMS: m/z 417,1 (M+H)+; 855,2 (2M+Na)+.

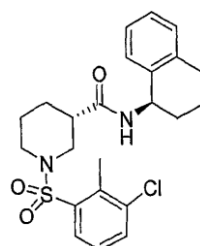
Приклад 112



(3S)-N-(транс-4-Гідроксициклогексил)-1-(2-нафтилсульфоніл)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні способам прикладу 15. LCMS: m/z 417,1 (M+H)+; 439,1 (M+Na)+; 855,3 (2M+Na)+.

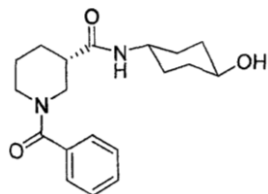
Приклад 113



(3S)-1-[(3-Хлор-2-метилфеніл)сульфоніл]-N-[(1R)-1,2,3,4-тетрагідро-нафталін-1-іл]піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні способам прикладу 15. LCMS: m/z 447,1 (M+H)⁺; 469,0 (M+Na)⁺.

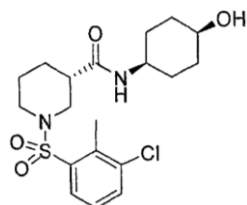
Приклад 115



(3S)-1-Бензоїл-N-(4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні способам прикладу 1. LCMS: m/z 331,1 (M+H)⁺; 353,0 (M+Na)⁺.

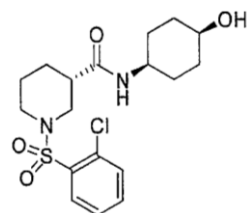
Приклад 116



(3S)-1-[(3-Хлор-2-метилфеніл)сульфоніл]-N-(цис-4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні способам прикладу 15. LCMS: m/z 415,2 (M+H)⁺; 851,2 (2M+Na)⁺.

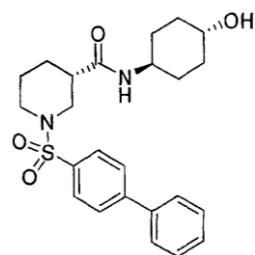
Приклад 117



(3S)-1-[(2-Хлорфеніл)сульфоніл]-N-(цис-4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні способам прикладу 15. LCMS: m/z 401,1 (M+H)⁺; 823,3 (2M+Na)⁺.

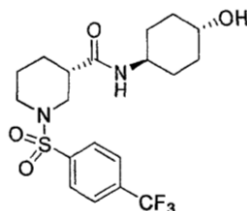
Приклад 118



(3S)-1-(Біфеніл-4-ілсульфоніл)-N-(транс-4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні способам прикладу 15. LCMS: m/z 443,2 (M+H)⁺.

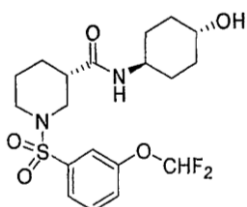
Приклад 119



(3S)-N-(транс-4-гідроксициклогексил)-1-[4-(трифторметил)феніл]сульфоніл}піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні способам прикладу 15. LCMS: m/z 435,1 (M+H)⁺; 891,3 (2M+Na)⁺.

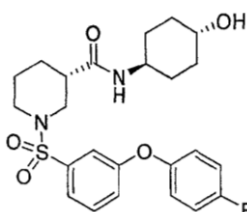
Приклад 120



(3S)-1-[[3-(Дифторметокси)феніл]сульфоніл]-N-(транс-4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні способам прикладу 15. LCMS: m/z 433,0 (M+H)⁺; 887,2 (2M+Na)⁺.

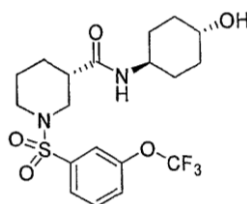
Приклад 121



(3S)-1-[[3-(4-Фторфенокси)феніл]сульфоніл]-N-(транс-4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні способам прикладу 15. LCMS: m/z 477,1 (M+H)⁺.

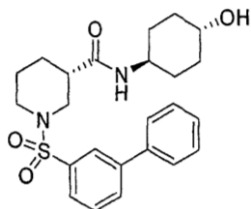
Приклад 122



(3S)-N-(транс-4-Гідроксициклогексил)-1-[[3-(трифтор-метокси)феніл]сульфоніл]піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні способам прикладу 15. LCMS: m/z 451,0 (M+H)+.

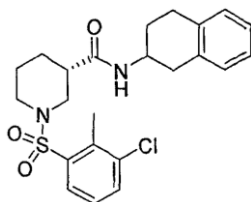
Приклад 123



(3S)-1-(Біфеніл-3-ілсульфоніл)-N-(транс-4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні способам прикладу 15. LCMS: m/z 443,2 (M+H)+.

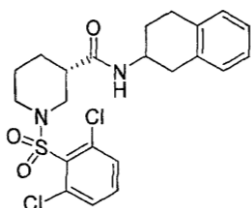
Приклад 124



(3S)-1-[[3-Хлор-2-метилфеніл]сульфоніл]-N-(1,2,3,4-тетрагідронафталін-2-іл)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні способам прикладу 15. LCMS: m/z 447,0 (M+H)+; 469,0 (M+Na)+.

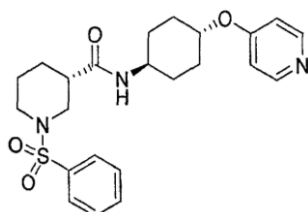
Приклад 125



(3S)-1-[(2,6-Дихлорфеніл)сульфоніл]-N-(1,2,3,4-тетрагідронафталін-2-іл)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні способам прикладу 15. LCMS: m/z 467,0 (M+H)+.

Приклад 126



(3S)-1-(Фенілсульфоніл)-N-[транс-4-(піридин-4-ілокси)циклогексил]піперидин-3-карбоксамід

Стадія 1

До суміші трет-бутил (цис-4-гідроксициклогексил)карбамату (100 мг, 0,5 ммоль), 4-піридинолу (106 мг, 1,11 ммоль) і трифенілфосфіну (292 мг, 1,11 ммоль) у тетрагідрофурані (2 мл) додавали діетилазодикарбоксилат (176 мкл, 1,11 ммоль) при перемішуванні при 0°C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім гасили насиченим розчином NH₄Cl і екстрагували етилацетатом. Екстракт двічі промивали водою, один раз сольовим розчином. Потім екстракт сушили над Na₂SO₄. Після фільтрування фільтрат концентрували з одержанням трет-бутил [транс-4-(піридин-4-ілокси)циклогексил]карбамату.

