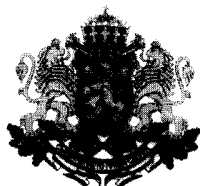


РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ
ЗА
ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) 98689A

(51) C07D401/06 C07D405/06
C07D409/06 C07D417/06
C07D417/14 A61K 31/445

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

<p>(21) Заявителски № 98689 (22) Заявено на 31.03.1994 (24) Начало на действие на патента от:</p> <p style="text-align: center;">Приоритетни данни</p> <p>(31) 771283 (32) 03.10.1991 (33) US</p> <p>(41) Публикувана заявка в бюлетин № 3 31.03.1995 (45) Отпечатано на (46) Публикувано в бюлетин № на (56) Информационни източници:</p> <p>(62) Разделена заявка от рег. №</p>	<p>(71) Заявител(и): EISAI CO.,LTD. , , TOKYO , TOKYO (JP) ; (72) Изобретател(и): CHEN , YUNPYNG L . , WATERFORD,CT (US) ; NAGEL , ARTHUR A . , GALES FERRY,CT (US) ; (74) Представител по индустриална собственост: Румяна Стефанова Слабова , 1124 София , ул. "Леонардо да Винчи" 3</p> <p>(86) № на PCT заявка: PCT/ US92/0 / 7230 , 31.08.1992 (87) № и дата на PCT публикация: 93/071 / 40 , 15.04.1993</p>
---	---

**(54) ХЕТЕРОАРИЛНИ АМИНИ КАТО НОВИ АЦЕТИЛХОЛИНЕСТЕРАЗНИ
ИНХИБИТОРИ**

(57) Изобретението се отнася до съединения с формула в която заместителите имат значенията, посочени в описанието. Съединенията са холинестеразни инхибитори и могат да намерят приложение като средство за подобряване паметта на пациенти, страдащи от деменция и болестта на Алцхаймер.

10 претенции , 0

BG 98689A

ХЕТЕРОАРИЛНИ АМИНИ КАТО НОВИ АЦЕТИЛ-
ХОЛИНЕСТЕРАЗНИ ИНХИБИТОРИ

Област на техниката и характеристика на предшестващото
състояние

Изобретението се отнася до хетероарилни амини с формула I посочена по-долу и до фармацевтично приемливи соли на тези съединения. Съединенията с формула I са ацетилхолинестеразни инхибитори и могат да се използват за подобряване на паметта при пациенти страдащи от деменция и болестта на Алцхаймер.

Болестта на Алцхаймер е свързана с дегенерация на холин-ергичните неврони в базалната предна част на мозъка, която играе фундаментална роля в познавателните функции, включително паметта. Becker et al., Drug Development Research, 12, 163-195 (1988). В резултат на такава дегенерация, пациенти страдащи от заболяването, значително намаляват ацетилхолиновия синтез, холин ацетилтрансферазната активност, ацетилхолинестеразната

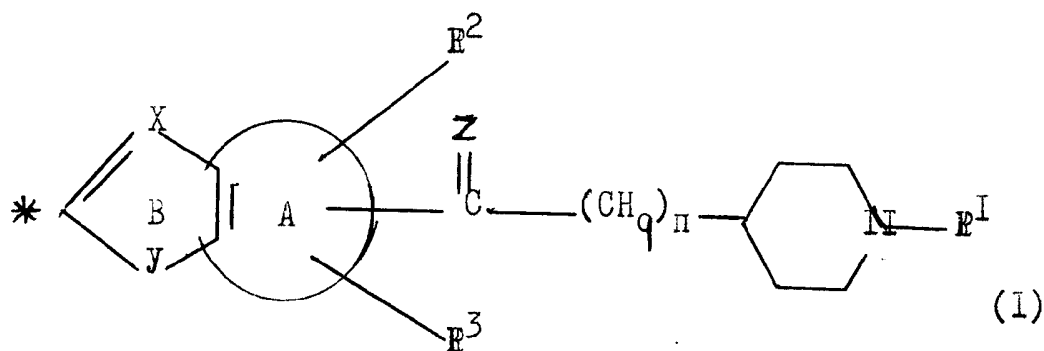
активност и приемането на холин.

Известно е, че ацетилхолинестеразните инхибитори са ефективни при подобряване на холинергичната активност и намират приложение за подобряване на паметта на пациенти с болестта на Алцхаймер. Чрез инхибиране на ацетилхолинестеразния ензим, тези съединения увеличават нивото на невротрансмитера ацетилхолин в мозъка и по този начин подобрява паметта. Бекер и съавтори, цитирани по-горе, докладват, че промяни в поведението след инхибиране на холинестеразата изглежда че съвпадат с предсказуеми пикови нива на ацетилхолин в мозъка. Те също разглеждат ефективността на трите известни ацетилхолинестеразни инхибитори физостигмин, метрифонат и титрахидроаминоакридин.

САЩ патентна заявка № 07/639,614, регистрирана на 10 януари 1991 г и САЩ патентна заявка № 07/676,918, регистрирана 28 март 1991 г, са във връзка с настоящата заявка и също се отнасят до хетероарилни амини като ацетилхолинестеразни инхибитори.

Кратко описание на изобретението

Настоящото изобретение се отнася до съединения с формула



в която един от R^2 , R^3 и страничната верига съдържаща $\begin{matrix} -C- \\ || \\ Z \end{matrix}$

може евентуално да бъдат свързани с въглеродния атом означен със звездичка в пръстена В, отколкото към член от пръстена А;

пръстенът А представлява бензо, тиено, пиридо, пиразино, пиримидо, фурано, селено, пироло, тиазоло или имидазоло;

R^1 означава фенил, фенил-(C_{1-6})алкил, цинамил или хетероарилметил, където хетероарилната част на този хетероарилметил може да бъде имидазоло, тиазоло, тиено, пиридо или изоксазолов радикал и фениловата и хетероариловата част могат евентуално да са заместени с един или два заместителя, които независимо един от друг могат да бъдат C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси или халоген;

R^2 и R^3 са независимо един от друг водород, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкил, евентуално заместени с един до три флуорни атома, бензилокси, хидрокси, фенил, бензил, халоген, нитро, циано, $COOR^4$, $CONHR^4$, NR^4R^5 , NR^4COR^5 или SO_pCH_2 -фенил, където p означава 0, 1 или 2;

или R^2 и R^3 са свързани към съседни въглеродни атоми и образуват заедно с въглеродите към които са свързани пет-или шестчленен пръстен, в който всеки атом от пръстена е въглерод, азот или кислород (например метилендиокси, етилендиокси или лактамов пръстен);

R^4 и R^5 са независимо един от друг водород или C_{1-6} алкил или R^4 и R^5 , когато са част от NR^4R^5 , евентуално образуват заедно с азота към които са свързани, пръстен съдържащ четири до осем члена при което един атом от пръстена е азот и другите са въглероди, кислород или азот, или R^4 и R^5 , когато са част от NR^4COR^5 , евентуално образуват заедно с азота и въглерода към които са свързани, четири до осем членен лактамов пръстен;

X означава азот или СН;

U означава кислород, сяра или NR⁶;

R⁶ означава водород, C_{I-6} алкил, CO(C_{I-6}) алкил или SO₂-,
Фенил, където Фениловата част на SO₂-Фенила може евентуално
да е заместена с един до пет заместителя, подбрани независимо
един от друг от C_{I-4} алкил;

p означава цяло число от I до 4;

всяко q е независимо едно или две и

Z означава кислород или сяра;

при условие, че всяка CH_q група в която q е I трябва да
бъде свързана към една и само към една друга CH_q група в коя-
то q означава I.

Настоящото изобретение се отнася също така до Фармацевтич-
но приемливи киселинни присъединителни соли на съединенията с
формула I. Примери на такива Фармацевтично приемливи киселинни
присъединителни соли са солите на хлороводородната киселина, на
p-толуолсулфоновата киселина, на Фумаровата, малеиновата, на
лимонената киселина, на янтарната киселина, салициловата кисе-
лина, оксаловата киселина, бромоводородната киселина, Фосфорна-
та киселина, метансулфоновата киселина, винената киселина, ди-
p-толуол винена киселина и на бадемената киселина.

Изобретението се отнася също така до Фармацевтични съста-
ви за инхибиране на ацетилхолинестеразата съдържащи съединение
с формула I или на негова Фармацевтично приемлива киселинна
присъединителна сол и Фармацевтично приемлив носител.

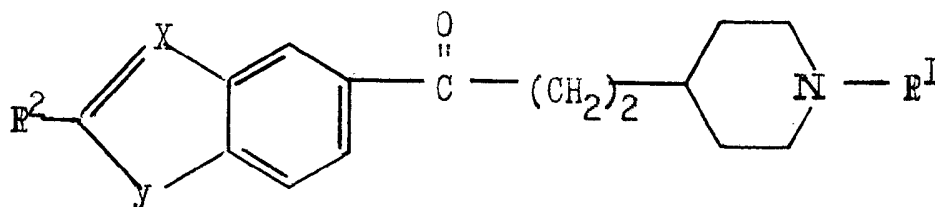
Изобретението се отнася освен това и до метод за инхиби-
ране на ацетилхолинестеразата в бозайници състоящ се в прилага-
не към бозайника на количество от съединение с формула I или
на негова Фармацевтично приемлива киселинна присъединителна
сол, което е ефективно за инхибиране на ацетилхолинестеразата.

Изобретението се отнася също така до метод за подобряване на паметта или за лечение или предпазване от заболяване от болестта на Алцхаймер при бозайници състоящ се в прилагане към бозайника на количество от съединение с формула I или от негова фармацевтично приемлива киселинна присъединителна сол, което е ефективно за подобряване на паметта или за лечение или предпазване от болестта на Алцхаймер.

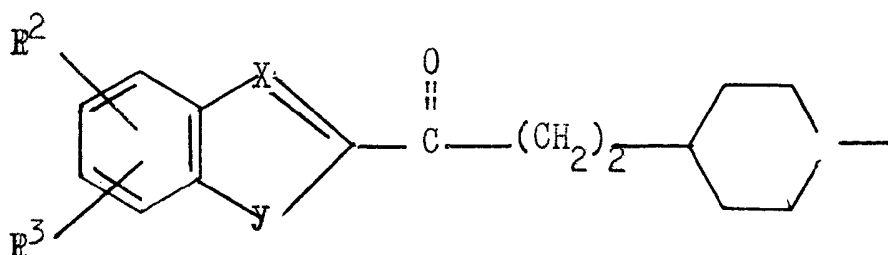
В използвания тук термин "бозайници" се включват и хората.

Използваният термин "халоген" се включват хлор, бром или флуор.

Предпочитани съединения от настоящето изобретение са съединенията с формула:



или



в които X означава CH, CCH₃, CCH₂CH₃ или N;

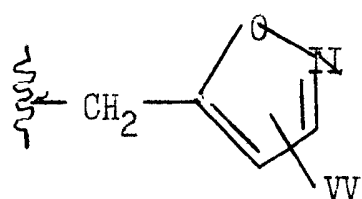
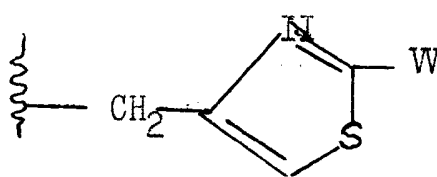
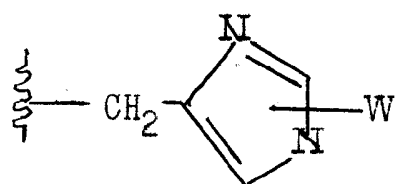
Y означава NH, NCH₃, NCH₂CH₃, сяра или кислород,
NSO₂C₆H₅;

R² и R³ са независимо един от друг C₁₋₄ алкил, хлор,

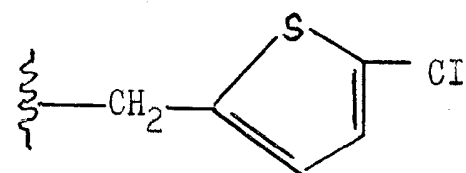
флуор, метокси, амино и $-\text{NHCSCH}_3$; или R^2 и R^3 , заедно с въгле-

0

родните атоми към които са свързани, образуват γ -лактамов пръстен и R^1 означава бензил, метоксибензил, флуорбензил или група с формула:



или



в които W означава водород, C_{1-6} алкил, фенил или бензил.

Особено предпочитани съединения съгласно изобретението са:

I-(2-метил-1H-бензимидазол-5-ил)-3-/I-(фенилметил)-4-пиперидинил/-I-пропанон;

I-(2-фенил-1H-бензимидазол-5-ил)-3-/I-(фенилметил)-4-пиперидинил/-I-пропанон;

I-(1-етил-2-метил-1H-бензимидазол-5-ил)-3-/I-(фенилметил)-4-пиперидинил/-I-пропанон;

I-(2-метил-6-бензотиазолил)-3-/I-(фенилметил)-4-пиперидинил/-I-пропанон;

I-(2-метил-6-бензотиазолил)-3-/I-/(2-метил-4-тиазолил)-метил/-4-пиперидинил/-I-пропанон;

I-(5-метил-бензо/b/тиен-2-ил)-3-/I-(фенилметил)-4-пипери-

динил/-I-пропанон;

I-(6-метил-бензо/b/тиен-2-ил)-3-/I-(Фенилметил)-4-пиперидинил/-I-пропанон;

I-(3,5-диметил-бензо/b/тиен-2-ил)-3-/I-(Фенилметил)-4-пиперидинил/-I-пропанон;

I-(бензо/b/тиен-2-ил)-3-/I-(Фенилметил)-4-пиперидинил/-I-пропанон;

I-(бензофуран-2-ил)-3-/I-(Фенилметил)-4-пиперидинил/-I-пропанон;

I-(I-Фенилсулфонил-6-метил-индол-2-ил)-3-/I-(Фенилметил)-4-пиперидинил/-I-пропанон;

I-(6-метил-индол-2-ил)-3-/I-(Фенилметил)-4-пиперидинил/-I-пропанон;

I-(I-Фенилсулфонил-5-амино-индол-2-ил)-3-/I-(Фенилметил)-4-пиперидинил/-I-пропанон;

I-(5-амино-индол-2-ил)-3-/I-(Фенилметил)-4-пиперидинил/-I-пропанон и

I-(5-ацетиламино-индол-2-ил)-3-/I-(Фенилметил)-4-пиперидинил/-I-пропанон.

