



(19) **UA** (11) **61 068** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07D 413/04, 413/14, 417/04,**
417/14, 211/36, A 61K 31/445

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 98094939, 04.02.1997

(24) Дата начала действия патента: 17.11.2003

(30) Приоритет: 22.02.1996 GB 9603755.1

(46) Дата публикации: 15.11.2003

(86) Заявка РСТ:
РСТ/EP97/00525, 19970204

(72) Изобретатель:

Маккензи Александр Родерик, GB,
Вуд Энтони, GB,
Басс Роберт Джон, GB

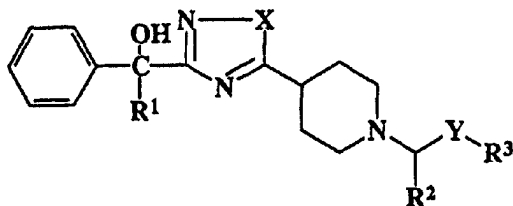
(73) Патентовладелец:

ПФАЙЗЕР РИСЕРЧ ЭНД ДИВЕЛОПМЕНТ
КОМПАНИ, Н.В./С.А., BE

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ОКСА- И ТИАДИАЗОЛА, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ (ВАРИАНТЫ),
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

(57) Реферат:

Соединение формулы (I)



где R¹ представляет собой C₁-C₆алкил, гало(C₁-C₆ алкил), C₃-C₇циклоалкил, C₂-C₆алкинил, гидрокси(C₂-C₆алкинил), (C₁-C₄алкокси)(C₂-C₆алкинил), арил, арил(C₁-C₄алкил), гетероарил или гетероарил(C₁-C₄алкил);

R² представляет собой H или C₁-C₄ алкил;

R³ представляет собой арил, гетероарил, 2,3-дигидробензофуранил или C₄-C₇ циклоалкил;

X = O или S, а Y представляет собой прямую связь, -CH₂-, -(CH₂)₂- или -CH₂O-; или его фармацевтически приемлемая соль.

Данные соединения являются антагонистами мускаринового рецептора, которые могут быть использованы при лечении, например, синдрома раздраженной толстой кишки и недержания мочи. Эти соединения также могут быть использованы в качестве энхансеров распознавания.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2003, N 11, 15.11.2003. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **61 068** (13) **C2**
 (51) Int. Cl.⁷ **C 07D 413/04, 413/14,**
417/04, 417/14, 211/36, A 61K
31/445

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
 UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
 PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 98094939, 04.02.1997

(24) Effective date for property rights: 17.11.2003

(30) Priority: 22.02.1996 GB 9603755.1

(46) Publication date: 15.11.2003

(86) PCT application:
 PCT/EP97/00525, 19970204

(72) Inventor:

MACKENZIE Alexander Roderick, GB,
Wood Anthony, GB,
Bass Robert John, GB

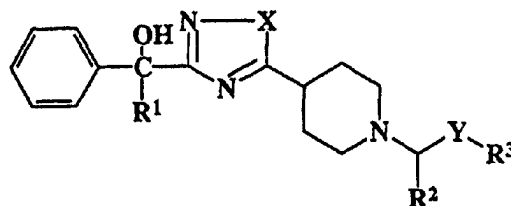
(73) Proprietor:

PFIZER RESEARCH AND DEVELOPMENT
COMPANY, N.V./S.A., BE

(54) **OXA AND THIADIAZOLE, A METHOD FOR PREPARATION THEREOF (VARIANTS), A PHARMACEUTICAL COMPOSITION**

(57) Abstract:

A compound of formula (I) wherein R¹ is C₁-C₆ alkyl, halo-(C₁-C₆ alkyl), C₃-C₇ cycloalkyl, C₂-C₆ alkynyl, hydroxy-(C₂-C₆ alkynyl), (C₁-C₄ alkoxy)-(C₂-C₆ alkynyl), aryl, aryl-(C₁-C₄ alkyl), heteroaryl or heteroaryl-(C₁-C₄ alkyl); R² is H or C₁-C₄ alkyl; R³ is aryl, heteroaryl, 2,3-dihydrobenzofuranyl or C₄-C₇ cycloalkyl; X is O or S; and Y is a direct link, -CH₂-, -(CH₂)₂- or -CH₂O-; or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The compounds are muscarinic receptor antagonists useful in the treatment of, e.g., irritable bowel syndrome and urinary incontinence. The compounds are also useful as cognition enhancers.