Стадія 2

Суміш метиленхлориду трет-бутил [транс-4-(піридин-4-ілокси)циклогексил]карбамату у розчині (1 мл) і 4,0 М хлориду водню в 1,4-діоксані (2 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш концентрували з одержанням 45% дигідрохлориду транс-4-(піридин-4-ілокси)циклогексанаміну (2-стадії).

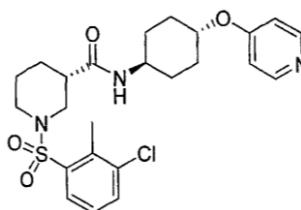
Стадія 3

Суміш дигідрохлориду транс-4-(піридин-4-ілокси)циклогексанаміну (70 мг, 0,3 ммоль), дигідрохлориду транс-4-(піридин-4-ілокси)циклогексанаміну (180 мг, 45%, 0,3 ммоль), гексафторфосфату бензотриазол-1-ілокситрис(диметил-аміно)фосфонію (142 мг, 0,32 ммоль), і N,N-діізопропілетиламіну (186 мг, 1,07 ммоль) у метиленхлориді (1,5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш гасили водою, екстрагували етилацетатом. Екстракт двічі промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, водою і один раз сольовим розчином. Потім, екстракт сушили над Na₂SO₄. Після фільтрування фільтрат концентрували.

Стадія 4

Суміш дигідрохлориду (3S)-N-[транс-4-(піридин-4-ілокси)циклогексил]піперидин-3-карбоксаміду (28 мг, чистота: 40%, 0,03 ммоль), бензолсульфонілхлориду (6,3 мг, 0,036 ммоль), триетиламіну (16 мкл, 0,12 ммоль) в ацетонітрилі (1 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, суміш очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. Одержували 5,9 мг (45%) цільового продукту. LCMS: m/z 444,1 (M+H)+; 466,1 (M+Na)+.

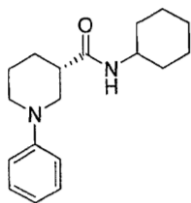
Приклад 127



(3S)-1-[(3-Хлор-2-метилфеніл)сульфоніл]-N-[транс-4-(піридин-4-ілокси)циклогексил]піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували, використовуючи способи, аналогічні способам прикладу 126. LCMS: m/z 492,1 (M+H)+.

Приклад 128



(3S)-N-Циклогексил-1-фенілпіперидин-3-карбоксамід

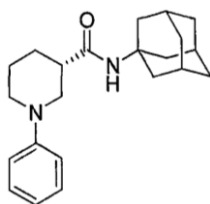
Стадія 1. Трифторацетат (3S)-N-циклогексилпіперидин-3-карбоксаміду

Дану сполуку одержували способом, який аналогічний використовуваному для синтезу прикладу 1, стадії 1-2.

Стадія 2. (3S)-N-Циклогексил-1-фенілпіперидин-3-карбоксамід

Суміш бромбензолу (13 мкл, 0,00012 моль), трифторацетату (3S)-N-циклогексилпіперидин-3-карбоксаміду (40 мг, 0,0001 моль), трет-бутоксиду натрію (28 мг, 0,00030 моль), ацетату паладію (0,8 мг, 0,000004 моль) і 2-(ди-трет-бутилфосфіно)біфенілу (1 мг, 0,000004 моль) вакуумували і насичували азотом. До суміші додавали 1,4-діоксан (1 мл, 0,01 моль), і одержану суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Після охолодження суміші до кімнатної температури неорганічні речовини фільтрували і фільтрат доводили за допомогою ТФО до pH=7,0. Сирий продукт хроматографували за допомогою CombiFlash (етилацетат у гексані: 60%) з одержанням бажаного продукту. LCMS: m/z 287,3 (M+H)+.

Приклад 129



(3S)-N-1-Адамантил-1-фенілпіперидин-3-карбоксамід

Стадія 1. Гідрохлорид (3S)-піперидин-3-карбонової кислоти

Суміш (3S)-1-(трет-Бутоксикарбоніл)піперидин-3-карбонової кислоти (4,0 г, 0,017 моль) у метиленхлориді (10 мл, 0,2 моль) і 4,0 М розчині хлориду водню в 1,4-діоксані (30 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Леткі речовини видаляли у вакуумі з одержанням бажаного продукту з кількісним виходом. Сирий продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення. LCMS: m/z 166,2 (M+H)+.

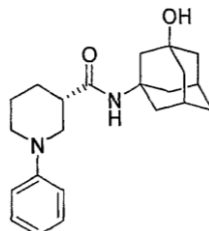
Стадія 2. (3S)-1-Фенілпіперидин-3-карбонова кислота

Суміш бромбензолу (0,82 мл, 0,0078 моль), гідрохлориду (3S)-піперидин-3-карбонової кислоти (6,5 ммоль, 0,0065 моль), трет-бутоксиду натрію (1,2 г, 0,013 моль), ацетату паладію (40 мг, 0,0002 моль) і 2-(ди-трет-бутилфосфіно)біфенілу (60 мг, 0,0002 моль) дегазували у вакуумі і насичували азотом. До суміші додавали 1,4-діоксан (20 мл, 0,2 моль), і одержану суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури, суміш фільтрували, і фільтрат доводили за допомогою ТФО до pH=3,0 і екстрагували EtOAc. Сирий продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 3. (3S)-N-1-Адамантил-1-фенілпіперидин-3-карбоксамід

До суміші (3S)-1-фенілпіперидин-3-карбонової кислоти (20 мг, 0,0001 моль), трицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-1-аміну (18 мг, 0,00012 моль), гексафторфосфату (бензотриазол-1-ілокси)трипіролідинофосфонію (53,2 мг, 0,000102 моль) або гексафторфосфату бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію (45,2 мг, 0,000102 моль) в N,N-диметилформаміді (0,5 мл, 0,006 моль) додавали 4-метилморфолін (43 мкл, 0,00039 моль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, і сиру реакційну суміш очищали за допомогою препаративної LCMS з одержанням бажаного продукту. LCMS: m/z 339,3 (M+H)+.