Примери на други съединения съгласно изобретението са:

I-(6-хинолил)-3-/I-(Фенилметил)-4-пиперидинил/-I-пропанон;

I-(5-индолил)-3-/I-(Фенилметил)-4-пиперидинил/-I-пропанон;

I-(5-бензтиенил)-3-/I-(Фенилметил)-4-пиперидинил/-I-пропанон;

I-(6-хиназолил)-3-/I-(Фенилметил)-4-пиперидинил/-I-пропанон;

I-(6-бензоксазолил)-3-/I-(Фенилметил)-4-пиперидинил/-I-пропанон;

I-(5-бензофуранил)-3-/I-(Фенилметил)-4-пиперидинил/-I-пропанон;

I-(5-метил-бензимидазол-2-ил)-3-/I-Фенилметил)-4-пиперидинил/-I-пропанон;

I-(6-метил-бензимидазол-2-ил)-3-/I-(Фенилметил)-4-пиперидинил/-I-пропанон;

I-(5-хлор-бензо/b/тиен-2-ил)-3-/I-(Фенилметил)-4-пиперидинил/-I-пропанон;

I-(5-азаиндол-2-ил)-3-/I-Фенилметил)-4-пиперидинил/-I-пропанон;

I-(6-азабензо/b/тиен-2-ил)-3-/I-(Фенилметил)-4-пиперидинил/-I-пропанон;

I-(IH-2-оксо-пироло/2',3',5,6/бензо/b/тиено-2-ил)-3-/I-(Фенилметил)-4-пиперидинил/-I-пропанон;

I-(6-метил-бензотиазол-2-ил)-3-/I-(Фенилметил)-4-пиперидинил/-I-пропанон;

I-(6-метокси-индол-2-ил)-3-/I-(Фенилметил)-4-пиперидинил/-I-пропанон;

I-(6-метокси-бензо/b/тиен-2-ил)-3-/I-(Фенилметил)-4-пиперидинил/-I-пропанон;

I-(6-ацетиламино-бензо/b/тиен-2-ил)-3-/I-(Фенилметил)-4-пиперидинил/-I-пропанон и

I-(5-ацетиламино-бензо/b/тиен-2-ил)-3-/I-(Фенилметил)-4-пиперидинил/-I-пропанон.

Във формула I са включват също така съединения които са идентични с обрисуваните, но при които един или повече водородни, азотни или въглеродни атома са заменени с техни изотопи (например тритиум, въглерод-I4 или азот-I5 изотопи). Такива съединения са полезни за изследователски и диагностични

цели при изследване на фармакокинетиката на метаболизма и анализиране на начина на свързване.

Съединенията с формула I могат да притежават оптични центрове и поради това могат да се явяват в различни изомерни форми. В изобретението се включват всички изомери на тези съединения имащи формула I, както и смеси от тях.

Подробно описание на изобретението

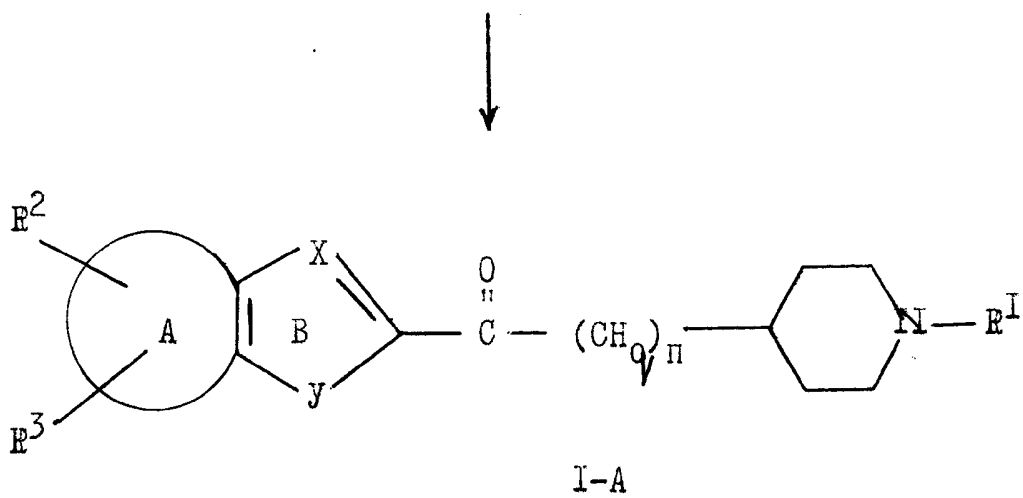
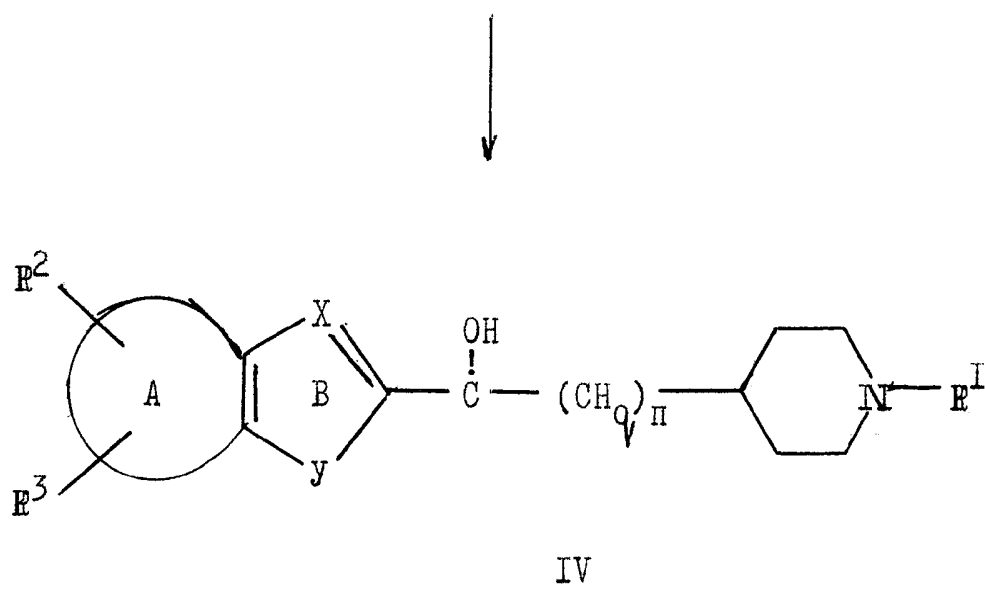
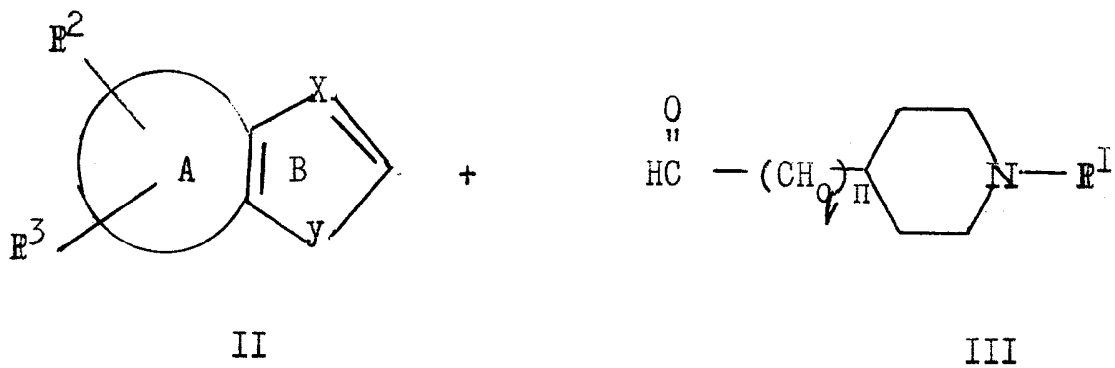
Получаването на съединения с формула I се илюстрира със следните схеми на реакции. Освен ако е казано друго, в схемите на реакциите и следващото описание E¹, E², E³, E⁴, E⁵, E⁶, п, q, р, X, Y и Z, както и структурната формула I имат значенията посочени по-горе.

Символът * (т.е. звездичка), който се явява в няколко структурни формули в схемите на реакциите, то за всяка формула в която се явява означава, че страничната верига съдържаща

$\overset{O}{\parallel}$, $\overset{Z}{\parallel}$ или $\overset{S}{\parallel}$ група, може евентуално да е свързана по-скоро към означения със звездичката въглероден атом отколкото към член на пръстена A.

Всички публикации, книги, патенти и патентни заявки цитирани в настоящето описание са включени реферативно в него.