(I)

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2003, N 11, 15.11.2003. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **61 068** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07D 413/04, 413/14, 417/04,**
417/14, 211/36, A 61K 31/445

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
98094939, 04.02.1997

(24) Дата набуття чинності: 17.11.2003

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 22.02.1996 GB 9603755.1

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 15.11.2003

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
PCT/EP97/00525, 19970204

(72) Винахідник(и):

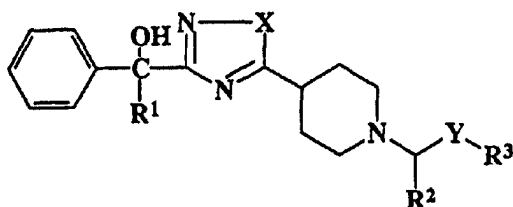
Маккензі Александр Родерік, GB,
Вуд Ентоні , GB,
Басс Роберт Джон , GB

(73) Власник(и):

ПФАЙЗЕР РІСЕРЧ ЕНД ДІВЕЛОПМЕНТ
КОМПАНІ, Н.В./С.А., БЕ

(54) ПОХІДНІ ОКСА- ТА ТІАДІАЗОЛУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ (ВАРІАНТИ), ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ

(57) Реферат:
Сполуки формули (I)



де R¹ являє собою C₁-C₆алкіл,
гало(C₁-C₆ алкіл), C₃-C₇циклоалкіл, C₂-C₆алкініл,
гідрокси(C₂-C₆алкініл),
(C₁-C₄алкокси)(C₂-C₆алкініл), арил,

арил(C₁-C₄алкіл), гетероарил або
гетероарил(C₁-C₄алкіл);

R² являє собою H або C₁-C₄ алкіл;

R³ являє собою арил, гетероарил,
2,3-дігідробензофураніл або C₄-C₇ циклоалкіл;

X = O або S, а Y являє собою прямий зв'язок,
-CH₂-, -(CH₂)₂-або -CH₂O-; або його
фармацевтично прийнятна сіль.

Ці сполуки є антагоністами мускаринового
рецептора, які можуть бути використані при
лікуванні, наприклад, синдрому подразненої
товстої кишки і нетримання сечі. Ці сполуки також
можуть бути використані як енансери
розпізнавання

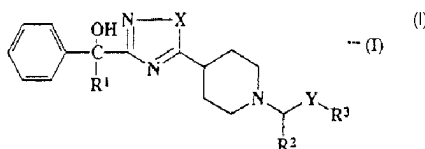
Опис винаходу

Данное изобретение относится к замещенным производным оксадиазола и тиadiaзола. Соединениями по данному изобретению являются антагонисты мускаринового рецептора, селективные по отношению к мускариновым сайтам гладкой мускулатуры через сердечные мускариновые сайты и не обладающие какой-либо существенной антигистаминной активностью.

Указанные соединения могут быть использованы в лечении заболеваний, связанных с изменением подвижности и/или тонусом гладкой мускулатуры, которые могут быть, например, обнаружены в кишечнике, трахее и мочевом пузыре. Такие заболевания включают синдром раздраженной толстой кишки (спизистый колит), дивертикулит, недержание мочи, пищеводную ахалазию и хроническую обструкцию дыхательных путей.

Указанные соединения также могут быть использованы в качестве энхансеров распознавания и, таким образом, для лечения заболеваний, вызывающих ухудшение памяти, таких как болезнь Альцгеймера и возрастные расстройства памяти.