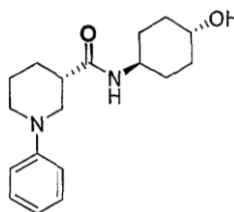
Приклад 130



(3S)-N-(3-Гідроксі-1-адамантил)-1-фенілпіперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували способом, який аналогічний використовуваному для синтезу прикладу 129, стадії 1-3. LCMS: m/z 355,3 (M+H)+.

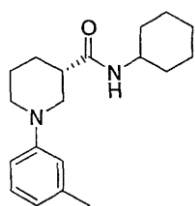
Приклад 131



(3S)-N-(транс-4-гідроксициклогексил)-1-фенілпіперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували способом, який аналогічний використовуваному для синтезу прикладу 129, стадії 1-3. LCMS: m/z 303,3 (M+H)+.

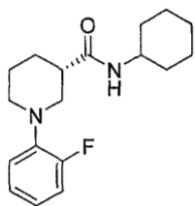
Приклад 132



(3S)-N-Циклогексил-1-(3-метилфеніл)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували способом, який аналогічний використовуваному для синтезу прикладу 128, стадії 1 і 2. LCMS: m/z 301,3 (M+H)+.

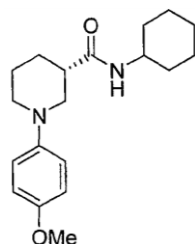
Приклад 133



(3S)-N-Циклогексил-1-(2-фторфеніл)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували способом, який аналогічний використовуваному для синтезу прикладу 128, стадії 1 і 2. LCMS: m/z 305,3 (M+H)+.

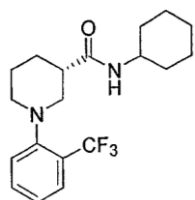
Приклад 134



(3S)-N-Циклогексил-1-(4-метоксифеніл)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували способом, який аналогічний використовуваному для синтезу прикладу 128, стадії 1 і 2. LCMS: m/z 317,3 (M+H)+.

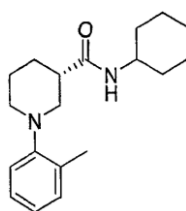
Приклад 135



(3S)-N-Циклогексил-1-[2-(трифторметил)феніл]піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували способом, який аналогічний використовуваному для синтезу прикладу 128, стадії 1 і 2. LCMS: m/z 355,3 (M+H)+.

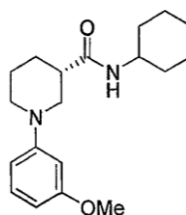
Приклад 136



(3S)-N-Циклогексил-1-(2-метилфеніл)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували способом, який аналогічний використовуваному для синтезу прикладу 128, стадії 1 і 2. LCMS: m/z 301,3 (M+H)+.

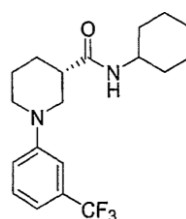
Приклад 137



(3S)-N-Циклогексил-1-(3-метоксифеніл)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували способом, який аналогічний використовуваному для синтезу прикладу 128, стадії 1 і 2. LCMS: m/z 317,2 (M+H)+.

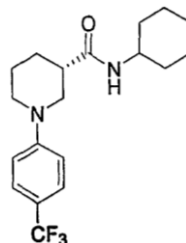
Приклад 138



(3S)-N-Циклогексил-1-[3-(трифторметил)феніл]піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували способом, який аналогічний використовуваному для синтезу прикладу 128, стадії 1 і 2. LCMS: m/z 355,2 (M+H)+.

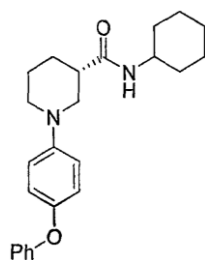
Приклад 139



(3S)-N-Циклогексил-1-[4-(трифторметил)феніл]піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували способом, який аналогічний використовуваному для синтезу прикладу 128, стадії 1 і 2. LCMS: m/z 355,2 (M+H)+.

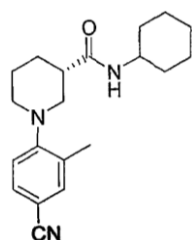
Приклад 140



(3S)-N-Циклогексил-1-(4-феноксифеніл)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували способом, який аналогічний використовуваному для синтезу прикладу 128, стадії 1 і 2. LCMS: m/z 379,3 (M+H)⁺.

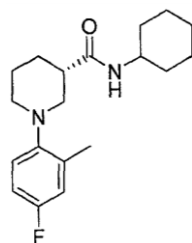
Приклад 141



(3S)-1-(4-Ціано-2-метилфеніл)-N-циклогексилпіперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували способом, який аналогічний використовуваному для синтезу прикладу 128, стадії 1 і 2. LCMS: m/z 326,3 (M+H)⁺.

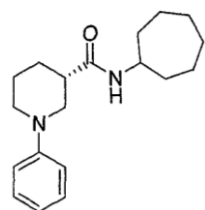
Приклад 142



(3S)-N-Циклогексил-1-(4-фтор-2-метилфеніл)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували способом, який аналогічний використовуваному для синтезу прикладу 128, стадії 1 і 2. LCMS: m/z 319,2 (M+H)⁺.

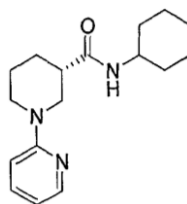
Приклад 143



(3S)-N-Циклогептил-1-фенілпіперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували способом, який аналогічний використовуваному для синтезу прикладу 129, стадії 1-3. LCMS: m/z 301,2 (M+H)⁺.

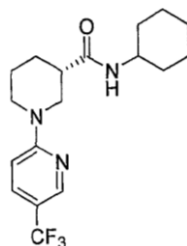
Приклад 144



(3S)-N-Циклогексил-1-піридин-2-ілпіперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували способом, який аналогічний використовуваному для синтезу прикладу 128, стадії 1 і 2. LCMS: m/z 388,3 (M+H)⁺.

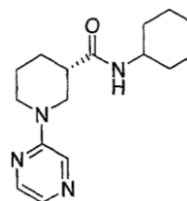
Приклад 145



(3S)-N-Циклогексил-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували способом, який аналогічний використовуваному для синтезу прикладу 128, стадії 1 і 2. LCMS: m/z 356,3 (M+H)⁺.