Схема I



- II -

Схема 2

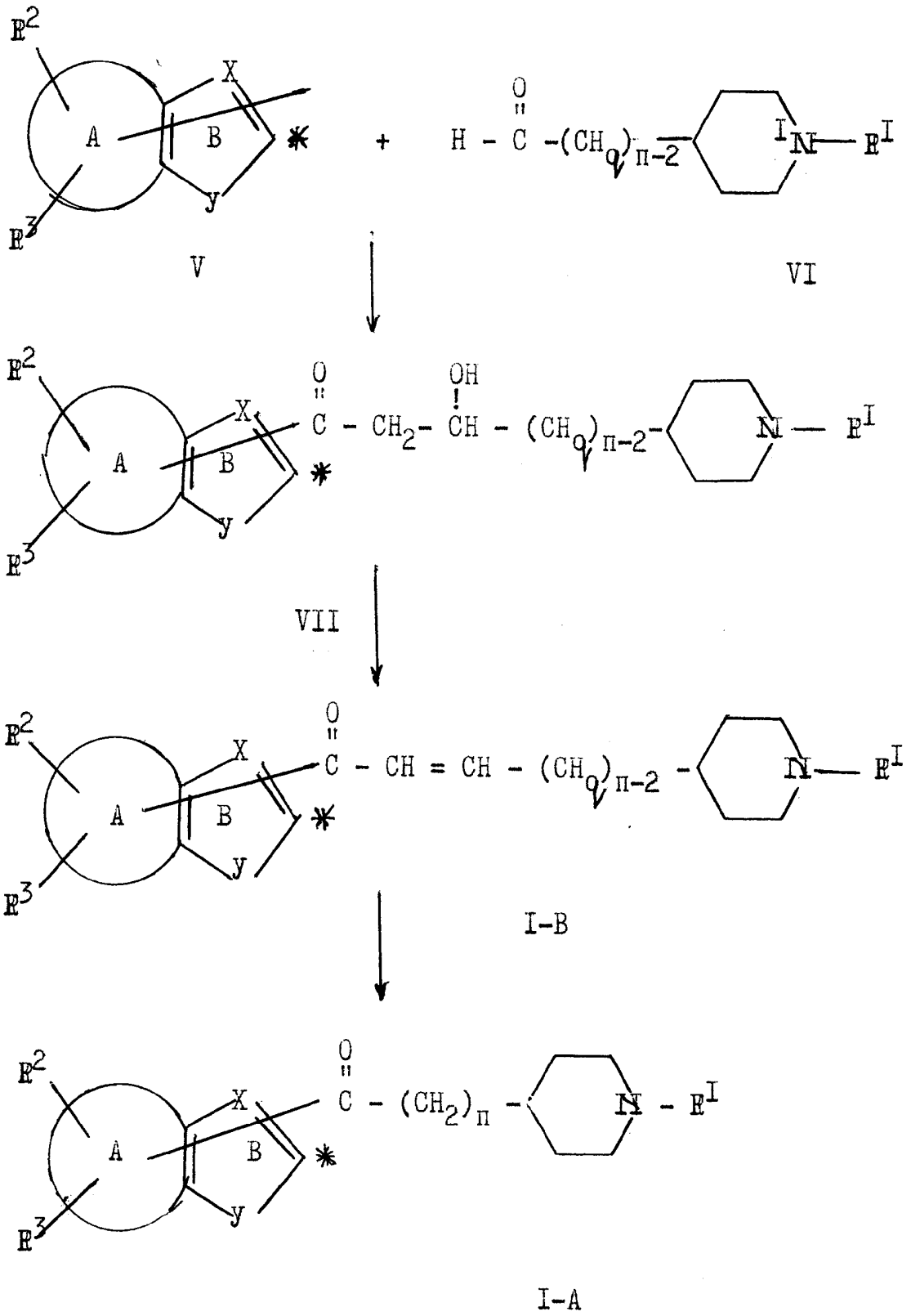


Схема 3

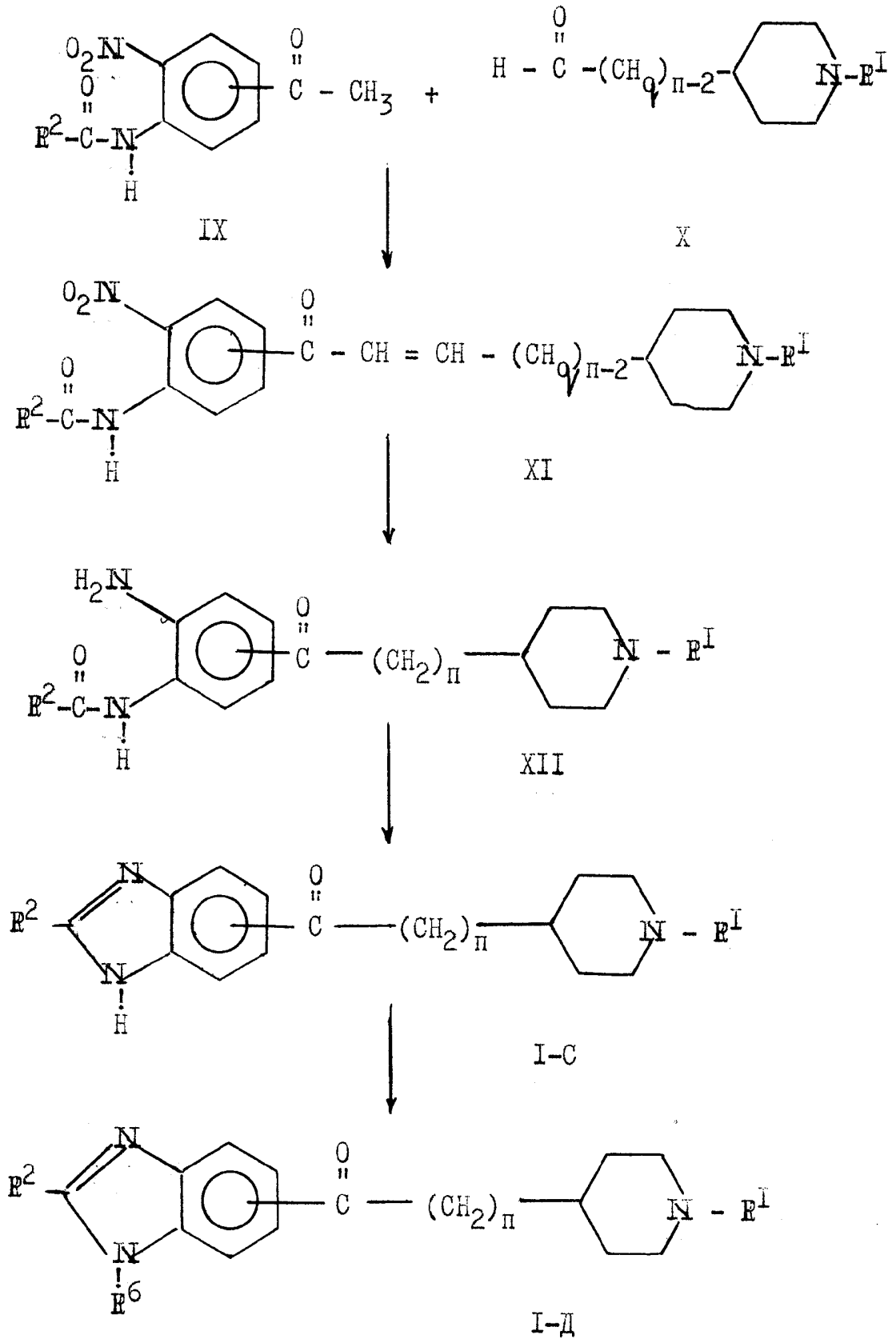
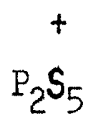
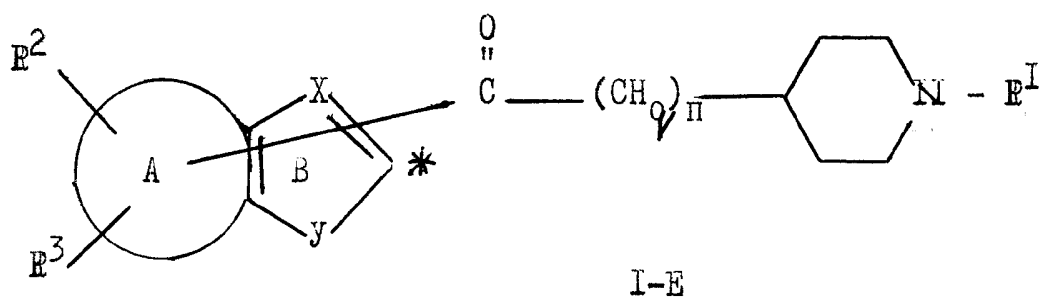


Схема 4



или

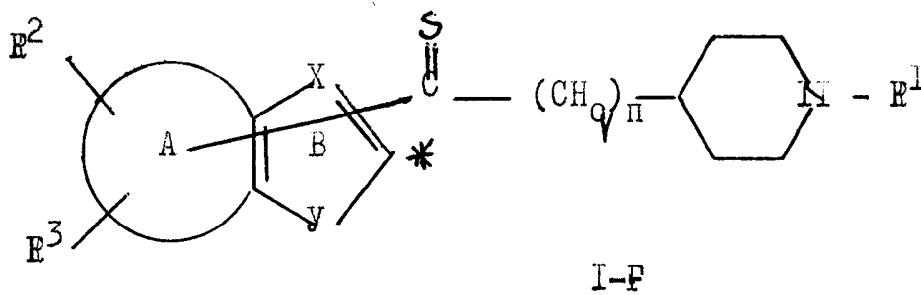
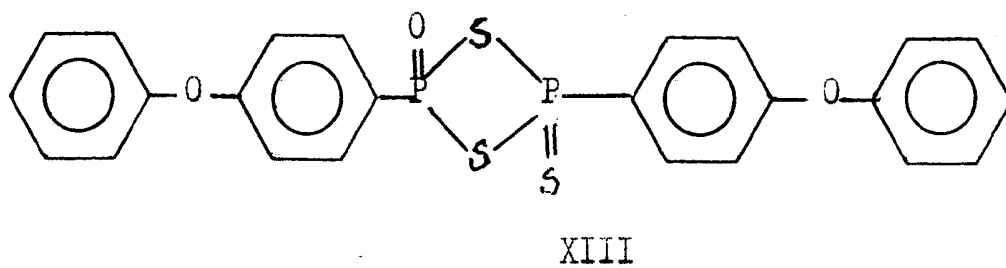


Схема 5

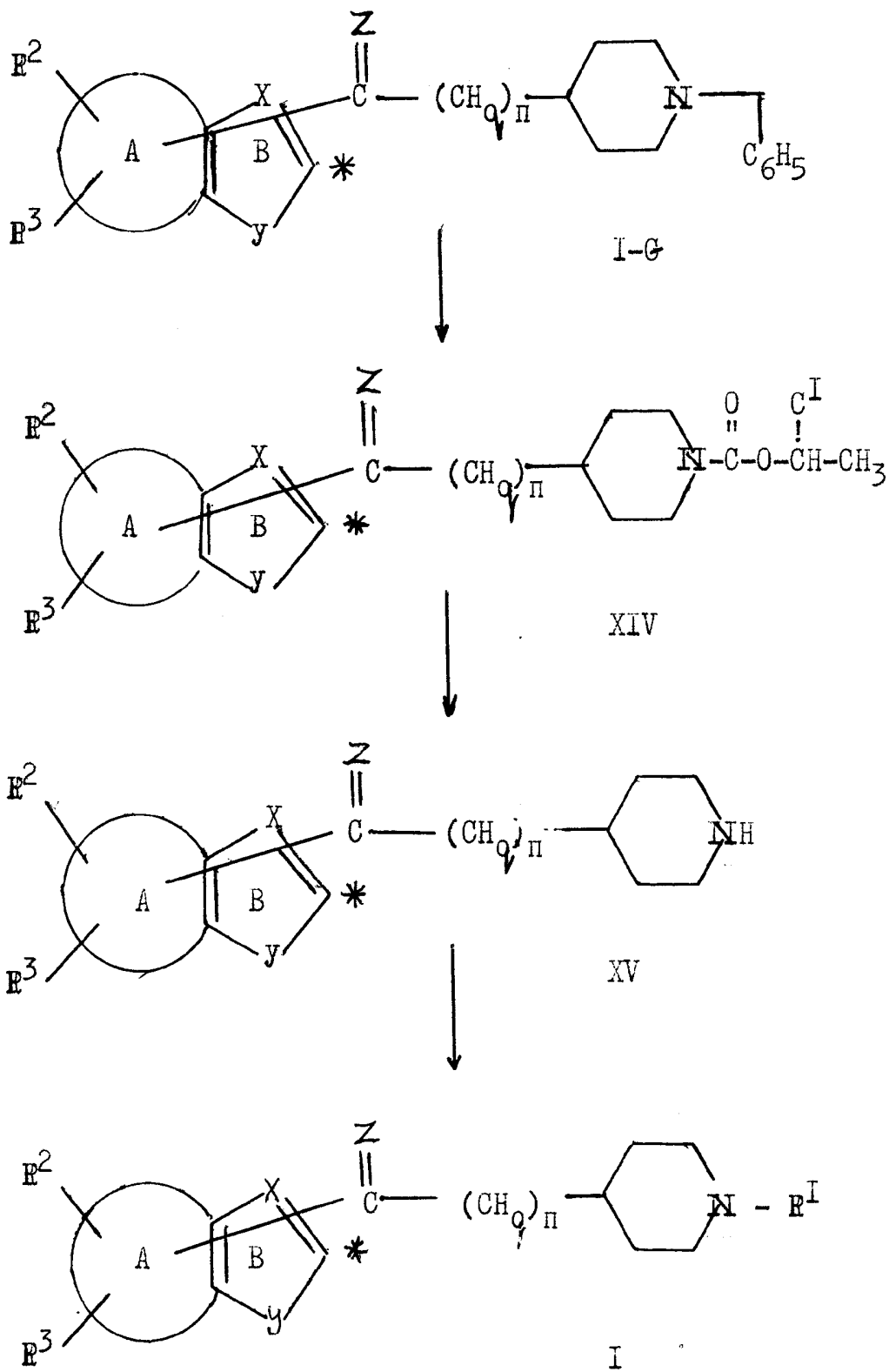


Схема I илюстрира метод за получаване на съединения с формула I в която Z означава кислород и страничната верига съдържаща $\begin{array}{c} -C- \\ || \\ Z \end{array}$ е прикрепена към въглеродния атом означен със звездичка в пръстена B (по-надолу обозначени като съединения с формула I-A).

Изходните продукти с формула II и III са или търговски достъпни или могат да се получат по синтетични методи описани в литературата. (Виж J. Med. Chem., 33, 2777 (1990); Tetrahedron Letters, 30, 6117 (1989); Eur. J. Med. Chem., 25, 191 (1990); Heterocycles, 29, 849 (1989); J. Org. Chem., 47, 757 (1982); J. Org. Chem., 54, 4350 (1989); Tetrahedron, 44, 3195 (1988); Zur. J. Med. Chem. & Chim. Ther., 21, 223 (1986); Chem. Ber., 88, 34 (1954); Tetrahedron, 28, 2553 (1972); J. Chem. Soc. (C), 1733 (1968); United States Patent 4 902 694; J. Heterocyclic Chem., 25, 1271 (1988); Bull. Chem. Soc. Japan., 58, 785 (1986); J. Ind. Chem. Soc., 12, 561 (1975); Synthetic Communications, 14, 947 (1984).

При схема I, съединение с формула II взаимодействува със подходящо съединение с формула III в присъствието на база за да се получи съответното съединение с формула IV. Реакцията обикновено се провежда в среда на инертен за реакцията разтворител при температура от около $+78^{\circ}\text{C}$ до около стайна температура, за предпочитане от около -78°C до около 0°C . Подходящи разтворители са тетраhydroфуран (THF), етер, толуол, метиленхлорид, бензол и диоксан. Подходящи бази са литиев бис(триметилсилил)амид, литиев диизопропиламид, натриев диизопропиламид, натриев бис(триметилсилил)амид, n-бутиллитий (n-BuLi), сек. бутиллитий (s-BuLi) и терц. бутиллитий (терц.-BuLi).

Съединението с формула IV, получено с предишния етап, след това се превръща в съответното съединение с формула I-A чрез взаимодействие с окислително средство. Примери на окислителни средства са манганов двуокис, хромов триокис и селенов двуокис. Предпочита се манганов двуокис. Най-често, окислението се провежда в среда на инертен за реакцията разтворител при температура от около стайна до около 80° C, за предпочитане от около 50° C до около 80° C. Примери на подходящи разтворители са метиленхлорид, хлороформ, етилацетат, бензол и толуол. Предпочита се разтворителя да е метиленхлорид или бензол.

Схема 2 илюстрира метод за получаване на съединения с формула I в която Z представлява кислород и n е 2, 3 или 4 (по-нататък означени като съединения с формула I-A') и съединения с формула I, в която n представлява 2, 3 или 4 и (CH₂)_n групата съдържа поне една въглерод - въглерод двойна връзка (по-нататък описани като съединения с формула I-B). При схема 2, изходните продукти с формули V и VI могат да се получат като търговски продукти или да се синтезират по методите описани в литературата. (J. Org. Chem., 54, 4350 (1989); Tetrahedron, 44, 3195 (1988); Chem. Pharm. Bull., 39, 181 (1991); Chem. Ber., 119, 2069 (1986); J. Ind. Chem. Soc., 12, 561 (1975).

Както е показано на схема 2, съединение с формула V взаимодействува с алдехид с формула VI в присъствието на база за да се получи съответното съединение с формула VII. Подходящи бази за тази реакция са натриев хидрид, литиев бис(триметилсилил)амид, пиперидин, пиролидин, литиев диизопропиламид, натриев диизопропиламид, n-бутиллитий и сек.-бутиллитий. Реакцията обикновено се провежда в среда на инертен по отношение на реакцията разтворител като тетраhydroфуран, диметилформамид,

диоксан, толуол, метиленхлорид или етер, като тетраhydroфуран, етер и толуол се предпочитат. Температурата на реакцията е от порядъка на около -78°C до около 40°C като се предпочита около -78°C до около 0°C .

Ако реакцията между съединения с формули V и VI се провежда в присъствие на натриев или калиев C_{1-5} алкоксид, то за разтворители се предпочита да се използват толуол, диметилформамид тетраhydroфуран или метиленхлорид, с или без C_{1-4} алкохол и реакцията да се провежда при температура от около -40°C до 80°C и за предпочитане от около 0°C до около стайна температура.

Ако така получените съединения с формула VII се подложат на реакция на елиминиране, то се добиват съответните съединения с формула I-B. Елиминирането обикновено се провежда при взаимодействие на съединение с формула VII, в присъствие на база, с реактив способен да образува отцепваща се група при взаимодействие с хидроксилна група на формула VII. Подходящи реактиви са ацетен анхидрид, $\text{R}^7\text{SO}_2\text{Cl}$, R^7COCl , R^7OCOSi и R^7NCO , където R^7 означава C_{1-4} алкил или фенил, евентуално заместени с C_{1-6} алкил, C_{1-4} алкокси или нитро група. Подходящи бази са например триетиламин, диизопропилетиламин, диазабициклоундекан и диазабициклононанон. Като разтворител може да се използва всеки инертен по отношение на реакцията разтворител (примерно метиленхлорид, хлороформ, тетраhydroфуран или толуол). Температурата на реакцията е от порядъка на от около 0°C до около 60°C и за предпочитане около 0°C до около стайна температура.

Алтернативно, съединения с формула I-B могат да се получат при взаимодействие на подходящо съединение с формула VII със сол на Бургес Инер. Солта на Бургес Инер може да се получи от хлорсулфонил изоцианат, метанол и триетиламин, както е

описано в *J. Amer. Chem. Soc.*, 90, 4744 (1968). Обикновено, тази реакция се провежда в среда на инертен разтворител като тетраhydroфуран, етер, бензол, толуол или диоксан, за предпочитане тетраhydroфуран при температура от около стайна до тази на кипене на разтворителя, за предпочитане от около 50° С до около 80° С.