В соответствии с данным изобретением предлагаются соединения формулы:



где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, гало- $(C_{1-6}$ алкил), C_3-C_7 циклоалкил, C_2-C_6 алкинил, гидроксид- $(C_2-C_6$ алкинил), $(C_1-C_4$ алкокси)- $(C_2-C_6$ алкинил), арил, арил- $(C_1-C_4$ алкил), гетероарил или гетероарил- $(C_1-C_4$ алкил);

R^2 представляет собой H или C_1-C_4 алкил;

R^3 представляет собой арил, гетероарил, 2,3-дигидробензофуранил или C_4-C_7 циклоалкил;

X = O или S; а

Y представляет собой прямую связь, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2$ или $-CH_2O-$;

и их фармацевтически приемлемые соли.

Под "гало" подразумеваются хлор, бром, фтор или йод. Предпочтительными арильными группами являются фенил и нафтил, каждый из которых необязательно имеет до трех заместителей и независимо выбран из C_1-C_4 алкила, C_1-C_4 алкоксила, гидроксидила, галогена и трифторметила.

Более предпочтительно, арильные группы выбирают из фенила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_1-C_4 алкила, C_1-C_4 алкоксила, гидроксидила, галогена и трифторметила, а также нафтила.

Наиболее предпочтительно, арильная группа представляет собой фенил, фторфенил, дихлорфенил, гидроксифенил, метоксифенил или нафтил.

Предпочтительными гетероарильными группами являются тиенил, пиридил, тиазолил, бензотиазолил, тиadiaзолил, пиразолил и пиримидинил, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя заместителями и независимо выбран из C_1-C_4 алкила, C_1-C_4 алкоксила, гидроксидила и галогена.

Более предпочтительными гетероарильными группами являются тиенил, пиридил, тиазолил и бензотиазолил.

Предпочтительными алкильными группами являются метил и этил. Предпочтительными алкоксильными группами являются метоксил и этоксил. Предпочтительными галогенными группами являются хлор, бром и фтор. Предпочтительными циклоалкильными группами являются циклобутил, циклопентил и циклогексил, особенно циклобутил. Предпочтительной алкильной группой является этинил. Предпочтительными гидроксид- $(C_2-C_6$ алкинил) группами являются $HO-CH_2C\equiv C-$ и $HO-(CH_2)_4-C\equiv C-$. Предпочтительными галоалкильными группами являются трифторметил и пентафторэтил.

R^1 предпочтительно представляет собой C_{1-6} алкил, пентафторэтил, C_4-C_6 циклоалкил, этинил, $-C\equiv C-CH_2OH$, $-C\equiv C-(CH_2)_4OH$, фенильную группу, необязательно замещенную одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_1-C_4 алкила, C_1-C_4 алкоксила и гидроксидила; нафтил или гетероциклическую группу, выбранную из тиенила, пиридила, тиазолила и бензотиазолила, каждый из которых необязательно замещен галогеном, C_1-C_4 алкилом, C_1-C_4 алкоксидом или гидроксидом.

R^2 предпочтительно представляет собой H или CH_3 .

R^3 предпочтительно представляет собой либо фенил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкоксила и гидроксидила; 2,3-дигидробензофуранил; C_4-C_7 - циклоалкил, либо тиенил.

X предпочтительно представляет собой O.

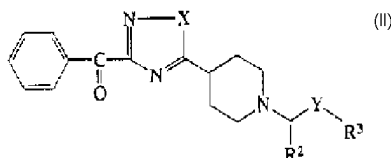
Y предпочтительно представляет собой прямую связь, $-CH_2-$ или $-CH_2O-$.

Фармацевтически приемлемые соли соединения формулы (I) включают кислые соли присоединения, такие как гидрохлориды, гидробромиды, гидрофториды, сульфаты или бисульфаты, фосфаты или фосфаты водорода, ацетаты, бензилаты, цитраты, фумараты, глюконаты, лактаты, малеаты, мезилаты, сукцинаты и тартраты. Более подробный список фармацевтически приемлемых солей приведен, например, в Journal of

Pharmaceutical Sciences, т. 66, №1, январь 1977г., стр. 1-19. Эти соли могут быть получены обычным способом, например, путем смешивания раствора свободного основания и кислоты в подходящем растворителе, например, этаноле, и восстановления кислой соли присоединения либо в виде осадка, либо путем выпаривания раствора.