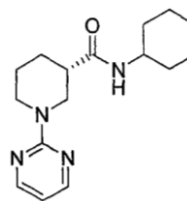
Приклад 146



(3S)-N-Циклогексил-1-піразин-2-ілпіперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували способом, який аналогічний використовуваному для синтезу прикладу 128, стадії 1 і 2. LCMS: m/z 289,2 (M+H)⁺.

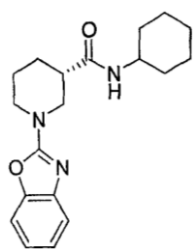
Приклад 147



(3S)-N-Циклогексил-1-піримідин-2-ілпіперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували способом, який аналогічний використовуваному для синтезу прикладу 128, стадії 1 і 2. LCMS: m/z 289,2 (M+H)⁺.

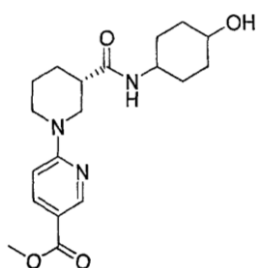
Приклад 148



(3S)-1-(1,3-Бензоксазол-2-іл)-N-циклогексилпіперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували способом, який аналогічний використаному для синтезу прикладу 128, стадії 1 і 2. LCMS: m/z 328,2 (M+H)+.

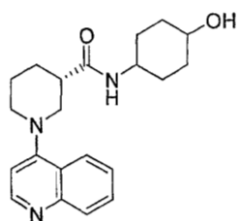
Приклад 149



Метил 6-((3S)-3-[[4-гідроксициклогексил)аміно]карбоніл]піперидин-1-іл)нікотинат

Суміш гідрохлориду (3S)-N-(4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксаміду (19,7 мг, 0,0000750 моль, одержаного способом, який аналогічний описаному для синтезу прикладу 1, стадії 1 і 2), метил 6-хлорнікотинату (15,4 мг, 0,0000900 моль) і N,N-діізопропілетиламіну (37,5 мкл, 0,000216 моль) в N,N-диметилформаміді (0,75 мл, 0,0097 моль) нагрівали у мікрохвильовій печі при 200°C протягом 15 хвилин. Суміш доводили за допомогою ТФО до pH=2,0 і розбавляли метанолом (0,8 мл). Одержаний розчин очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням бажаного продукту. LCMS: m/z 362,2 (M+H)+.

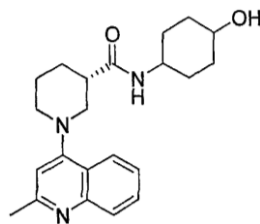
Приклад 150



(3S)-N-(4-Гідроксициклогексил)-1-хінолін-4-ілпіперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували способом, який аналогічний описаному для синтезу прикладу 149. LCMS: m/z 354,2 (M+H)+.

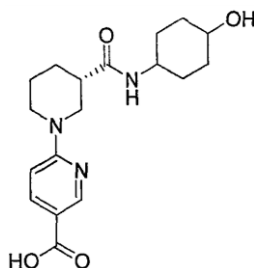
Приклад 151



(3S)-N-(4-Гідроксициклогексил)-1-(2-метилхінолін-4-іл)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували способом, який аналогічний описаному для синтезу прикладу 149. LCMS: m/z 368,2 (M+H)+.

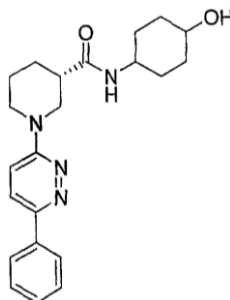
Приклад 152



6-((3S)-3-[[4-гідроксициклогексил)аміно]карбоніл]піперидин-1-іл)нікотинова кислота

Дану сполуку одержували способом, який аналогічний описаному для синтезу прикладу 149. LCMS: m/z 348,2 (M+H)+.

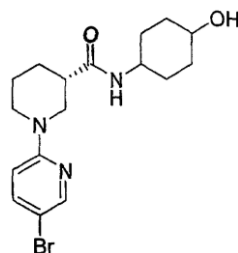
Приклад 153



(3S)-N-(4-Гідроксициклогексил)-1-(6-фенілпіридазин-3-іл)піперидин-3-карбоксамід

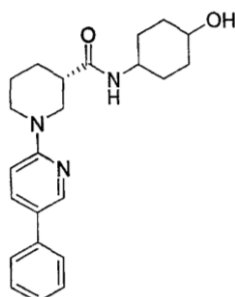
Дану сполуку одержували способом, який аналогічний описаному для синтезу прикладу 149. LCMS: m/z 381,2 (M+H)+.

Приклад 154



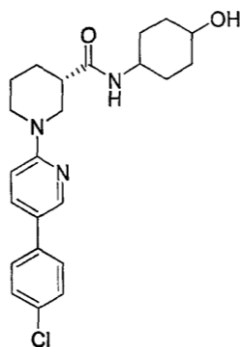
(3S)-1-(5-Бромпіридин-2-іл)-N-(4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід
Дану сполуку одержували способом, який аналогічний описаному для синтезу прикладу 149.
LCMS: m/z 382,1/384,2 (M+H)+.

Приклад 155



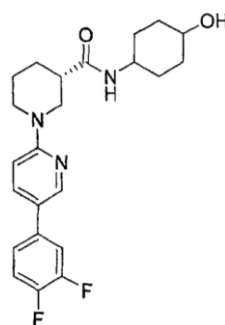
(3S)-N-(4-Гідроксициклогексил)-1-(5-фенілпіридин-2-іл)піперидин-3-карбоксамід
До суміші (3S)-1-(5-бромпіридин-2-іл)-N-(4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксаміду (38,2 мг, 0,000100 моль, одержаного за прикладом 154), фенілборної кислоти (14,6 мг, 0,000120 моль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (3,5 мг, 0,000030 моль) у толуолі (200,0 мкл, 0,001878 моль) і етанолі (100,0 мкл, 0,001713 моль) додавали карбонат натрію (21,2 мг, 0,000200 моль) у воді (0,10 мл). Одержану суміш нагрівали у мікрохвильовій печі при 150°C протягом 20 хвилин. Додавали етилацетат (5 мл), і суміш промивали водою і сольовим розчином. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли у ДМФ і очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням бажаного продукту. LCMS: m/z 380,2 (M+H)+.