Съответното съединение с формула I-A' след това се получава чрез хидриране на съединение с формула I-B, получено в етапа по-горе. Обикновено, хидрирането се провежда като се използва платинов двуокис или паладий върху въглен при налягане от около 30 фунта/инч² до около 50 фунта/инч². Подходящи инертни по отношение на реакцията разтворители са тетраhydroфуран, метанол, етанол, етилацетат и смеси от тях. Предпочита се, разтворителя да представлява смес от етанол и тетраhydroфуран или смес от етанол и етилацетат. Температурата на реакцията може да е от порядъка на около 0° С до около 60° С. Предпочитаната температура е около стайната.

Получаването на съединения с формули I-C и I-D е илюстрирано в схема 3. Съединенията с формула I-C са такива производни с формула I, при които пръстенът А е бензолов, У представлява NR⁶, R⁶ означава водород, X - азот, R³ е водород и R² е свързан към въглеродния атом означен със звездичка в пръстена В. Съединенията с формула I-D са такива производни с формула I, при които пръстенът А е бензолов, У представлява NR⁶, R⁶ е различен от водород, X е азот, R³ означава водород и R² е свързан към въглеродния атом означен със звездичка в пръстена В.

Във схема 3, реакцията на съединение с формула IX с алдехид с формула X за да се получи съединение с формула XI се провежда като се използва начина на работа описан в схема 2 и в

текста по-горе за етапите на реакцията $V \rightarrow VII \rightarrow I-B \rightarrow I-A'$.

Полученото съединение с формула XII след това се циклизира в присъствие на киселина за да се добие съединението с формула I-C. Примери на киселини, които могат да се използват са оцетна киселина, смес от оцетна киселина и C_{1-4} алкохол, хлороводородна киселина и етер наситен с хлороводород. Тази реакция обикновено се провежда при температура от около стайна до около $120^{\circ} C$. Предпочитат се температури от около $60^{\circ} C$ до около $90^{\circ} C$.

Към съединението с формула I-C може да се прибави R^6 групата за да се получи съответното съединение притежаващо формулата I-D. Това се осъществява чрез взаимодействие на съединение с формула I-C със съединение с формула R^6 , в която L представлява отцепваща се група. Реакцията се провежда в среда на инертен разтворител в присъствието на база при температура от около $-78^{\circ} C$ до около температурата на кипене на разтворителя. Подходящи бази са натриев хидрид, литиев диизопропилат, терц. бутиллитий и калиев терц.-бутоксид. подходящи разтворители са тетраhydroфуран, метиленхлорид, бензол, етер, толуол или диоксан. Предпочита се реакцията да се проведе в среда на тетраhydroфуран в присъствието на натриев хидрид при температура от около $0^{\circ} C$ до около $30^{\circ} C$.

Схема 4 илюстрира получаването на съединения с формула I при които Z означава сярата (по-надолу описани като съединения с формула I-F) от съединения с формула I-E. Това трансформиране се извършва при взаимодействие на съединение с формула I-E с реактива на Лоусон (2,4-бис(4-метоксифенил)-1,3-дитиа-2,4-диосфетан-2,4-дисулфид) или с фосфорен петосулфид (P_2S_5).

Обикновено реакцията се провежда в среда на инертен разтворител като тетраhydroфуран, ацетонитрил, хлороформ или толуол при температура от около стайна до около 110° C. Предпочита се като разтворител тетраhydroфуран или толуол при температура от около 60° C до около 80° C.

Съединения с формула I, в която R^I е различен от бензил, могат да се получат от съответните съединения с формула I в която R^I представлява бензил (по-надолу означени като съединения с формула I-G), както е описано по-долу и илюстрирано на схема 5.

Първоначално, съединение с формула I-G взаимодействува с хлорформиат с формула $ClCOE^6$, в която E^6 означава $-ClCHCH_3$,
O

$-CH_2CH_3$ или $-CH_2C_6H_5$. Предпочитаният реактив е I-хлоретил хлорформиат. Тази реакция, която дава съответното съединение с формула XIV, обикновено се провежда в среда на инертен разтворител като метиленхлорид, хлороформ, дихлоретан, тетраhydroфуран или толуол, за предпочитане толуол, при температура от около 60° C до около 100° C, за предпочитане около 80° C до около 85° C.

При нагряване на така полученото съединение с формула XIV в C_{1-4} алкохол, за предпочитане метанол или етанол, се получава съответното съединение с формула XV. Температурата на реакцията може да е от порядъка на около 80° C до около тази на кипене на разтворителя и се предпочита да е около температурата на кипене на разтворителя.

Съединението с формула XV, получено в предишния етап, след това се алкилира и с това се превръща в съответното съединение с формула I чрез въздействие със съединение с формула R^I-L , в

която L означава отцепваща се група, в присъствието на база. Примери на подходящи отцепващи се групи са хлор, бром, йод, мезилат, тозилат и трифлат. Подходящи бази са пиридин, триетиламин, диметиламинопиридин и калиев карбонат. Предпочита се триетиламин. Обикновено, алкилирането се провежда в среда на инертен по отношение на реакцията разтворител като метиленхлорид или диметилформамид, при температура от около 0° С до около 100° С, за предпочитане от около стайна температура до около 60° С.

При всяка от горните реакции, налягането не е от критично значение. Подходящи са налягания от порядъка на около 0.5 атм до 3 атм, но за удобство се предпочита налягането на околната среда (обикновено около една атмосфера). Също така, при реакциите при които предпочитаните температури варират в зависимост от конкретните съединения, не са цитирани предпочитани температури. При такива реакции, предпочитаната температура за дадения реактив може да се определи като се проследява хода на реакцията чрез използване на тънкослойна хроматография.

Съединенията съгласно изобретението могат да се прилагат към даден пациент по различни начини, като например, през устата под формата на капсули или таблетки, парентерално, под формата на стерилни разтвори или суспензии, и в някои случаи, и венозно, под формата на разтвор. Свободните бази на съединенията от изобретението могат да се формулират и прилагат под формата на техни фармацевтично приемливи киселинни присъединителни соли.

Дневната доза на съединенията от изобретението е обикновено от порядъка на около 1 до 300 мг/дневно средно за възрастен човек и може да се приложи наведнаж или разделена на няколко дози.

Когато са формулирани за парентерално приложение като разтвор или суспензия, съединенията от изобретението присъства в концентрация от поне I тегловен процент, и за предпочитане между около 4 - 70 тегловни процента (на база общото тегло на формулировката). Една дозираща единица за парентерално приложение обикновено съдържа между около 5 до 100 мл от едно или повече активни съединения.

Съединенията от настоящето изобретение могат да се прилагат през устата с инертен разредител или с безвреден носител или те могат да се включат в желатинови капсули или да се компримират в таблетки. Такива препарати трябва да съдържат поне 0.5 % от активното вещество или активните вещества, но концентрацията може да варира в зависимост от конкретната форма и може да е от 4 до 70 тегловни процента (на база общото тегло на дозиращата единица). Формулировките за приемана през устата обикновено съдържат между 1.0 мг до 300 мг от активното вещество.

Активността на съединенията от настоящето изобретение като ацетилхолинестеразни инхибитори може да се определи по няколко от стандартните биологични или фармакологични тестова. Един такъв метод за определяне на инхибирането на холинестеразата е описан от Ellman et al., "A New and Rapid Colorimetric Determination of Acetylcholinesterase Activity", *Biochem. Pharm.*, 1, 88, (1961).

Настоящото изобретение е илюстрирано със следващите примери. Трябва обаче да се подразбира, че изобретението не се ограничава до специфичните детайли на тези примери. Точките на топене не са корегирани. Протон ядрено магнитния резонансов спектър (^1H ЯМР) и C^{13} ядрено магнитен резонансов спектър

(C^{13} ЯМР) са измерени за разтвори в деутерохлороформ ($CDCl_3$) и позициите на пиковете са изразени в части на милион (ppm) след тетраметилсилан (TMS). Формата на пиковете са означени както следва: s синглет, d дублет, t триплет, q квартет m мултиплет, b широк.

ПРИМЕР I

I-2-(5-Метил-бензотиенил)/-3-/I-(Фенилметил)-4-пиперидинил/-2-пропен-I-ол

Към разтвор на 5-метил-бензотиофен (356 мг, 2.4 ммол) в 10 мл сух тетраhydroфуран се прибавя n-бутиллитий при -10^0 C и сместа се бърка при стайна температура в продължение на 30 минути. Към реакционната смес се прибавя разтвор на 3-/4-(N-бензилпиперидинил)/пропенал (550 мг, 2.4 ммол) в 5 мл сух тетраhydroфуран при стайна температура. След като се бърка 30 минути, към реакционната смес се прибавя вода и се екстрахира с хлороформ. Органичният слой се суши и се концентрира при което се получават 750 мг (90 %) от желанния продукт.

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.3 - 2.1 (m, 7H), 2.3 - 2.5 (m, 3H), 2.7 - 3.0 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 5.37 (d, 1H), 5.6 - 5.8 (m, 2H), 7.0 - 7.7 (m, 9H) ppm.

Съединенията от заглавията на примери 2 - 4 се получават по аналогичен метод на описания в пример I.

ПРИМЕР 2

I-2-(6-Метил-бензотиенил)/-3-/I-(Фенилметил)-4-пиперидинил/-2-пропен-I-ол

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.3 - 2.0 (m, 7H), 2.4 (s, 3H), 2.8 - 2.95 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 5.35 (d, 1H), 5.6 - 5.8 (m, 2H), 7.0 - 7.6 (m, 9H) ppm.

ПРИМЕР 3

I-/2-(2,5-Диметил-бензотиенил)/-3-/I-(Фенилметил)-4-
пиперидинил/-2-пропен-I-ол

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ 1.35 - 2.0 (m, 7H), 2.3 (s, 3H), 2.5 (s, 3H), 2.8 - 2.9 (m, 2H), 3.5 (s, 2H), 3.7 - 3.8 (m, 1H), 5.5 - 5.9 (m, 3H), 7.0 - 7.8 (m, 8H) ppm.

ПРИМЕР 4

I-(2-Бензотиенил)-3-/I-(Фенилметил)-4-пиперидинил/-2-
пропен-I-ол

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ 1.3 - 2.0 (m, 7H), 2.7 - 2.9 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 5.4 (d, 1H), 5.6 - 5.8 (m, 2H), 7.1 (s, 1H), 7.2 - 7.3 (m, 7H), 7.65 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H) ppm.

ПРИМЕР 5

5-Метил-бензотиен-2-ил-2-/I-(Фенилметил)-4-пиперидинил
кетон

Към разтвор на суров I-/2-(5-метил-бензотиенил)/-3-/I-(Фенилметил)-4-пиперидинил/-2-пропен-I-ол (750 мг, 2.16 ммола) от пример I в 30 мл бензол де прибавя манганов двуокис (1.8 г, 20.7 ммола) и получената суспензия се нагрива на обратен хладник при кипене в продължение на 2 часа. Сместа се охлажда до стайна температура и се филтрува през Целит. Филтратът се концентрира до сухо при което се получават 602 мг сурова кафява полутвърда маса.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ 1.4 - 1.9 (m, 4H), 2.0 (dt, 2H), 2.15 - 2.3 (m, 1H), 2.4 (s, 3H), 2.8 - 3.0 (m, 2H), 3.5 (s, 2H), 6.8 (s, 0.4H), 6.85 (s, 0.6H), 7.0 - 7.18 (m, 1H), 7.2 - 7.9 (m, 9H) ppm.

Съединенията от заглавията на примерите 6 и 7 се получават по метод аналогичен на описания в пример 5.

ПРИМЕР 6

2,5-Диметил-бензотиен-2-ил-2-/ \bar{I} -Фенилметил)-4-пиперидинил/винил кетон

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ 1.5 - 2.0 (m, 4H), 2.1 (dt, 2H), 2.2 - 2.4 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.8 (s, 3H), 2.9 - 3.05 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 6.72 (s, 0.4H), 6.8 (s, 0.6H), 7.06 (d, 0.6H), 7.1 (d, 0.4 H), 7.3 - 7.8 (m, 8H) ppm.

ПРИМЕР 7

Бензотиен-2-ил-2-/ \bar{I} -Фенилметил)-4-пиперидинил/винил кетон

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ 1.4 - 1.9 (m, 4H), 1.95 - 2.1 (dt, 2H), 2.2 - 2.35 (m, 1H), 2.8 - 3.0 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 6.86 (s, 0.4H), 6.9 (s, 0.6H), 7.1 (d, 0.6H), 7.15 (d, 0.4H), 7.2 - 8.0 (m, 10 H) ppm.

ПРИМЕР 8

\bar{I} -(5-Метил-бензо/b/тиен-2-ил)-3-/ \bar{I} -Фенилметил)-4-пиперидинил/ \bar{I} -пропанон

Към разтвор на суров 5-метил-бензотиен-2-ил 2-/ \bar{I} -Фенилметил)-4-пиперидинил/винил кетон от пример 5 (600 мг, 1.6 ммола) в смес от етанол (20 мл) и етилацетат (40 мл) се прибавя платинов окис (PtO_2) (60 мг) и се хидрира при 50 фунта/инч² в продължение на два часа. (Чрез тънкослойна хроматография се доказва че реакцията не е приключила. Прибавят се допълнително още 45 мг PtO_2 и сместа се хидрира още 1 час. Вместа се филтрува през Целит и филтратата се концентрира до сухо и се пречиства чрез хроматографиране като се използва хлороформ до 2 % метанол в хлороформ като елуент за да се получат 232 мг от съединението от заглавието.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ 1.2 - 2.1 (m, 9H), 2.52 (s, 3H), 2.9 - 3.0 (m, 2H), 3.05 (t, 2H), 3.52 (s, 2H), 7.2 - 7.4 (m, 6H), 7.7 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.9 (s, 1H) ppm.

Съединенията от заглавията на примери 9 - II се получават по метод аналогичен на описания в пример 8.

ПРИМЕР 9

I-(6-Метил-бензо/б/тиен-2-ил-3-/I-(фенилметил)-4-пиперидинил/-I-пропанон

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ 1.2 - 2.05 (m, 9H), 2.5 (s, 3H), 2.7 - 2.8 (m, 2H), 3.0 (t, 2H), 3.5 (s, 2H), 7.2 - 7.4 (m, 6H), 7.65 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.9 (s, 1H) ppm.