Соединения (I) могут содержать один или более оптически активных центров, и данное изобретение включает как разделенные, так и неразделенные формы. Разделенные формы могут быть получены обычными способами, например, жидкостной хроматографией высокого разрешения с использованием хиральной неподвижной фазы, или химическим растворением через образование подходящих солей или производных.

Один способ получения соединений (I) включает кетоны (II):



где X, Y, R² и R³ имеют значения, указанные для формулы (I), реакцией с реактивом Гриньяра, литийорганическим или церийорганическим реактивом формулы:

R¹MgHal, R¹Li или R¹-CeCl₂

где Hal представляет собой Cl или Br, в подходящем органическом растворителе.

При использовании литийорганического или церийорганического реагента реакцию обычно проводят при низкой температуре, т.е. при 0°C или ниже, предпочтительно, приблизительно при -78°C.

Предпочтительным органическим растворителем является тетрагидрофуран.

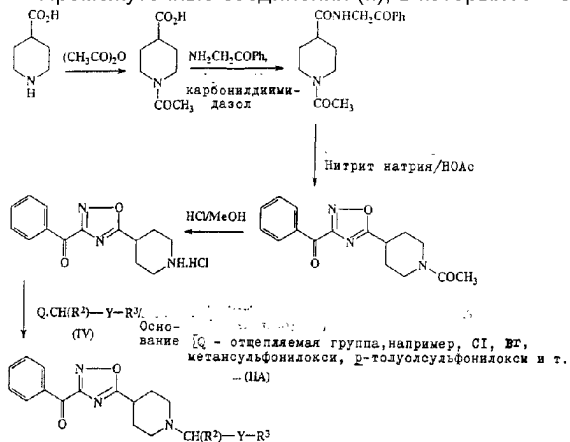
Предпочтительными реагентами Гриньяра являются бромиды магния.

Реактивы Гриньяра могут быть получены на месте, например, путем добавления галогенида формулы R¹Hal по каплям к суспензии подвергаемого вращению магния в органическом растворителе, таком как диэтиловый эфир, со скоростью, достаточной для поддержания дефлегмации. После перемешивания приблизительно в течение 30 минут при комнатной температуре полученный раствор, содержащий реактив Гриньяра, по каплям добавляют к раствору кетона (II) в подходящем органическом растворителе, обычно при температуре от 0° до -20°C.

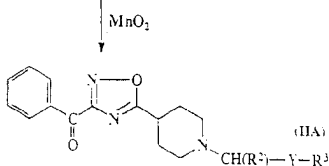
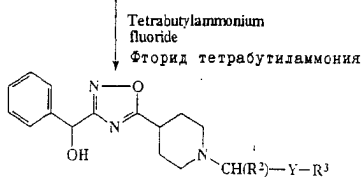
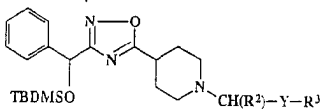
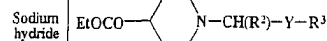
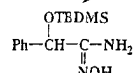
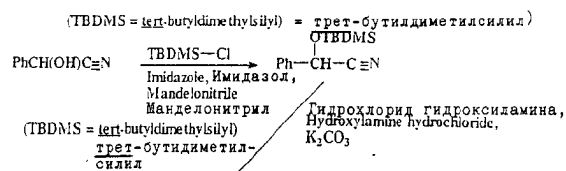
Продукт может быть выделен из реакционной смеси обычным способом.

Новые промежуточные соединения (II) также входят в объем данного изобретения.