Приклад 156



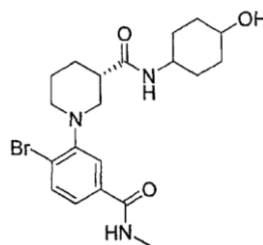
(3S)-1-[5-(4-Хлорфеніл)піридин-2-іл]-N-(4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід
Дану сполуку одержували способом, який аналогічний описаному для синтезу прикладу 155.
LCMS: m/z 414,2/416,2 (M+H)+.

Приклад 157



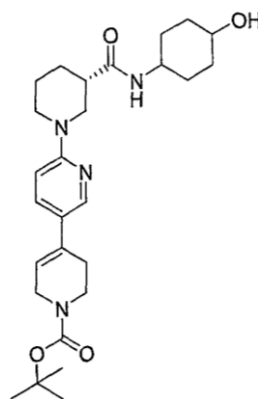
(3S)-1-[5-(3,4-Дифторфеніл)піридин-2-іл]-N-(4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід
Дану сполуку одержували способом, який аналогічний описаному для синтезу прикладу 155.
LCMS: m/z 416,2 (M+H)+.

Приклад 158



(3S)-1-(2-Бром-5-[(метиламіно)карбоніл]феніл)-N-(4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід
Дану сполуку одержували способом, який аналогічний описаному для синтезу прикладу 128.
LCMS: m/z 439,1 (M+H)+.

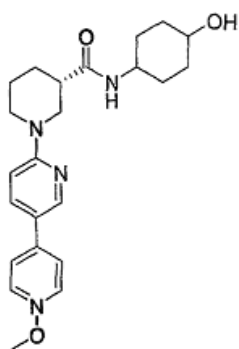
Приклад 159



Трет-Бутил 6-((3S)-3-[[4-(4-гідроксициклогексил)аміно]карбоніл]піперидин-1-іл)-3',6'-дигідро-3,4'-біпіридин-1'(2'H)-карбоксилат
Дану сполуку одержували способом, який аналогічний описаному для синтезу прикладу 128.
LCMS: m/z 485,3 (M+H)+.

Приклад 160

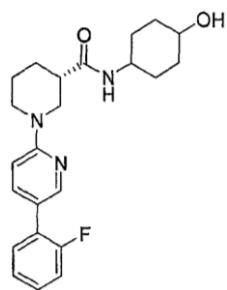
109



(3S)-N-(4-гідроксициклогексил)-1-[5-(4-метоксифеніл)піридин-2-іл]піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували способом, який аналогічний описаному для синтезу прикладу 128. LCMS: m/z 410,2 (M+H)+.

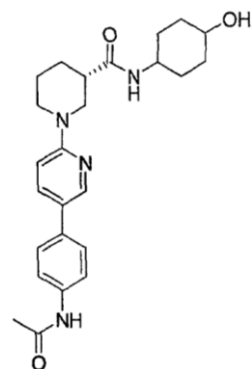
Приклад 161



(3S)-1-[5-(2-фторфеніл)піридин-2-іл]-N-(4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували способом, який аналогічний описаному для синтезу прикладу 128. LCMS: m/z 398,2 (M+H)+.

Приклад 162

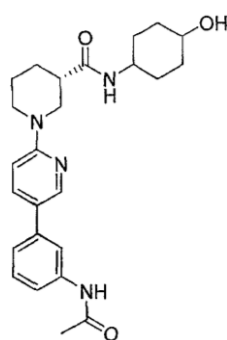


(3S)-1-[5-[4-(ацетиламіно)феніл]піридин-2-іл]-N-(4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували способом, який аналогічний описаному для синтезу прикладу 128. LCMS: m/z 437,2 (M+H)+.

Приклад 163

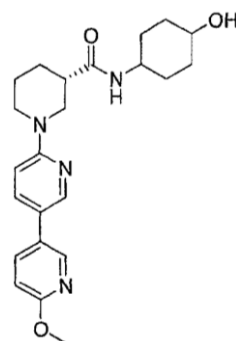
95769



(3S)-1-[5-[3-(ацетиламіно)феніл]піридин-2-іл]-N-(4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували способом, який аналогічний описаному для синтезу прикладу 128. LCMS: m/z 437,2 (M+H)+.

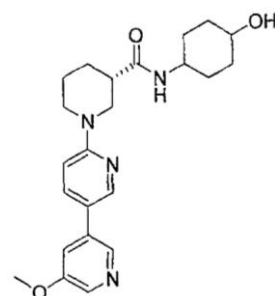
Приклад 164



(3S)-N-(4-гідроксициклогексил)-1-(6'-метокси-3,3'-біпіридин-6-іл)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували способом, який аналогічний описаному для синтезу прикладу 128. LCMS: m/z 411,2 (M+H)+.

Приклад 165

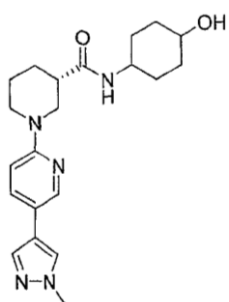


(3S)-N-(4-гідроксициклогексил)-1-(5'-метокси-3,3'-біпіридин-6-іл)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували способом, який аналогічний описаному для синтезу прикладу 1-28. LCMS: m/z 411,2 (M+H)+.

Приклад 166

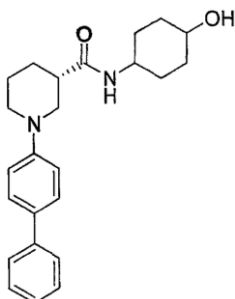
110



(3S)-N-(4-Гідроксициклогексил)-1-[5-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)піридин-2-іл]піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували способом, який аналогічний описаному для синтезу прикладу 128. LCMS: m/z 384,2 (M+H)+.

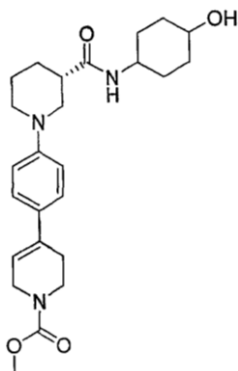
Приклад 167



(3S)-1-Біфеніл-4-іл-N-(4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували способом, який аналогічний описаному для синтезу прикладу 128. LCMS: m/z 379,2 (M+H)+.