ПРИМЕР 10

I-(3,5-Диетил-бензо/б/тиен-2-ил)-3-/I-(фенилметил)-4-пиперидинил/-I-пропанон

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ 1.2 - 2.0 (m, 9H), 2.5 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.8 - 3.0 (m, 4H), 3.5 (s, 2H), 7.2 - 7.8 (m, 8H) ppm.

ПРИМЕР II

I-(Бензотиен-2-ил)-3-/I-(фенилметил)-4-пиперидинил/-I-пропанон

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ 1.1 - 2.0 (m, 9H), 2.8 - 2.95 (m, 2H), 3.05 (t, 2H), 3.5 (s, 2H), 7.2 - 7.5 (7H), 7.8 - 7.9 (m, 2H), 7.95 (s, 1H) ppm.

ПРИМЕР 12

Бензофуран-2-ил-2-/I-(фенилметил)-4-пиперидинил/винил кетон

Към разтвор на диизопропиламин (0.5 мл, 3.6 ммола) в 15 мл сух тетраhydroфуран се прибавят 2.5 M н-бутиллитий (1.3 мл,

3.3 ммол) при -78°C . След като се бърка при -78°C в продължение на 20 минути, при -78°C се прибавя разтвор на бензофуран-2-ил метил кетон (0.48 г, 3 ммол) в 3 мл сух тетраhydroфуран и при тази температура се бърка 1.5 часа. Към сместа се прибавя вода и солна луга и се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се суши и се концентрира за да се получат 1.117 г от продукта под формата на масло. Маслото се разтваря в 15 мл метиленхлорид и се прибавя мезилхлорид (0.24 мл, 3 ммол) и триетиламин (0.42 мл, 3 ммол) при стайна температура. Сместа се бърка при стайна температура една нощ, след това се прибавя вода и се екстрахира с метиленхлорид. Органичният слой се суши и се концентрира за да се получат 0.827 г суров продукт, които се пречиства чрез хроматографиране върху колона със силикагел като се използва хлороформ до 5 % метанол в хлороформ за елуент. Получават се 430 мг белезникави кристали.

Т.т. $186 - 188^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.8 - 3.0 (m, 7H), 3.1 - 3.4 (m, 2H), 4.0 (br s, 2H), 6.9 (s, 0.4 H), 6.96 (s, 0.6H), 7.1 (d, 0.6H), 7.15 (d, 0.4H), 7.2 - 7.7 (m, 10H) ppm.

ПРИМЕР 13

Бензофуран-2-ил-3-/1-(фенилметил)-4-пиперидинил-/1-пропанон

Към разтвор на бензофуран-2-ил 2-/1-(фенилметил)-4-пиперидинил/винил кетон (410 мг) в смес от етанол (70 мл) и етилацетат (40 мл) се прибавя платинов окис (80 мг) и се хидрира при 45 фента/инч^2 в продължение на един час. Сместа се филтрува през Целит и филтратата се концентрира до сухо за да се получи белезникава твърда маса която се прекристализира от етилацетат

за да се получат 162 мг бяли кристали.

Т.т. 199 - 200° С

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.4 - 2.2 (m, 7H), 2.4 - 2.6 (m, 2H), 2.97 (t, 2H), 3.3 - 3.5 (m, 2H), 4.1 (AB_q, 2H), 7.1 - 7.7 (m, 10 H) ppm.

ПРИМЕР 14

I-2-(N-Фенилсулфонил-6-метил-индолил/-3-/I-(Фенилметил)-4-пиперидинил/-2-пропен-I-ол

Към разтвор на N-Фенилсулфонил-6-метил индол (1.18 г, 4.34 ммола) в 30 мл сух тетраhydroфуран, охладен до -78° С, се прибавят 3.5 мл (5.2 ммола) 1.5 М литиев диизопропиламид в циклохексан при -78° С. След като се бърка един час при -78° С, при -78° С се прибавя разтвор на 3-/I-(Фенилметил)-4-пиперидинил/-2-пропенал (1.0 г, 4.36 ммола) в 5 мл сух тетраhydroфуран и при тази температура се бърка още 40 минути. Към сместа се прибавя вода и се екстрахира с хлороформ. Органичният слой се суши и се концентрира при което се получават 2.23 г оранжево масло. Маслото се пречиства чрез хроматографиране върху колона със силикагел като за елуент се използва 2% метанол в хлороформ. Получава се 1.0 г от продукта от заглавието като жълто масло.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.4 - 1.8 (m, 4H), 1.9 - 2.1 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.85 - 2.95 (m, 2H), 3.3 (br s, 1H), 3.5 (s, 2H), 5.6 - 5.9 (m, 3H), 6.55 (s, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.2 - 7.9 (m, 12 H) ppm.

ПРИМЕР 15

N-Фенилсулфонил-6-метил-индол-2-ил-2-/I-(Фенилметил)-4-пиперидинил/винил кетон

Към разтвор на I-/2-(N-фенилсулфонил-6-метил-индолил)/-3-/I-(фенилметил)-4-пиперидинил/-2-пропен-I-ол (I.2 г, 2.4 ммола) в 30 мл сух метиленхлорид се прибавя манганов двуокис (MnO_2) (I.0 г, II.5 ммола). Сместа се бърка 4 часа при кипене, охлажда се до стайна температура и се филтрува през Целит. Филтратът се концентрира за да се получи жълто масло което се пречиства чрез хроматографиране върху колона със силикагел като за елуент се използва хлороформ до 2% метанол в хлороформ. Получават се 740 мг (62 % от теоретичния добив) от съединението от заглавието като жълто масло.

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.4 - 1.8 (m, 4H), 1.9 - 2.1 (m, 2H), 2.15 - 2.3 (m, 1H), 2.5 (s, 3H), 2.85 - 3.0 (m, 2H), 3.5 (s, 2H), 6.55 (s, 0.45 H), 6.65 (s, 0.55 H), 6.9 (d, 0.55H), 6.98 (d, 0.45H), 7.0 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.25 - 7.55 (m, 9H), 7.9 - 9.1 (m, 3H) ppm.

ПРИМЕР 16

I-(I-Фенилсулфонил-6-метил-индол-2-ил)-3-/I-(фенилметил)-4-пиперидинил/-I-пропанон

Към разтвор на N-фенилсулфонил-6-метил-индол-2-ил-2-/I-(фенилметил)-4-пиперидинил/винил кетон (360 мг, 7.2 ммола) в смес от тетраhydroфуран/етанол (25 мл/25 мл) се прибавя платинов окис (PtO_2) (40 мг) и се хидрира при 45 фунта/инч² в продължение на 75 минути. Сместа се филтрува през Целит. Филтратът се концентрира до сухо за да се получи тъмно масло което се пречиства чрез хроматографиране върху колона със силикагел като се използва хлороформ за елуент. Получават се 200 мг от продукта от заглавието като жълто масло.

1H NMR ($CDCl_3$) δ 1.2 - 1.75 (m, 7H), 1.8 - 2.0 (m, 2H), 2.5 (s, 3H), 2.8 - 3.0 (m, 4H), 3.5 (s, 2H), 7.0 (s, 1H), 7.1

(d, 1H), 7.2 - 8.0 (m, 12 H) ppm.

ПРИМЕР 17

I-(6-Метил-индол-2-ил)-3-/I-(Фенилметил)-4-пиперидинил/-
I-пропанон

Към суспензия на N-Фенилсулфонил-6-метил-индол-2-ил-2-
/I-(Фенилметил)-4-пиперидинил/етил кетон (150 мг) в 20 мл ме-
танол се прибавят 1.5 мл 2 N натриев хидроксид (NaOH), кипи
се на обратен хладник и се бърка при тази температура в про-
дължение на 70 минути. Към сместа се прибавя вода и се екстра-
хира с хлороформ. Органичният слой се суши и концентрира за да
се получат 100 мг от съединението от заглавието като кафяво
масло.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 1.2 - 1.8 (m, 7H), 1.8 - 2.0 (m, 2H),
2.42 (s, 3H), 2.8 - 3.0 (m, 4H), 3.5 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.1
(s, 1H), 7.2 - 7.35 (m, 6H), 7.55 (d, 1H) ppm.

ПРИМЕР 18

I-(2-Бензотиазолил)-3-/I-(Фенилметил)-4-пиперидинил/-
2-пропен-1-ол

Към разтвор на бензотиазол (0.243 г, 1.8 ммола) в 5 мл
сух тетраhydroфуран се прибавят 1.5 M литиев диизопропиламид
в циклохексан (1.45 мл) при -78°C и се бърка при тази темпе-
ратура 15 минути. Прибавя се разтвор на 3-/I-(Фенилметил)-4-
пиперидинил/пропенал (452 мг, 1.92 ммола) в 3 мл сух тетраhid-
рофуран при -78°C и при тази температура се бърка 30 минути.
Към сместа се добавя вода и се екстрахира с хлороформ. Органич-
ният слой се суши и се концентрира при което се добива гъсто
жълто масло с количествен добив.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 1.6 - 2.15 (m, 7H), 2.85 - 3.0 (m, 2H),
3.5 (s, 2H), 5.5 (d, 1H), 5.7 - 6.1 (m, 2H), 7.2 - 7.6 (m, 7H),

7.9 (d, 1H), 8.0 (d, 1H) ppm.

ПРИМЕР 19

2-Бензотиазолил-2-/1-(Фенилметил)-4-пиперидинил/-винил
кетон

Към разтвор на 1-(2-бензотиазолил)-3-/1-(Фенилметил)-4-пиперидинил/-2-пропен-1-ол (654 мг, 1.8 ммола) в 25 мл метилен-хлорид се прибавя манганов двуокис (0.782 г, 9 ммола) и се нагрява при кипене. След 3 часа сместа се филтрува през Целит и филтратата се концентрира за да се получат 0.655 мг тъмно масло. Маслото се пречиства чрез хроматографиране върху колона със силикагел като се използва 2%-ен метанол в хлороформ за елуент. Добиват се 0.487 г кехлибарено масло което се втвърдява при престояване една нощ.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.5 - 1.9 (m, 4H), 2.0 - 2.15 (m, 2H), 2.3 - 2.5 (m, 1H), 3.5 (s, 2H), 7.2 - 7.6 (m, 9H), 8.0 (dd, 1H), 8.2 (dd, 1H) ppm.

ПРИМЕР 20

1-(Бензотиазол-2-ил)-3-/1-(Фенилметил)-4-пиперидинил/-
1-пропанон

Към разтвор на 2-бензотиазолил 2-/1-(Фенилметил)-4-пиперидинил/винил кетон (146 мг, 0.4 ммола) в смес от етилацетат/етанол (10 мл/10 мл) се прибавя платинов двуокис (20 мг) и се пидрира при 50 фунта/инч² в продължение на 3 часа. Сместа се филтрува през Целит и филтратата се концентрира до сухо за да се получат 0.154 г тъмно масло. Маслото се пречиства чрез колонно хроматографиране върху силикагел като се използва хлороформ за елуент при което се получават 37 мг от съединението от заглавието под формата на кафяво масло.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 1.2 - 1.4 (m, 3H), 1.7 - 1.85 (m, 4H), 1.85 - 2.1 (m, 2H), 2.8 - 3.0 (m, 2H), 3.3 (dd, 2H), 3.5 (s, 2H), 7.2 - 7.4 (m, 5H), 7.45 - 7.65 (m, 2H), 7.95 (dd, 1H), 8.2 (dd, 1H) ppm.

ПРИМЕР 21

N-Фенилсулфонил-5-нитроиндол

Разтвор на 5-нитроиндол (1.62 г, 10 ммол) в 30 мл диметилформамид се третира с 60 %-ен натриев хидрид (0.44 г, 11 ммол) при стайна температура. След 3 минути се прибавя бензолсулфонил хлорид (1.766 г, 10 ммол). Сместа се бърка при стайна температура една нощ и към нея се прибавя вода. Образованата утайка се отфилтрува при което се получава жълта твърда маса, която се изсушава под вакуум за да се получат 2.7 г (89 %) от съединението от заглавието.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 6.82 (d, 1H), 7.45 - 7.55 (m, 2H), 7.6 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.9 (m, 2H), 8.1 (d, 1H), 8.2 (dd, 1H), 8.5 (d, 1H) ppm.

ПРИМЕР 22

N-Фенилсулфонил-5-нитроиндол-2-ил-2-/(Фенилметил)-4-пиперидинил/винил кетон

Към разтвор на N-фенилсулфонил-5-нитроиндол (646 мг, 2.14 ммол) в 10 мл сух тетраhydroфуран се прибавя литиев диизопропиламид (1.5 M в циклохексан) (1.7 мл, 2.6 ммол) при -78°C . След един час при -78°C при -78°C се прибавя разтвор на 3/4-(N-фенилметилпиперидинил)/пропенал (490 мг, 2.14 ммол) в 2 мл сух тетраhydroфуран. След 40 минути при -78°C към сместа се прибавя вода и се екстрахира с метиленхлорид. Органичният слой се суши и се концентрира при което се добиват 1.149 жълто

масло. Маслото се разтваря в 30 мл бензол, прибавя се манганов двуокис (1.86 г, 21.4 ммола) се нагрива при кипене 4 часа. Прибавят се допълнително още 900 мг манганов двуокис и сместа се нагрива при кипене една нощ. Сместа се филтрува през Целит и филтрата се концентрира за да се получи кафяво масло което се пречиства чрез конна хроматография върху силикагел като за елуент се използва хлороформ. Съединението от заглавието се получава като кафяво масло.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ 1.45 - 1.95 (m, 4H), 1.95 - 2.1 (m, 2H), 2.15 - 2.4 (m, 1H), 2.9 - 3.05 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 6.55 (s, 0.5H), 6.62 (s, 0.5H), 6.98 (d, 0.5H), 7.05 (d, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.2 - 7.4 (m, 4H), 7.5 - 7.7 (m, 4H), 8.05 - 8.15 (m, 2H), 8.2 - 8.4 (m, 2H), 8.5 (d, 1H) ppm.

ПРИМЕР 23

N-Фенилсулфонил-5-нитроиндол-2-ил-2-/I-(Фенилметил)-4-пиперидинил/етил кетон

Към разтвор на N-Фенилсулфонил-5-нитроиндол-2-ил 2-/I-(Фенилметил)-4-пиперидинил/винил кетон (187 мг, 0.35 ммола) в смес от етилацетат/етанол (20 мл/8 мл) се прибавя платинов двуокис (50 мг) и се хидрира при 40 фунта/инч² в продължение на 1.5 часа. Сместа се филтрува през Целит и филтрата се концентрира за да се добият 177 мг (100 %) кафяво масло.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ 1.1 - 2.0 (m, 9H), 2.75 - 2.9 (m, 2H), 2.92 (t, 2H), 3.42 (s, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.8 (s, 1H), 7.1 - 7.5 (m, 8H), 7.7 - 7.9 (m, 3H) ppm.