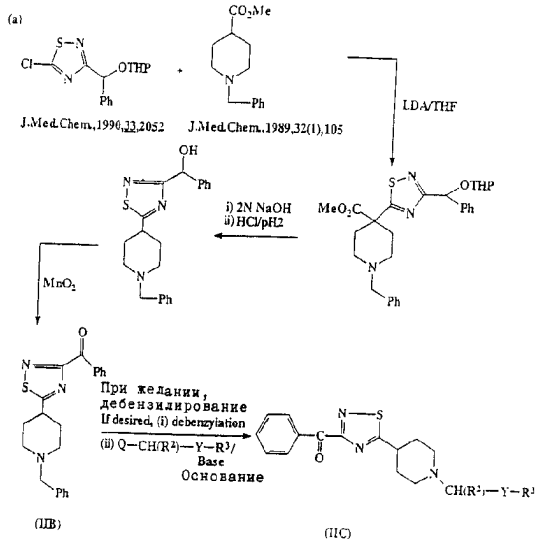
Промежуточные соединения (II), в которых X = O, получают обычными способами, например, следующими:



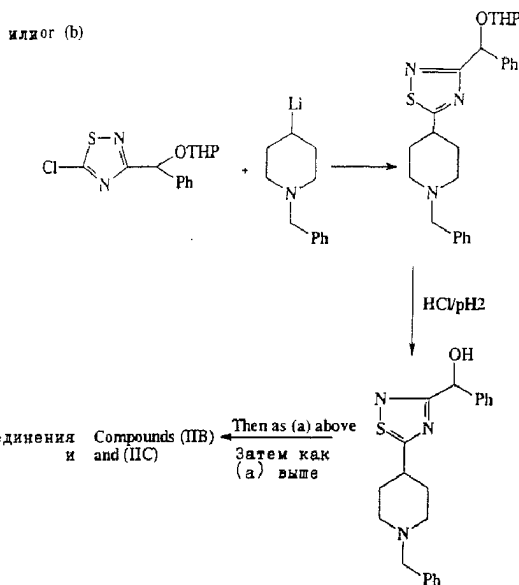
Альтернативным способом получения промежуточных соединений (IIA) является следующий:



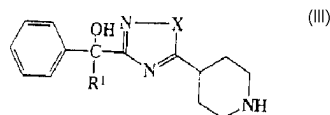
Способами получения тиадiazольных промежуточных соединений являются следующие:



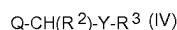
THP = Tetrahydropyranyl
Тетрагидропиранил



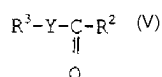
Другой способ заключается в получении соединений (I) из гидроксисодержащего соединения (III) или его основной соли:



где R^1 и X имеют значения, указанные для формулы (I), либо (a) реакцией с соединением формулы (IV):



где Q - отщепляемая группа, такая как тозилокси, мезилокси, трифторметансульфонилокси, Cl или Br , а R^2 , R^3 и Y имеют значения, указанные для формулы (I);
либо (b) реакцией с альдегидом или кетоном формулы



где R^2 , R^3 и Y имеют значения, указанные для формулы (I), в присутствии восстановителя, например, триацетоксиборгидрида или цианоборгидрида натрия, в подходящем органическом растворителе, например, тетрагидрофуране, и, обычно, при комнатной температуре.

При использовании в (a) свободного основания соединения (III), реакцию обычно проводят в присутствии акцептора кислоты, такого как бикарбонат натрия или этилдиизопропиламин.

Соединения формулы (III) могут быть получены путем удаления бензильной группы, в которой $-CH(R^2)-Y-R^3$ представляет собой бензил, из соединений формулы (III), обычно реакцией с подходящим хлорформиадом, например, α -хлорэтилхлорформиадом, в подходящем органическом растворителе, например, дихлорметане или толуоле, и, предпочтительно, с дефлегмацией.

Селективность соединений (I) как антагонистов мускаринового рецептора может быть определена следующим образом.

Самцов морских свинок умерщвляют и удаляют подвздошную кишку, трахею, мочевой пузырь и правое предсердие, которые суспендируют в физиологическом солевом растворе при остаточном напряжении 1г при 32°C, насыщаемом 95% O_2 и 5% CO_2 . Сокращения подвздошной кишки, мочевого пузыря и трахеи записывают с помощью изотонического (подвздошная кишка) или изометрического (мочевой пузырь и трахея) датчика. Частоту сокращений спонтанно бьющегося правого предсердия определяют исходя из изометрически записанных сокращений.