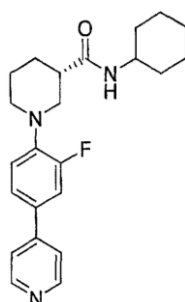
Приклад 168



Метил 4-[4-((3S)-3-((4-гідроксициклогексил)аміно)карбоніл)піперидин-1-іл]феніл-3,6-дигідропіридин-1(2H)-карбоксилат

Дану сполуку одержували способом, який аналогічний описаному для синтезу прикладу 128. LCMS: m/z 442,2 (M+H)+.

Приклад 169



(3S)-N-циклогексил-1-(2-фтор-4-піридин-4-ілфеніл)піперидин-3-карбоксамід

Стадія 1. 4-(4-Бром-3-фторфеніл)піридин

До суміші 4-піридинілборної кислоти (0,5 г, 0,004 моль), 1-бром-2-фтор-4-йодбензолу (1,5 г, 0,0049 моль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (0,02 г, 0,00002 моль) у толуолі (6,0 мл, 0,056 моль) і етанолі (3,0 мл, 0,051 моль) додавали карбонат натрію (0,86 г, 0,0081 моль) у воді (3,0 мл, 0,17 моль). Одержану суміш нагрівали у мікрохвильовій печі при 120°C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш екстрагували EtOAc, і об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою CombiFlash (EtOAc у гексані: 40%) з одержанням бажаного продукту.

Стадія 2. Етил (3S)-1-(2-фтор-4-піридин-4-ілфеніл)піперидин-3-карбоксилат

Суміш 4-(4-бром-3-фторфеніл)піридину (190 мг, 0,00075 моль), гідрохлориду етил (3S)-піперидин-3-карбоксилату (180 мг, 0,00090 моль), трет-бутоксиду натрію (140 мг, 0,0015 моль), ацетату паладію (5 мг, 0,00002 моль) і 2-(ди-трет-бутилфосфіно)біфенілу (7 мг, 0,00002 моль) вакуумували і насичували азотом і 1,4-діоксаном (5 мл, 0,06 моль). Одержану суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури, суміш фільтрували, і фільтрат доводили за допомогою ТФО до pH=7,0 і очищали CombiFlash (етилацетат у гексані: 60%) з одержанням бажаного продукту. LCMS: m/z 329,2 (M+H)+.

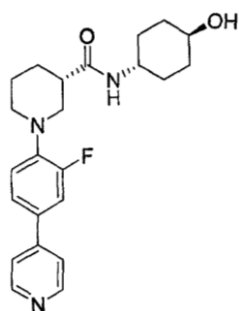
Стадія 3. (3S)-1-(2-Фтор-4-піридин-4-ілфеніл)піперидин-3-карбонова кислота

До етил (3S)-1-(2-фтор-4-піридин-4-ілфеніл)піперидин-3-карбоксилату (0,050 г, 0,00015 моль) у метанолі (0,5 мл, 0,01 моль), тетрагідрофурану (0,5 мл, 0,006 моль) і води (0,5 мл, 0,03 моль) додавали моногідрат гідроксиду літію (0,013 г, 0,00030 моль). Суміш нагрівали у мікрохвильовій печі при 100°C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розбавляли водою і доводили до pH=5 доданням 1н HCl. Леткі речовини видаляли у вакуумі з одержанням бажаного продукту і LiCl, який використовували у вигляді суміші на наступній стадії.

Стадія 4. (3S)-N-Циклогексил-1-(2-фтор-4-піридин-4-ілфеніл)піперидин-3-карбоксамід

Вказану у заголовку сполуку одержували способом, який аналогічний описаному для синтезу прикладу 129, стадія 3. LCMS: m/z 382,2 (M+H)+.

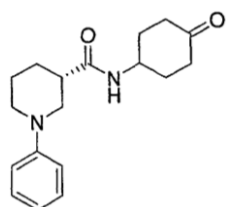
Приклад 170



(3S)-1-(2-Фтор-4-піридин-4-ілфеніл)-N-(транс-4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували способом, який аналогічний описаному для синтезу прикладу 169, стадії 1-4. LCMS: m/z 398,2 (M+H)⁺.

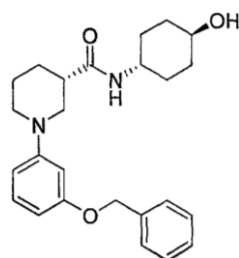
Приклад 171



(3S)-N-(4-Оксоциклогексил)-1-фенілпіперидин-3-карбоксамід

Розчин гідрохлориду етил (3S)-піперидин-3-карбоксилату (0,1 г, 0,0005 моль), бромбензолу (0,16 г, 0,0010 моль) і трет-бутоксиду калію (0,12 г, 0,0010 моль) у диметилсульфоксиді (4 мл, 0,06 моль) нагрівали при 200°C протягом 10 хвилин у мікрохвильовій печі. Сиру (3S)-1-фенілпіперидин-3-карбонову кислоту піддавали конденсації з участю ВОР, використовуючи спосіб, аналогічний описаному для синтезу прикладу 129, стадія 3. LCMS: m/z 301,2 (M+H)⁺.

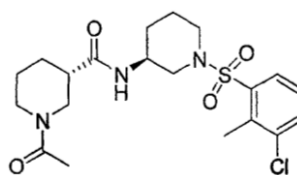
Приклад 172



(3S)-1-[3-(Бензилокси)феніл]-N-(транс-4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували способом, який аналогічний описаному для синтезу прикладу 128, стадії 1 і 2. LCMS: m/z 409,2 (M+H)⁺.

Приклад 173



(3S)-1-Ацетил-N-((3S)-1-[(3-хлор-2-метилфеніл)сульфоніл]піперидин-3-іл)піперидин-3-карбоксамід

Стадія 1. трет-Бутил {(3S)-1-[(3-хлор-2-метилфеніл)сульфоніл]піперидин-3-іл}карбамат

Розчин 3-хлор-2-метилбензолсульфонілхлориду (0,75 г, 0,0033 моль) в 5 мл ацетонітрилу додавали до розчину трет-бутил (3S)-піперидин-3-ілкарбамату (0,67 г, 0,0033 моль) у 5 мл ацетонітрилу при 0°C. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1,5 години реакційну суміш фільтрували і концентрували з одержанням бажаного продукту, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

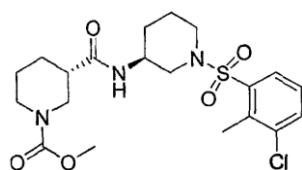
Стадія 2. трет-Бутил (3S)-3-[(3S)-1-[(3-хлор-2-метилфеніл)сульфоніл]піперидин-3-іл]амінокарбоніл]піперидин-1-карбоксилат