ПРИМЕР 24

5-нитроиндол-2-ил 2-/I-(Фенилметил)-4-пиперидинил/етил кетон

Разтвор на N-фенилсулфонил-5-нитроиндол-2-ил 2-/1-(фенилметил)-4-пиперидинил/етил кетон (160 мг, 0.32 ммола) в 3 мл метанол и 2 мл 2 N натриев хидроокис се нагрива при кипене в продължение на два часа. Сместа се концентрира до сухо и остатъка се разрежда със солна луга и се екстрахира с хлороформ. Органичният слой се суши и концентрира до сухо за да даде 144 мг кафява твърда маса която се пречиства чрез коланна хроматография върху силикагел. Добиват се 31 мг от съединението от заглавието като кафява твърда маса.

^1NMR (CDCl_3): δ 1.1 - 2.0 (m, 9H), 2.8 - 3.0 (m, 4H), 3.5 (s, 2H), 6.76 (dd, 1H), 6.9 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.1 - 7.3 (m, 6H) ppm.

ПРИМЕР 25

1-(1-Етил-2-метил-1H-бензимидазол-5-ил)-3-(1-Фенилметил)-4-пиперидинил/-2-пропен-1-он

Смес от 0.1 г (0.5 мм) 1-етил-2-метилбензимидазол-5-ил метил кетон и 0.1 г (0.5 мм) 4-формил-N-бензилпиперидин в 10 мл тетраhydroфуран се охлажда до -78°C в атмосфера на азот. Към тази смес на капки се прибавят 0.5 мл (0.5 мм) 1 M разтвор на литиев бис(триметилсилил)амид в тетраhydroфуран. Реакционната смес се бърка при -78°C един час, след това се затопля до стайна температура. Към сместа се прибавят 10 мл вода и рН се наглася на 2.0 с помощта на 1 N хлороводородна киселина. Сместа се екстрахира с 15 мл етилацетат. рН на водния слой след това се наглася на 3.0, на 4.0, на 5.0, на 6.5 и на 8.5 с 1 N натриева основа, като всеки път се екстрахира с по 15 мл етилацетат. Етилацетатните екстракти при рН = 5.0 и 6.5 се събират, сушат се над натриев сулфат и се изпаряват за да

се получат 50 мг (26 %) от съединението от заглавието като масло.

Тънкослойна хроматография (10:1 $\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}$), $R_f = 0.58$.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.22 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.30 (m, 4H), 6.90 (m, 3H), 4.14 (q, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.4 - 2.1 (m, 5H), 1.40 (t, 3H).

ПРИМЕР 26

1-(1-Етил-2-метил-1H-бензимидазол-5-ил)-3-/(Фенилметил)
4-пиперидинил/-1-пропанон хидрохлорид

Към разтвор на съединението от заглавието на пример 25 0.14 г (0.36 мм) в 20 мл етанол се прибавят 10 мг платинов дву-окис и сместа се хидрира при 50 фунта/инч² в продължение на 1 час. Реакционната смес се отфилтрува и етанола, използван като разтворител, се изпарява. Остатъкът се суспендира в 50 мл 1:1 смес от етилацетат : вода и рН се наглася на 8.5 с 1 N натриева основа. Етилацетатният слой се суши (над натриев сулфат) и се изпарява за да се добие 0.1 г (72 %) от свободната база на съединението от заглавието под формата на масло.

Тънкослойна хроматография: (10:1 хлороформ:метанол),

$R_f = 0.64$

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.26 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.28 (m, 6H), 4.18 (q, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.4 - 2.0 (m, 9H), 1.30 (t, 3H).

Маслото се разтваря в етилацетат и към този разтвор на капки се прибавя разтвор на хлороводород в етер. Получената утайка се филтрува и се стрива с хексан за да се получат 0.105 г от съединението нито хигроскопична бяла маса.

Т.т. 165 - 167°C.

Масс спектър: 389.2 (p), 298.0 (p-9I), 172.0 (p-2I7), 90.9 (p-298, базов пик).

ПРИМЕР 27

I-(2-Метил-6-бензотиазолил)-3-/I-(Фенилметил)-4-пиперидинил/-2-пропен-I-он

Смес от 0.191 г (0.001 M) 2-метил-6-бензотиазолил метил кетон (получен както е описано от S.S.Sawhney, J. Singh и O.P. Bansal, J. Ind. Chem. Soc., 12, 561 (1975))

и 0.203 г (0.001 M) 4-Формил-N-бензил пиперидин в 5 мл тетра-хидрофуран се охлажда до -78°C в атмосфера на азот. Към този разтвор се прибавят на капки 0.73 мл (0.0011 M) литиев диизо-пропиламид (1.5 M разтвор в тетрахидрофуран). Реакционната смес се бърка при -78°C още един час и се затопля до 0°C . Към реакционната смес се прибавят 5 мл вода и се екстрахира с етилацетат. Етилацетатните екстракти се сушат над натриев сулфат и се изпаряват за да се получат 0.4 г кафява смола. Този остатък се хроматографира върху 30 г силикагел като за елуент се използва смес от 98 : 2 метиленхлорид : метанол. Събират се подходящи фракции за да се получат 0.122 г (32 %) от съединението от заглавието като аморфна маса.

Тънкослойна хроматография (10:1 метиленхлорид : метанол)

$$R_f = 0.63.$$

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.42 (s, 1H), 7.9 (m, 2H), 7.35 - 7.5 (m, 5H), 6.8 - 7.1 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.8 (s, 3H), 1.4 - 2.5 (m, 7H).

Масспектър: 376.1600. Изчислено за $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$: ± 2.6 ppm.

ПРИМЕР 28

I-(2-Метил-6-бензотиазолил)-3-/I-(Фенилметил)-4-пиперидинил/-I-пропанон хидрохлорид

0.120 г (0.319 ммола) от свободната база от съединението от заглавието на пример 27 се разтварят в 50 мл етанол. Към този разтвор се прибавят 50 мг платинов двуокис и сместа се хидрира при 50 фунта/инч² в продължение на един час. Сместа се филтрува и етанола се изпарява за да се получат 0.112 г (100 %) от съединението от заглавието (като свободна база) под формата на аморфна маса.

Тънкослойна хроматография (10:1 метиленхлорид : метанол)

$$R_f = 0.5.$$

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.45 (s, 1H), 8.02 (dd, 2H), 7.25 (m, 5H), 3.5 (s, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.4 - 2.0 (m, 9H).

Масспектър: 378 (p), 287 (p-91), 172 (p-206), 91 (p-287, базов пик).

Този остатък се разтваря в 15 мл етилацетат към който се прибавя хлороводород, разтворен в етилацетат. Получената утайка се филтрува и се суши под вакуум за да се получат 92 мг (70 %) от съединението от заглавието.

Т.т. 110 - 112^o C.

ПРИМЕР 29

N-Ацетил-4-аминоацетофенон

Смес от 5.0 г (0.37 M) 4-аминоацетофенон, 3.8 мл (0.04 M) оцетен анхидрид и 5.5 мл (0.04 M) триетиламин се разтварят в 50 мл метиленхлорид и се бъркат при стайна температура 18 часа. От разтвора се отделя бяла утайка, която се отделя чрез филтруване. Утайката се промива с вода и се суши на въздуха

за да се получат 3.32 г (49 %) N-ацетил-4-аминоацетофенон.

Тънкослойна хроматография (1 : 1 хлороформ : етилацетат)

$$R_f = 0.61.$$

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.58 (br s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

ПРИМЕР 30

N-Бензоил-4-аминоацетофенон

Смес от 5.0 г (0.37 M) 4-аминоацетофенол, 4.7 мл (0.04 M) бензоил хлорид и 5.5 мл (0.04 M) триетиламин се разтварят в 50 мл метиленхлорид и се бъркат при стайна температура 18 часа. Получената утайка се отфилтрува и се промива с вода. Остатъкът се разтваря в хлороформ и се суши над натриев сулфат. След изпаряване на хлороформа се получават 4.2 г (47 %) N-бензоил-4-аминоацетофенон.

Т.т. 206 - 208⁰ С.

$^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO}$) δ 9.58 (br s, 1H), 7.80 (m, 6H), 7.34 (m, 3H), 2.44 (s, 3H).

ПРИМЕР 31

N-Ацетил-3-нитро-4-аминоацетофенон

Към 10 мл димяща азотна киселина охладена до 0⁰С се прибавя на порции 1.0 г (5.6 mM) N-ацетил-4-аминоацетофенон. Температурата се поддържа под 5⁰С за да се избегне излишно нитриране на бензоловия пръстен. Разтворът се бърка 15 минути при 0⁰С и след това внимателно се излива върху лед. Отделя се жълта утайка която се отфилтрува при което се получават 0.42 г (34 %) от съединението от заглавието.

Тънкослойна хроматография (2 : 1 хлороформ : етилацетат)

$$R_f = 0.78.$$

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.9 (d, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.16 (s, 1H),

2.64 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).

ПРИМЕР 32

N-Бензоил-3-нитро-4-аминоацетофенон

Към 10 мл димяща азотна киселина, охладена до -5°C , се прибавят на порции 2.5 г (0.01 M) N-бензоил-4-аминоацетофенон. Температурата се поддържа под 0°C . Реакционната смес се бърка 10 минути и получения разтвор се излива върху лед. Получава се жълта утайка, която се отделя чрез филтруване. Утайката се разтваря в хлороформ и се хроматографира върху силикагел като за елуент се използва хлороформ. Събират се подходящите фракции и се изпаряват при което се получава 1.0 г (35 %) от съединението от заглавието като жълта твърда маса.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$: δ 9.12 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.6 (m, 3H), 2.66 (s, 3H).

ПРИМЕР 33

3-/1-(1-Фенилметил)-4-пиперидинил/-1-(3-нитро-4-ацетамидо-фенил)-2-пропен-1-он

Разтвор на 2.6 г (11.7 ммола) N-ацетил-3-нитро-4-аминоацетофенон в 25 мл тетраhydroфуран се охлажда до -60°C в атмосфера на азот. Към разтвора се прибавят 4.7 мл (11.7 ммола) N-бутиллитий (2.5 M в хексан), като температурата се поддържа под -60°C . Реакционната смес се бърка 15 минути. На капки се прибавя разтвор на 4-формил-N-бензилпиперидин, разтворен в 5 мл тетраhydroфуран, като температурата се поддържа под -55°C . Реакционната смес се бърка един час и след това се затопля до стайна температура. При стайна температура към сместа се прибавя вода 10 мл и се екстрахира с етилацетат. Етилацетатните екстракти се събират, сушат се над натриев сулфат

и се изпаряват за да се получи тъмно масло. Това масло се хроматографира върху силикагел като за елуент се използва 5:1 хлороформ : етилацетат. Събират се подходящите фракции при което се получават 1.2 г (25 %) от съединението от заглавието като масло, което бавно изкристилизира.

Тънкослойна хроматография (10:1) хлороформ : метанол)

$$R_f = 0.45.$$

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.90 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.30 (m, 5H), 3.53 (s, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.5 - 2-15 (m, 5H).

ПРИМЕР 34

3-/I-(Фенилметил)-4-пиперидинил/-I-(3-нитро-4-бензоил-амидофенил)-2-пропен-I-он

Разтвор на 0.80 г (2.90 ммoла) от съединението от заглавието на пример 32 в 30 мл безводен тетраhydroфуран се охлажда до -70°C в атмосфера на азот. Към разтвора се прибавя на капки 1.2 мл (2.9 ммoла) N -бутиллитий (2.5 М разтвор в хексан) при което се оцветява разтвора тъмно. Разтворът се бърка при -70° в продължение на 10 минути. Към тази смес се прибавя на капки разтвор на 0.6 г (2.9 ммoла) 4-формил- N -бензилпиперидин в 10 мл тетраhydroфуран. Реакционната смес бавно се затопля до стайна температура и се бърка 18 часа. Към реакционната смес се прибавят 25 мл вода и се екстрахира с етилацетат. Етилацетатните екстракти се сушат над натриев сулфат и се изпаряват. Остатъкът се хроматографира върху силикагел като за елуент се използва 1:1 хлороформ : етилацетат. Подходящите фракции се събират за да се получат 0.45 г (34 %) от съединението от заглавието като аморфна твърда маса.

Тънкослойна хроматография (10 : 1 хлороформ : метанол),

Rf = 0.67.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 9.14 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.55 (m, 3H), 7.32 (m, 5H), 7.10 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 3.54 (s, 1H), 2.95 (m, 2H), 1.4 - 2.3 (m, 7H).

ПРИМЕР 35

I-(3-Амино-4-ацетамидофенил)-3-/(I-фенилметил)-4-пиперидинил/-I-пропанон

Към разтвор на 0.9 г (2.2 ммол) от съединението от заглавието на пример 33 в 50 мл етанол се прибавят 20 мг платинов двуокис и сместа се хидрира при 50 фунта/инч² в продължение на един час. Сместа се филтрува и етанола се изпарява за да се получат 0.9 г (100 %) от съединението от заглавието под формата на масло.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.6 (s, 1H), 7.2 - 7.5 (m, 7H), 3.5 (s, 2H), 2.85 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.2 - 2.0 (m, 9H).

Масспектър: 379.2 (p), 202.3 (p-176.9), 172.3 (p-206.9), 91.0 (p-288.3, базов пик).

ПРИМЕР 36

I-(2-Метил-1H-бензимидазол-5-ил)-3-/(фенилметил)-4-пиперидинил/-I-пропанол хидрохлорид

Разтвор на 0.6 г (1.6 ммол) от свободната база на съединението от заглавието на пример 35 в 10 мл оцетна киселина се загрява на парна баня (80 - 90⁰ C) в продължение на един час. Оцетната киселина се изпарява и остатъка се разтваря в 25 мл етилацетат. Към него се прибавят 25 мл вода и рН се наглася на 3.0. Етилацетатният слой се отделя от водния слой и водния слой след това се наглася на рН = 5.0, 6.0 и 9.0, като всеки

път се екстрахира с етилацетат. Етилацетатните екстракти при pH = 9.0 се сушат върху натриев сулфат и се изпаряват като се получават 0.4 г (69 %) от свободната база на съединението от заглавието.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ 8.08 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.25 (m, 6H), 3.47 (s, 2H), 2.8 - 3.0 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 1.90 (t, 2H), 1.64 (m, 4H), 1.25 (m, 3H).