Кривые, соответствующие дозам ацетилхолина (подвздошная кишка) или карбахола (трахея, мочевой пузырь и правое предсердие), определяют на основании 1-5-минутного контакта агониста для каждой дозы до получения максимальной реакции. Ванну для органов осушают и вновь наполняют физиологическим солевым раствором, содержащим наименьшую дозу тест-соединения. Тест-соединению дают возможность уравновеситься с тканями в течение 20 минут и повторяют кривую, соответствующую дозе агониста, до получения максимальной реакции. Ванну для органов осушают и вновь наполняют физиологическим солевым раствором, содержащим вторую концентрацию тест-соединения, и повторяют вышеописанную процедуру. Обычно на каждой ткани определяют 4 концентрации тест-соединения.

Определяют концентрацию тест-соединения, вызывающую удвоение концентрации агониста, для получения первоначальной реакции (величина pA_2 - Arunlakshana and Schild. (1959), Brit. J. Pharmacol., 14, 48-58). Используя вышеописанные аналитические приборы, определяют селективность ткани по отношению к антагонистам мускаринового рецептора.

Активность против сужения бронхов, а также сокращения кишечника или мочевого пузыря, вызванных агонистом, по сравнению с изменениями частоты сердечных сокращений определяют с использованием собаки под наркозом. Пероральную активность устанавливают с использованием собаки, находящейся в сознании, определяя действие соединения на, например, частоту сердечных сокращений, диаметр зрачка и перистальтику кишечника.

Аффинность соединения к другим холинергическим сайтам определяют с использованием мыши после внутривенного или внутрибрюшинного введения. Таким образом определяют дозу, вызывающую удвоение размера зрачка, а также дозу, ингибирующую слюноотделение и тремор на 50% в ответ на внутривенный оксотреморин.

Пероральные дозировки соединений, вводимых человеку с целью лечения или профилактики заболеваний, связанных с изменением подвижности и/или тонусом гладкой мускулатуры, таких как синдром раздраженной толстой кишки, дивертикулит, недержание мочи, пищеводная ахалазия и хроническая обструкция дыхательных путей, обычно составляют от 3,5 до 350 мг в сутки для пациента среднего возраста (70 кг). Таким образом, для обычного взрослого пациента индивидуальные таблетки или капсулы обычно содержат от 1 до 250 мг активного соединения в подходящем, фармацевтически приемлемом наполнителе или носителе для разового или многократного введения (один или несколько раз в сутки). По необходимости, дозировки для внутривенного введения обычно составляют от 0,35 до 35 мг на одну дозу. На практике врач определяет необходимую дозировку, наиболее подходящую каждому отдельному пациенту, которая варьируется в зависимости от возраста, веса и реакции данного пациента. Вышеуказанные дозировки предназначены для средних случаев, однако, безусловно, могут быть отдельные случаи, требующие более высокой или низкой дозировки, которые также входят в объем данного изобретения.

Людям соединения формулы (I) могут быть введены в чистом виде, однако обычно их вводят в смеси с фармацевтическим носителем, выбранным с учетом предполагаемого способа введения и обычной фармацевтической практики. Например, они могут быть введены перорально в виде таблеток, содержащих такие наполнители, как крахмал или лактоза, в виде капсул или яйцеклеток в чистом виде или в смеси с наполнителями, либо в виде эликсиров либо суспензий, содержащих корригенты или красители. Они могут быть введены с помощью инъекции парентерально, например, внутривенно, внутримышечно или подкожно. В случае парентерального введения, лучше всего использовать их в виде стерильного водного раствора, который может содержать другие вещества, например, соли или глюкозу для обеспечения изотоничности раствора с кровью.

Следующий аспект данного изобретения предусматривает фармацевтическую композицию, включающую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вместе с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

Данное изобретение также включает использование соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в качестве лекарственного препарата, в частности, для лечения недержания мочи или синдрома раздраженной толстой кишки.