трет-Бутил {(3S)-1-[(3-хлор-2-метилфеніл)сульфоніл]піперидин-3-іл}карбамат (58,34 мг, 0,0001500 моль) обробляли 4,0 М розчином хлориду водню в 1,4-діоксані (1,0 мл) при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Розчинник упарювали при зниженому тиску, і залишок розчиняли у ДМФ (1,0 мл) і до нього при кімнатній температурі додавали гексафторфосфат бензотриазол-1-ілокситрис(диметил-аміно)фосфонію (69,6 мг, 0,000157 моль), 4-метилморфолін (100,0 мкл, 0,0009096 моль) і (3S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піперидин-3-карбонову кислоту (34,4 мг, 0,000150 моль). Після перемішування протягом 1 години реакційну суміш розбавляли етилацетатом (5 мл) і промивали NaHCO₃ (7,5%, 3x2 мл) і сольовим розчином (3x20 мл). Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням бажаного продукту, який використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 3. (3S)-1-Ацетил-N-((3S)-1-[(3-хлор-2-метилфеніл)сульфоніл]піперидин-3-іл)піперидин-3-карбоксамід

трет-Бутил (3S)-3-[(3S)-1-[(3-хлор-2-метилфеніл)сульфоніл]піперидин-3-іламінокарбоніл]піперидин-1-карбоксилат (10,0 мг, 200 мкмоль) обробляли 4,0 М розчином хлориду водню в 1,4-діоксані (0,5 мл) при кімнатній температурі протягом 1 години. Леткі речовини видаляли у вакуумі, і залишок розчиняли в ацетонітрилі (0,8 мл) і обробляли діізопропілетиламіном (20,0 мкл) і ацетилхлоридом (5,0 мкл). Сиру реакційну суміш розбавляли MeOH (1,3 мл) і доводили до рН, що дорівнює 2, використовуючи ТФО, і очищали за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням бажаного продукту. LCMS: (M+H)⁺=442,1/444,1.

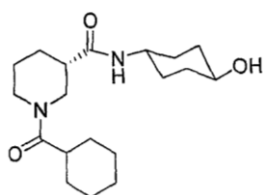
Приклад 174



Метил (3S)-3-(((3S)-1-((3-хлор-2-метилфеніл)сульфоніл)піперидин-3-іламіно)карбоніл)піперидин-1-карбоксилат

Дану сполуку одержували способом, який аналогічний описаному для синтезу прикладу 173. LCMS: (M+H)⁺=458,1/460,1.

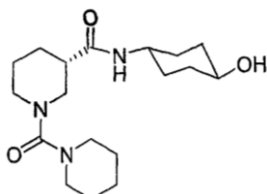
Приклад 175



(3S)-1-(Циклогексилкарбоніл)-N-(4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували способом, який аналогічний описаному для синтезу прикладу 1. LCMS: (M+H)⁺=337,2; (M+Na)⁺=359,2.

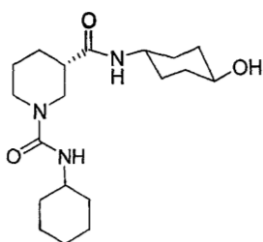
Приклад 176



(3S)-N-(4-гідроксициклогексил)-1-(піперидин-1-ілкарбоніл)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували способом, який аналогічний описаному для синтезу прикладу 1. LCMS: (M+H)⁺=338,1; (M+Na)⁺=360,1.

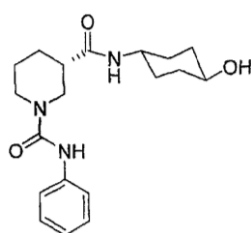
Приклад 177



(3S)-N(1)-Циклогексил-N(3)-(4-гідроксициклогексил)піперидин-1,3-дикарбоксамід

Дану сполуку одержували способом, який аналогічний описаному для синтезу прикладу 1, виходячи з циклогексилізоціанату і (3S)-N-(4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксаміду. LCMS: (M+H)⁺=352,2; (M+Na)⁺=374,2.

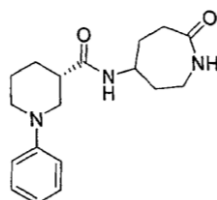
Приклад 178



(3S)-N(3)-(4-Гідроксициклогексил)-N(1)-фенілпіперидин-1,3-дикарбоксамід

Дану сполуку одержували способом, який аналогічний описаному для синтезу прикладу 177. LCMS: (M+H)⁺=346,1; (M+Na)⁺=368,1.

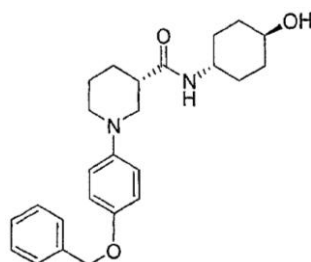
Приклад 179



(3S)-N-(7-Оксоазепан-4-іл)-1-фенілпіперидин-3-карбоксамід

До розчину (3S)-N-(4-оксоциклогексил)-1-фенілпіперидин-3-карбоксаміду (10 мг, 0,00003 моль, одержаного за прикладом 171) у концентрованій водній HCl (0,5 мл) невеликими частинами протягом 3 хвилин при повільному збовтуванні додавали азид натрію (2,27 мг, 0,0000350 моль). Температуру повільно підіймали до 50°C. Температуру реакції підтримували при 50°C протягом 8,5 годин, і потім реакційну суміш виливали у суміш 50 г дробленого льоду і води. Розчин підлугували холодним 50%-ним NaOH, і одержаний розчин екстрагували EtOAc(x3). Екстракти EtOAc об'єднували, сушили над MgSO₄, фільтрували і упарювали з одержанням сирого продукту, який очищали за допомогою препаративної ВЕРХ. LCMS: (M+H)⁺=316,2.

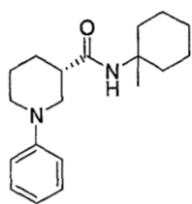
Приклад 180



(3S)-1-[4-(Бензилокси)феніл]-N-(4-гідроксициклогексил)піперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували способом, який аналогічний описаному для синтезу прикладу 128, стадії 1 і 2. LCMS: m/z 409,2 (M+H)⁺.