Тънкослойна хроматография (10:1:0.1) хлороформ : метанол : амоняк , Rf (свободна база) = 0.50.

Аморфната твърда маса се разтваря в етилацетат и към разтвора се прибавя етерен разтвор на хлороводород. Получената утайка се отфилтрува и се суши за да се добият 0.26 г (62 %) от съединението от заглавието като жълтеникавокафява твърда маса.

Масспектър: 361.3 (p), 270.2 (p-91.1), 172.3 (p-189), 91.1 (0-270.2, базов пик).

ПРИМЕР 37

I-(3-Амино-4-бензоиламидофенил)-3-/(I-фенилметил)-4-пиперидинил/-I-I-пропанон

Към разтвор на 0.45 г (1.0 мм) от съединението от заглавието на пример 34 в 50 мл етанол се прибавят 25 мг платинов двуокис и сместа се хидрира при 50 фунта/инч² в продължение на един час. Филтрува се за да се отстрани катализатора и етанола се изпарява при което се добива съединението от заглавието като аморфна твърда маса.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ 8.15 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.2 - 7.7 (m, 10H), 3.88 (br s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.90 (m, 4H), 1.2 - 2.0 (m, 9H).

Този продукт се използва в пример 38 без да се пречиства

допълнително.

ПРИМЕР 38

I-(Фенил-1Н-бензимидазол-5-ил)-3-(I-Фенилметил)-4-пиперидинил/-I-пропанон хидрохлорид

Съединението от заглавието на пример 37 се разтваря в смес от 50 : 50 етанол и оцетна киселина и се нагрява при 75⁰ С в продължение на 3 часа. Реакционната смес се охлажда до стайна температура и се разрежда с вода. рН на сместа се наглася на 9.5 и сместа се екстрахира с етилацетат. Етилацетатните екстракти се сушат над натриев сулфат и се изпаряват при което се получават 0.19 г (45 %) от свободната база на съединението от заглавието.

Тънкослойна хроматография (10 : 1 : 0.1 хлороформ:метанол : амоняк), R_f = 0.40.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.14 (d, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.2 - 7.6 (m, 11H), 3.58 (s, 2H), 2.92 (m, 4H), 1.2 - 2.1 (m, 9H).

Остатъкът се разтваря в етилацетат и към този разтвор на капки се прибавя етерен разтвор на хлороводород. Получената утайка се отфилтрува и се суши при което се добива съединението от заглавието като кафявожълта твърда маса.

Т.т. над 300⁰ С

Масспектър: 424.2 (p + 1).

ПРИМЕР 39

I-(2-Метил-6-бензтиазолил)-3-(4-пиперидинил)-I-пропанон

Смес от 0.90 г (2.38 ммола) I-(2-метил-6-бензтиазолил)-3-/I-(Фенилметил)-4-пиперидинил/-I-пропанон (пример 27) и 0.33 мл (3.1 ммола) I-хлоретил хлорформиат се кипят в 10 мл 1,2-дихлоретан в продължение на 2 часа. Полученият кафяв раз-

твор се охлажда до стайна температура и се разрежда с 15 мл вода. Тази смес се екстрахира двукратно с по 20 мл етилацетат. Етилацетатните екстракти се събират, сушат се над натриев сулфат и се изпаряват при което се добива 1.0 г (100 %) I-(2-метил-6-бензотиазолил)-3-(I-хлоретилформил)-4-пиперидинил/I-пропанон под формата на масло.

Тънкослойна хроматография (10:1 метиленхлорид : метанол)

$$R_f = 0.86.$$

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.4 (s, 1H), 7.9 (m, 2H), 6.55 (q, 1H), 2.65 - 3.2 (m, 4H), 2.77 (s, 3H), 1.83 (d, 3H), 1.4 - 1.95 (m, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , ppm) 198.1, 171.3, 155.8, 137.4, 135.8, 133.4, 125.9, 122.1, 122.0, 83.3, 44.2 (2), 35.7, 35.3, 32.0, 30.4 (2), 25.4, 20.3.

Метанолов разтвор на горното масло (5 мл) 0.9 г (2.28 ммол) се кипи на обратен хладник един час. След охлаждане се образува жълта утайка. Тази утайка се разтваря в 4 N солна киселина и разтворът се екстрахира с етер. Хлороводородният разтвор се нагласява на pH 9 с натриев карбонат и се екстрахира с етилацетат. Етилацетатните екстракти се сушат над натриев сулфат и се изпаряват при което се добиват 0.250 г (38 %) от съединението от заглавието като аморфна жълта твърда маса.

Тънкослойна хроматография (10:1 метиленхлорид : метанол)

$$R_f = 0.01.$$

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.5 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 2.85 (s, 1H), 2.6 (m, 2H), 1.1 - 1.8 (m, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , ppm) 198.1, 156.3, 136.0 (2), 132.0, 125.9, 122.3, 122.1, 46.4 (2), 35.8, 35.7, 33.0, 31.4 (2), 20.5.

ПРИМЕР 40

I-(2-метил-6-бензотиазолил)-3-/I-(2-метил-4-тиазолил)-

метил/-4-пиперидинил/-I-пропанон хидрохлорид

Смес от 250 мг (0.87 ммол) от съединението от заглавието на пример 39, 0.160 мг (0.87 ммол) 2-метил-4-хлорметил тиазол и 0.36 мл (2.60 ммол) триетиламин се кипи в 5 мл метиленхлорид в продължение на 12 часа. Реакционната смес се охлажда до стайна температура и се разрежда с 10 мл вода. Сместа се екстрахира с етилацетат и етилацетатните екстракти се събират, сушат се над натриев сулфат и се изпаряват за да се получат 0.27 г жълт гумообразен продукт. Този продукт се хроматографира върху 10 г силикагел като за елуент се използва 98 : 2 хлороформ:метанол. Събират се подходящите фракции и се изпаряват при което се добиват 100 мг (29 %) от съединението от заглавието като жълта аморфна твърда маса.

Тънкослойна хроматография (10 : 1) метиленхлорид : метанол

$$R_f = 0.21.$$

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.50 (s, 1H), 7.9 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.0 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.0 (t, 2H), 1.7 (m, 4H), 1.35 (m, 3H).

Масспектър: 399.2 (p), 287.2 (p-112, базов пик), 223.1 (p-176.1), 193.1 (p-206.1), 176.0 (p-223), 112.0 (p-287), 71.0 (p-328).

Този продукт се разтваря в етилацетат и към него се прибавя етерен разтвор на хлороводороден газ. Получената утайка се отфильтрува и се прекристализира от метиленхлорид/етер за да се добият 92 мг от съединението от заглавието.

Т.т. 184 - 186° C

ПРИМЕР 41

I-(5-Амино-индол-2-ил)-3-/I-(Фенилметил)-4-пиперидинил/-

I-пропанон

Разтвор на I-(I-фенилсулфонил-5-амино-индол-2-ил)-3-(N-фенилметилпиперидин-4-ил)-I-пропанон (160 мг, 0.32 ммoла) в 3 мл метанол и 2 мл 2 N разтвор на натриева основа се нагряват при кипене за 2 часа. Сместа се концентрира до сухо и остатъка се разрежда със солна луга и се екстрахира с хлороформ. Органичният слой се суши и се концентрира до сухо за да се добият 144 мг кафява твърда маса която се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел за да се получат 31 мг от съединението от заглавието като кафява твърда маса.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ 1.1 - 2.0 (m, 9H), 2.8 - 3.0 (m, 4H), 3.5 (s, 2H), 6.76 (dd, 1H), 6.9 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.1 - 7.3 (m, 6H) ppm.

ПРИМЕР 42

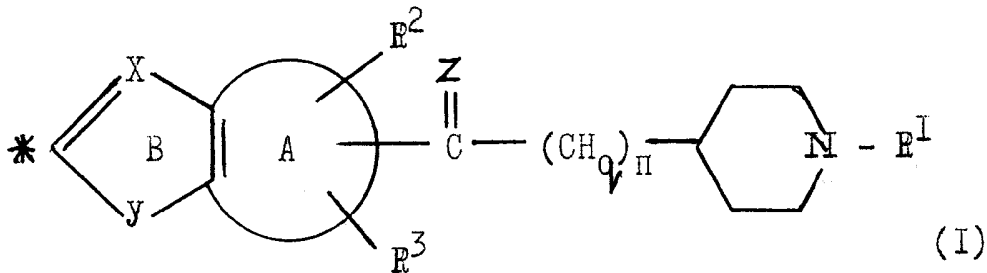
I-(5-N-ацетиламино-индол-2-ил)-3-/I-(фенилметил)-4-пиперидинил/-I-пропанон

Към разтвор на I-(5-амино-индол-2-ил)-3-/I-(фенилметил)-4-пиперидинил/-I-пропанон (18 мг, 0.05 ммoла) в 0.5 мл метиленхлорид се прибавя разтвор на триетиламин (6 мг, 0.06 ммoла) в 0.5 мл метиленхлорид и разтвор на ацетилхлорид (4.7 мг, 0.06 ммoла) в 0.5 мл метиленхлорид при стайна температура. Сместа се бърка при стайна температура 4 часа. Към нея се прибавя вода и се екстрахира с метиленхлорид. Органичният слой се суши и се концентрира при което се получават 11 мг от съединението от заглавието.

$^1\text{H NMR (CDCl}_3)$ δ 1.2 - 2.1 (m, 9H), 2.2 (s, 3H), 2.8 - 3.0 (m, 4H), 3.5 (s, 2H), 7.0 - 7.65 (m, 9H), 8.0 (s, 1H), 9.35 (s, 1H) ppm.

Патентни претенции

I. Съединение с формула:



в която един от заместителите R^2 , R^3 и страничната верига съдържаща $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \mid \\ \text{Z} \end{array}$ могат евентуално да са свързани с въглеродния атом

означен със звездичка в пръстена B, вместо към член от пръстена A;

пръстенът A може да бъде бензол, тиено, пиридо, пирази-
но, пиримидо, фурано, селено, пироло, тиазоло или имидазолов;

R^1 означава фенил, фенил- C_{1-8} алкил, цинамил или хетеро-
арилметил, където хетероарилната част на хетероарилметила може
да бъде имидазол, тиазол, тиен, пиридо или изоксазол и където
фенила и хетероарилната част могат евентуално да са заместени
с един или два заместителя, които независимо един от друг мо-
гат да бъдат C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси или халоген;

R^2 и R^3 независимо един от друг могат да бъдат водород,
 C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкил, евентуално заместен с един до три
флуорни атома, бензилокси, хидрокси, фенил, бензил, халоген,
нитро, циано, $COOR^4$, $CONHR^4$, NR^4R^5 , NR^4COR^5 или SO_pCH_2 -
фенил, където p означава 0, 1 или 2;

или R^2 и R^3 са прикрепени към съседни въглеродни атоми и

образуват заедно с въглеродните атоми към които са свързани, пет-или шестчленен пръстен в който всеки атом от пръстена е въглерод, азот или кислород (например метилендиокси, етилендиокси или лактамов пръстен);

E^4 и E^5 са независимо един от друг водород или C_{1-6} алкил или E^4 и E^5 , когато са част от NE^4E^5 , заедно с азота към който са свързани, образуват пръстен съдържащ четири или осем члена, при което един от атомите на пръстена е азот, а другите са въглерод, кислород или азот, или E^4 и E^5 , когато са част от NE^4COE^5 , евентуално заедно с азота или въглерода към който са свързани, образуват четири до осемчленен лактамов пръстен;

X означава азот или CH;

Y означава кислород, сяра или NE^6 ;

E^6 означава водород, C_{1-6} алкил, COC_{1-6} алкил или SO_2 -фенил, в която фениловата част на SO_2 -фенила може да е заместена с един до пет заместителя, независимо един от друг представляващи C_{1-4} алкил;

p означава цяло число от 1 до 4;

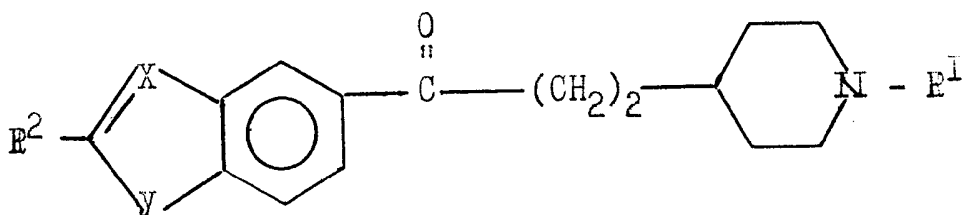
всяки q е независимо един от друг 1 или 2 и

z означава сяра или кислород;

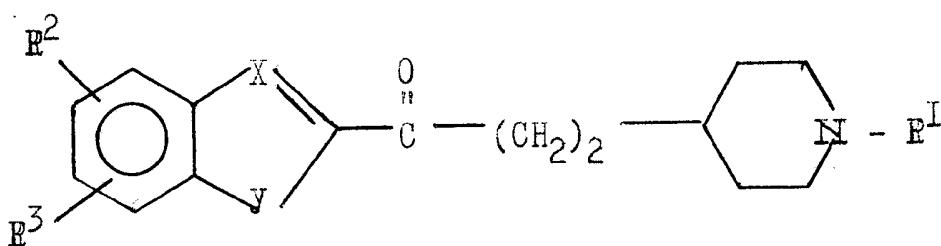
при условие че всяка CH_q група, в която q е 1, трябва да е прикрепена към една и само към една друга CH_q група в която q представлява 1;

или фармацевтично приемлива сол на такова съединение.