Далее данное изобретение включает использование соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного препарата, используемого при лечении заболеваний, связанных с изменением подвижности и/или тонусом гладкой мускулатуры, таких как синдром раздраженной толстой кишки, дивертикулит, недержание мочи, пищеводная ахалазия и хроническая обструкция дыхательных путей.

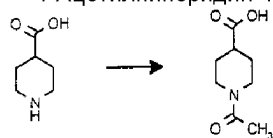
Далее данное изобретение включает все новые промежуточные соединения, приводимые в данном описании.

Синтез соединений формулы (I) и некоторых промежуточных соединений проиллюстрирован в нижеследующих Примерах и Препаратах, соответственно.

Чистота соединений определялась обычным способом при помощи тонкослойной хроматографии с использованием пластинок Merck Kieselgel 60 F_{254} . Спектры 1H ядерного магнитного резонанса (nmr) записывались с использованием спектрометров Bruker AC-300 и Varian Unity 300 и во всех случаях соответствовали предлагаемым структурам. Химические сдвиги приводятся в частях на миллион (δ) вниз по полю от тетраметилсилана с использованием обычных стандартных сокращений для обозначения основных пиков, например, синглет (s), дублет (d), дублет дублетов (dd), триплет (t), квартет (q), мультиплет (m) и широкий (b). LRMS означает масс-спектр низкого разрешения. Комнатная температура означает 20-25°C.

ПРЕПАРАТ 1

1-Ацетилпиперидин-4-карбоновая кислота

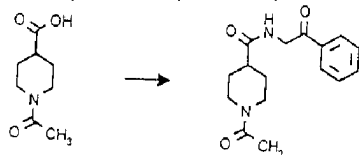


Пиперидин-4-карбоновую кислоту (208 г, 1,63 мол.) растворяют в уксусном ангидриде и полученный раствор нагревают при дефлегмации в атмосфере азота в течение 48 часов. Содержимому колбы дают возможность охладиться, а затем концентрируют при пониженном давлении, получая бледно-желтое масло, застывающее

через некоторое время. После рекристаллизации из пропан-2-ола получают целевое соединение в виде твердого беловатого вещества (160г, 0,94мол., 58%), т. пл. 164-166°C (IPA-этилацетат), δ_H (300МГц, $CDCl_3$) 1,7 (2H, m), 2,0 (2H, m), 2,2 (3H, s), 2,6 (1H, m), 2,85 (1H, m), 3,2 (1H, m), 3,8 (1H, m), и 4,4 (1H, m).

ПРЕПАРАТ 2

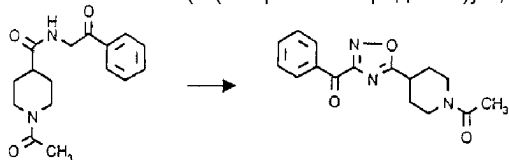
1-Ацетилпиперидин-4-(2-оксо-2-фенилэтил)карбоксамид



Карбонилдиимидазол (GDI) (212,0г, 1,31мол.) добавляют порциями перемешиваемую суспензию 1-ацетилпиперидин-4-карбоновой кислоты (200,0г, 1,17мол.) в сухом дихлорметане в атмосфере азота при комнатной температуре (следует обращать внимание на выделение CO_2). Полученный раствор затем перемешивают при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 2 часов. Добавляют α -аминоацетофенон гидрохлорид (210г, 1,22мол.), а затем триэтиламин (170см³, 1,22мол.), вызывая небольшую экзотермическую реакцию. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере азота. Содержимое колбы затем промывают водной соляной кислотой (2л, 2М) и деионируют водой (2х1л), высушивают над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении, получая целевое соединение в виде твердого оранжевого вещества (300г, 1,04мол., 79%). Rf 0,15 (95:5 CH_2Cl_2 :MeOH), т. пл. 161-162°C, δ_H (300МГц, $CDCl_3$) 1,7 (2H, m), 1,9 (2H, m), 2,1 (3H, s), 2,5 (1H, m), 2,7 (1H, t), 3,1 (1H, t), 3,9 (1H, d), 4,6 (1H, d), 4,8 (2H, d), 6,6 (1H, s), 7,5 (2H, m), 7,6 (1H, m), и 7,9 (2H, d).