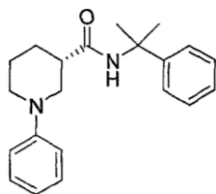
Приклад 181



(3S)-N-(1-Метилциклогексил)-1-фенілпіперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували способом, який аналогічний описаному для синтезу прикладу 128, стадії 1 і 2. LCMS: m/z 301,1 (M+H)+.

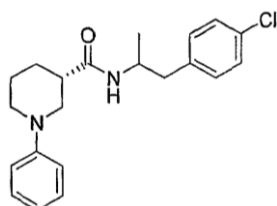
Приклад 182



(3S)-N-(1-Метил-1-фенілетил)-1-фенілпіперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували способом, який аналогічний описаному для синтезу прикладу 128, стадії 1 і 2. LCMS: m/z 323,2 (M+H)+.

Приклад 183



(3S)-N-[2-(4-Хлорфеніл)-1-метилетил]-1-фенілпіперидин-3-карбоксамід

Дану сполуку одержували способом, який аналогічний описаному для синтезу прикладу 128, стадії 1 і 2. LCMS: m/z 357,2/359,2 (M+H)+.

Приклад А

Ферментативний аналіз 11 β HSD1

Всі дослідження *in vitro* виконувалися за допомогою очищених лізатів як джерел активності 11 β HSD1. HEK-293 транзиторні трансфектанти, що експресують епітоп-мічену версію з повною довжиною 11 β HSD1 людини збирали центрифугуванням. Приблизно 2×10^7 клітин ресуспендували в 40 мл лізуючого буфера (25 mM Трис-HCl, pH 7,5, 0,1 M NaCl, 1 mM MgCl₂ і 250 mM сахароза) і лізували у мікрофлюїдизаторі. Лізати очищали шляхом центрифугування і супернатанти розділяли на аліквоти і заморожували.

Інгібування 11 β HSD1 за допомогою досліджуваних сполук оцінювали *in vitro* шляхом сцинтиляційного аналізу наближення (SPA). Сухі досліджувані сполуки розчиняли при 5 mM у DMSO. Ці сполуки розбавляли DMSO до придатної концентрації для SPA аналізу. Розкапували 0,8 мкл 2-кратних серійних розведень сполук у 384 ямкових планшетах у DMSO, так що одержували 3 log кон-

центрації сполук. У кожну ямку додавали 20 мкл очищеного лізату. Реакцію ініціювали додаванням 20 мкл суміші субстрат-кофактор у буфер для дослідження (25 mM трис-HCl, pH 7,5, 0,1 M NaCl, 1 mM MgCl₂) до остаточних концентрацій 400 мкМ NADPH, 25 нМ ³H-кортизон і 0,007% Triton X-100. Планшети інкубували при 37°C протягом однієї години. Реакції гасили додаванням 40 мкл антимишачих бус SPA, які були заздалегідь інкубовані з 10 мкМ карбеноксолону і кортизон-специфічним моноклональним антитілом. Планшети із зупиненою реакцією інкубували протягом мінімум 30 хвилин при кімнатній температурі і зчитували на сцинтиляційному лічильнику Торсount. Контролі без лізату, інгібований лізат і контроль без mAb проводили звичайним способом. Приблизно 30% кортизону, що вводиться, скорочувалося завдяки 11 β HSD1 у реакції, що не інгібується, у цих умовах.

Досліджувані сполуки, які мали значення IC₅₀ менше, ніж близько 20 мкМ, у дослідженні розглядалися як активні.

Приклад В

Клітинні аналізи активності HSD

Мононуклеарні клітини периферичної крові (PBMC) брали у здорових добровольців за допомогою центрифугування з фіколом. Клітини висівали у кількості 4×10^5 клітин/ямку у 200 мкл середовища AIM V (Gibco-BRL) у 96-ямкових планшетах. Клітини стимулювали протягом ночі за допомогою 50 нг/мл рекомбінантного людського IL-4 (R&D Systems). На наступний ранок додавали 200 нМ кортизону (Sigma) у присутності або за відсутності різних концентрацій сполуки. Клітини інкубували протягом 48 годин і потім збирали супернатанти. Перетворення кортизону у кортизол визначали за допомогою комерційно доступного ELISA (Assay Design).

Досліджувані сполуки, що мають значення IC₅₀ менше, ніж близько 20 мкМ, у дослідженні розглядалися як активні.

Приклад С

Клітинний аналіз для визначення антагонізму MR

Дослідження антагонізму MR виконували практично так само як описано (Jausons-Loffreda et al. J Biolumin i Chemilumin, 1994, 9: 217-221). Стисло, клітини HEK293/MSR (Invitrogen Corp.) одночасно трансфікували трьома плазмідами: 1) одна призначена для експресії злитого білка GAL4 ДНК-зв'язувального домену і ліганд-зв'язувального домену мінералкортикоїдного рецептора, 2) інша містить GAL4 активаторну послідовність, розташовану вище репортерного гена люциферази світляка (pFR-LUC, Stratagene, Inc.), і 3) третя містить репортерний ген люциферази Renilla, клонований нижче промотору тимідинкінази (Promega). Трансфікування виконували, використовуючи реагент FuGENE6 (Roche). Трансфіковані клітини були готові для використання у подальших дослідженнях протягом 24 годин після трансфікування.

Для оцінки антагоністичної здатності сполук стосовно MR, досліджувані сполуки розбавляли у середовищі клітинної культури (E-MEM, 10% FBS, оброблений активованим вугіллям, 2 mM 1-

глутамін), доповненому 1 нМ альдостерону, і застосовували до трансфікованих клітин протягом 16-18 годин. Після інкубації клітин з досліджуваною сполукою і альдостероном, активність люциферази світляка (що вказує на агонізм MR і альдостерону) і люциферази Renilla (стандартизуючий контроль) визначали, використовуючи аналітичну систему Dual-Glo Luciferase (Promega). Антагонізм мінералкортикоїдного рецептора визначали шляхом моніторингу здатності досліджуваної сполуки ослаблювати альдостерон-індуковану активність люциферази світляка.

Сполуки, що мають значення IC_{50} менше, ніж близько 100 мкМ відповідно до дослідження, розглядалися як активні.

Різні модифікації винаходу, крім описаних у даному документі, будуть очевидні для фахівців у даній галузі з наведеного вище опису. Такі модифікації також входять в об'єм додаткових пунктів формули винаходу. Кожне посилання, включаючи весь патент, патентні заявки і публікації, наведені у даній заявці, включені повністю як посилання.