2. Съединение съгласно претенция 1, притежаващо формулата:



ИЛИ



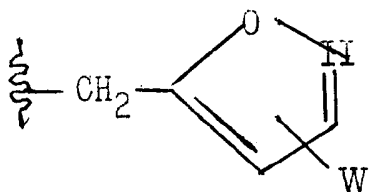
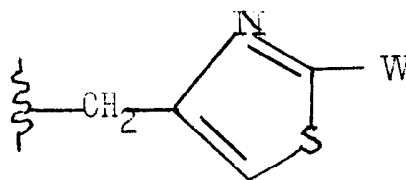
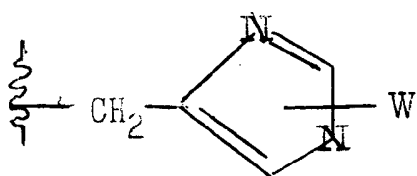
в които X означава CH, CCH₃ или N

Y означава NH, NCH₃, NCH₂CH₃, S, O или NSO₂C₆H₅;

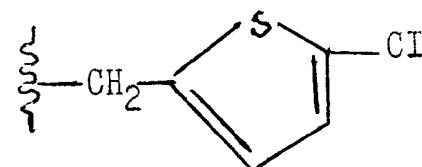
R² и R³ са независимо един от друг C₁₋₄ алкил, хлор, флуор, метокси, амино и -NHCS(=O)CH₃; или R² и R³, заедно с въгле-

родните атоми към които са свързани, образуват γ -лактамов пръстен;

R^I означава бензил, метоксибензил, флуорбензил или група с формула



ИЛИ



в която W означава водород, C_{I-6} алкил, фенил или бензил.

3. Съединение съгласно претенция 2, при което X означава CH, CCH₃ или N; Y означава NH, NCH₃, сяра или кислород; R² и R³ са независимо един от друг C_{I-4} алкил, хлор, флуор, метокси, amino или -NHCCH_3 и R^I означава бензил.

4. Съединение съгласно претенция 3, при което R² и R³ са независимо един от друг C_{I-4} алкил, хлор, amino или NHCCH_3 .

5. Съединение съгласно претенция 1, представляващо
I-(2-метил-1H-бензимидазол-5-ил)-3-/I-(фенилметил)-4-пиперидинил/-I-пропанон хидрохлорид;

I-(2-фенил-1H-бензимидазол-5-ил)-3-/I-(фенилметил)-4-пиперидинил/-I-пропанон хидрохлорид;

I-(1-етил-2-метил-1H-бензимидазол-5-ил)-3-/I-(фенилметил)-4-пиперидинил/-I-пропанон хидрохлорид;

I-(2-метил-6-бензотиазолил)-3-/I-(фенилметил)-4-пиперидинил/-I-пропанон хидрохлорид;

I-(2-метил-6-бензотиазолил)-3-/I-((2-метил-4-тиазолил)-метил)-4-пиперидинил/-I-пропанон;

I-(5-метил-бензо/b/тиен-2-ил)-3-/I-(фенилметил)-4-пиперидинил/-I-пропанон;

I-(6-метил-бензо/b/тиен-2-ил)-3-/I-(фенилметил)-4-пиперидинил/-I-пропанон;

I-(3,5-диметил-бензо/b/тиен-2-ил)-3-/I-(фенилметил)-4-пиперидинил/-I-пропанон;

I-(бензо/b/тиен-2-ил)-3-/I-(фенилметил)-4-пиперидинил/-I-пропанон;

I-(бензофуран-2-ил)-3-/I-(фенилметил)-4-пиперидинил/-

I-пропанон;

I-(I-фенилсулфонил-6-метил-индол-2-ил)-3-/I-(фенилметил)-4-пиперидинил/-I-пропанон;

I-(6-метил-индол-2-ил)-3-/I-(фенилметил)-4-пиперидинил/-I-пропанон;

I-(I-фенилсулфонил-5-амино-индол-2-ил)-/I-(фенилметил)-4-пиперидинил/-I-пропанон;

I-(5-амино-индол-2-ил)-3-/I-(фенилметил)-4-пиперидинил/-I-пропанон или

I-(5-ацетамидо-индол-2-ил)-3-/I-(фенилметил)-4-пиперидинил/-I-пропанон.

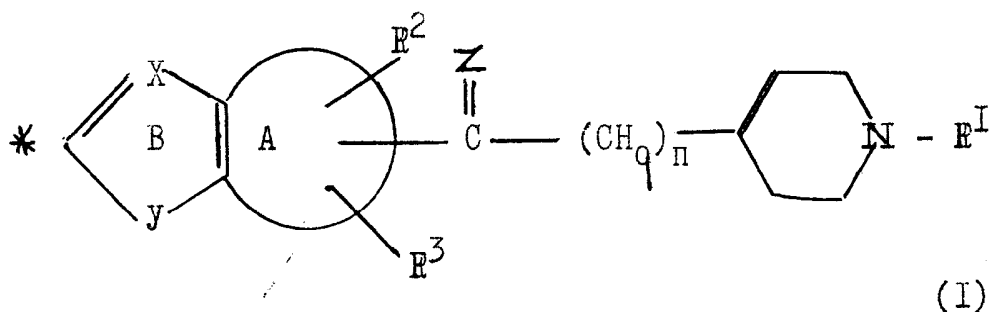
6. Фармацевтичен състав подобряващ паметта или за лечение или предпазване от болестта на Алцхаймер, ^{характеризиращ се с това че} съдържа съединение съгласно претенция I и фармацевтично приемлив носител.

7. Фармацевтичен състав за инхибиране на холинестеразата при бозайници, характеризиращ се с това, че съдържа съединение съгласно претенция I и фармацевтично приемлив носител.

8. Метод за инхибиране холинестеразата при бозайници, характеризиращ се с това, че бозайника приема холинестеразно инхибиращо количество от съединение съгласно претенция I.

9. Метод за подобряване на паметта или за лечение или предпазване от болестта на Алцхаймер, характеризиращ се с това, че на пациента се дава ефективно количество от съединение съгласно претенция I.

10. Метод за получаване на съединение с формула



в която един от R^2 , R^3 и страничната верига съдържаща $\begin{matrix} \text{N} \\ \parallel \\ \text{C} \\ | \\ \text{H} \\ \text{Z} \end{matrix}$ -

може евентуално да са прикрепени към въглеродния атом означен със звездичка в пръстена B, а не към член на пръстена A;

пръстенът A представлява бензол, тиено, пиридо, пирази-
но, пиримидо, фуранов, селено, пироло, тиазолов или имидазо-
лов;

R^1 означава фенил, фенил- C_{1-6} алкил, цинамил или хетеро-
арилметил, където хетероарилната част на хетероарилметила е
имидазол, тиазол, тиена, пиридо или изоксазол и където фенила
на хетероарила може евентуално да е заместен с един или два
заместителя, независимо един от друг, представляващи C_{1-6} ал-
кил, C_{1-6} алкокси или халоген;

R^2 и R^3 са независимо един от друг водород, C_{1-6} алкокси,
 C_{1-6} алкил, евентуално заместен с един до три флуорни атома, б
бензилокси, хидрокси, фенил, бензил, халоген, нитро, циано,
 $COOR^4$, $CONHR^4$, NR^4R^5 , NR^4COR^5 или SO_pCH_2 -фенил, където
р означава 0, 1 или 2;

или R^2 и R^3 са свързани към съседни въглеродни атоми и
образуват заедно с въглеродите към които са прикрепени, пет-
или шест членен пръстен, в който всеки от пръстенните атоми е
въглерод, азот или кислород (например метилendioкси, етилен-

диокси или лактамов пръстен);

R^4 и R^5 са независимо един от друг водород или C_{1-6} алкил или R^4 и R^5 , когато са част от NR^4R^5 , евентуално образуват заедно с азота към който са свързани, пръстен състоящ се от четири до осем члена, при което един от атомите на пръстена е азот, а другите са въглерод, кислород или азот, или R^4 и R^5 , когато са част от NR^4COR^5 , евентуално образуват с азота и въглерода към които са свързани, четири или осем членен лактамов пръстен;

X означава азот или NH;

U означава кислород, сяра или NR^6 ;

R^6 означава водород, C_{1-6} алкил, COC_{1-6} алкил или SO_2 -фенил, където фениловата част на SO_2 -фенила може евентуално да е заместена с един до пет заместителя които независимо един от друг представляват C_{1-4} алкил;

p представлява число от 1 до 4;

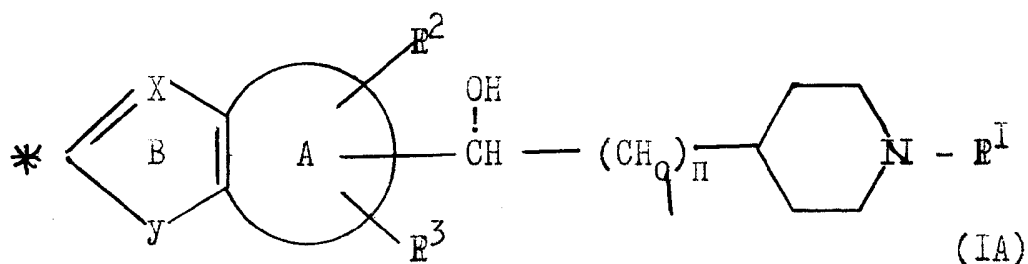
всяки q може да бъде 1 или 2 и

Z означава кислород или сяра;

при условие, че всяка CH_q група в която q е 1, трябва да бъде свързана към една и само към една друга CH_q група в която q е 1;

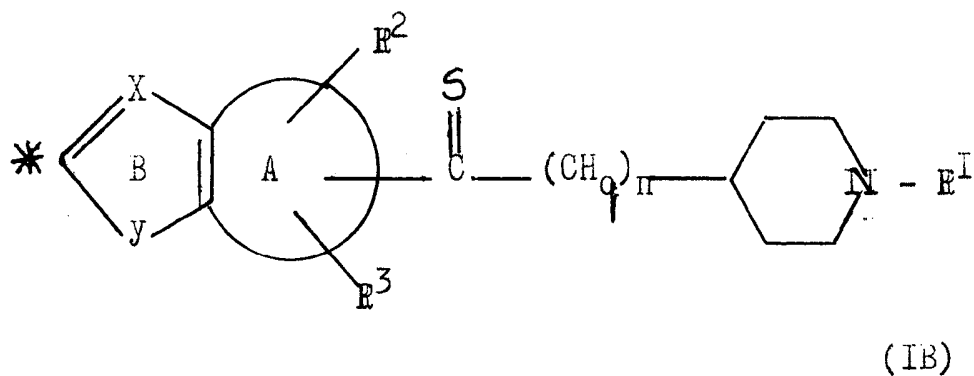
или фармацевтично приемливи соли на тези съединения характеризиращ се с това, че

a) съединение с формула IA



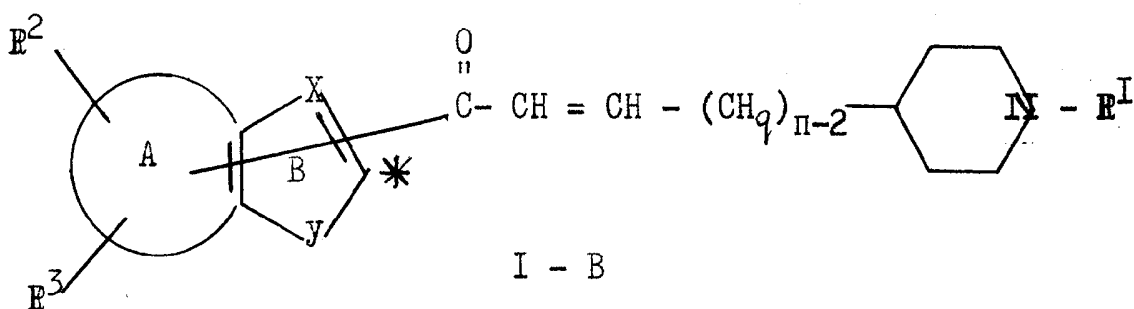
в която един от заместителите R², R³ и страничната верига съдържаща -CH- могат евентуално да са свързани към въглеродния атом означен със звездичка в пръстена B, а не към член от пръстена A и където A, B, R^I, R², R³, X, Y, q и п имат значенията посочени по-горе,

взаимодейства с окислително средство и при желание, така полученото съединение взаимодейства с реактив способен да образува съединение с формула IB



в която A, B, R^I, R², R³, X, Y, q и п имат значенията посочени по-горе.

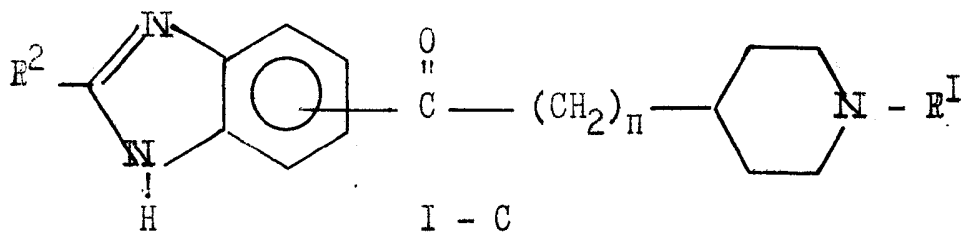
б) съединение с формула I-B



в която p означава 2, 3 или 4 и $(\text{CH}_2)_p$ групата съдържа поне една въглерод - въглерод двойна връзка и A, B, R^I , R^2 , R^3 , X и Y и q имат значенията посочени по-горе,

взаимодейства с водород в присъствие на катализатор или

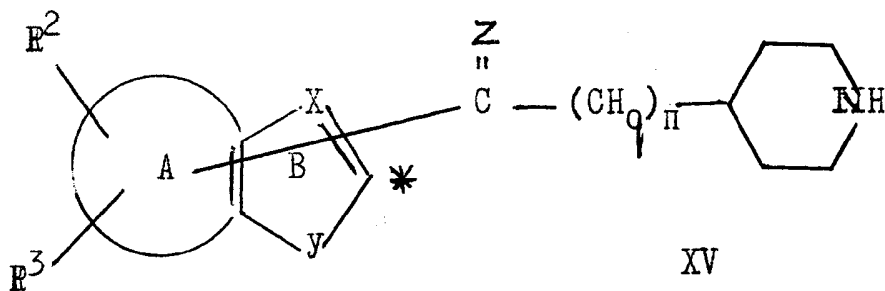
с) съединение с формула I-C



в която R^I и R^2 имат значенията посочени по-горе,

взаимодейства със съединение с формула R^6L , в която R^6 има значенията посочени по-горе и L означава отцепваща се група или

д) съединение с формула XV



в която $A, B, E^I, E^2, E^3, X, Y, Z, \varphi$ и Π имат значения
посочени по-горе,

взаимодействува със съединение с формула $E^I L$, в което L пред-
ставява отцепваща се група, в присъствието на база.