ПРЕПАРАТ 3

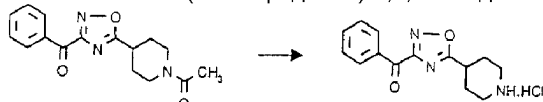
3-Бензоил-5-(4-(1-ацетилпиперидинил))-1,2,4-оксадиазол



1-Ацетилпиперидин-4-(2-оксо-2-фенилэтил)карбоксамид 294г, 1,02мол.) растворяют в ледяной уксусной кислоте (1,5л) при осторожном нагревании. Затем по каплям в течение 2 часов добавляют раствор нитрита натрия (100г) в деионизированной воде (120см³) при осторожном охлаждении на водно-ледяной бане. Полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 144 часов, продолжая добавлять нитрит натрия (100г) и деионизированную воду (120см³) каждые 48 часов. Содержимое колбы затем продувают азотом и концентрируют при пониженном давлении, получая твердый остаток, который растворяют в дихлорметане (2,5л) и последовательно промывают деионизированной водой (500см³), водным гидроксидом натрия (200см³, 10% вес/об.) и деионизированной водой (500см³). Полученную органическую фракцию высушивают над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении, получая целевое соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (231г, 0,77мол., 77%), Rf 0,26 (95:5 CH_2Cl_2 :MeOH), т. пл. 97-100°C, δ_H (300МГц, $CDCl_3$) 1,9 (2H, m), 2,1 (3H, s), 2,2 (2H, m), 2,9 (1H, t), 3,3 (2H, m), 3,9 (1H, d), 4,5 (1H, d), 7,5 (2H, t), 7,6 (1H, t), и 8,2 (2H, d); m/z (LRMS) 322 (Mn^{+}), 317 (MNH_4^{+}) и 300 (MH^{+}).

ПРЕПАРАТ 4

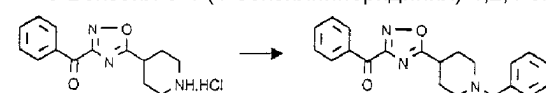
3-Бензоил-5-(4-пиперидинил)-1,2,4-оксадиазол гидрохлорид



3-Бензоил-5-[4-(1-ацетилпиперидинил)]-1,2,4-оксадиазол (230г, 0,77мол.) растворяют в метаноле, насыщенном HCl (2,5л) и нагревают при дефлегмации в течение 24 часов. Затем содержимому колбы дают возможность охладиться и добавляют концентрированную соляную кислоту (10см³). Реакционную смесь затем нагревают при дефлегмации еще в течение 20 часов, после чего ТСХ не показывает остатков исходных материалов. Содержимое колбы затем охлаждают в бане со льдом и ацетоном, получая твердое белое вещество, которое фильтруют и промывают этилацетатом для получения целевого соединения (175г, 0,58мол., 75%), т. пл. 224-227°C, δ_H (300МГц; $CDCl_2$) 2,1 (2H, m), 2,3 (2H, m), 3,1 (2H, m), (3,3 2H, m), 3,6 (1H, m), 7,6 (2H, m), 7,8 (1H, m), и 9,1 (1H, s); m/z (LRMS) 258 (MH^{+}).

ПРЕПАРАТ 5

3-Бензоил-5-4-(1-бензилпиперидинил)-1,2,4-оксадиазол

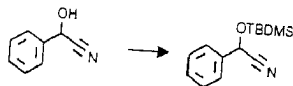


Бензил бромид (67см³, 0,56мол.) добавляют к смеси 3-бензоил-5-(4-пиперидинил)-1,2,4-оксадиазол гидрохлорида (165г, 0,56мол.) и твердого карбоната калия (194г, 1,40мол.) в бутан-2-оне (1,6л). Затем содержимое колбы перемешивают при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 48 часов. Затем

добавляют деионизированную воду (1,3л) и смесь энергично перемешивают в течение 1 часа. Органический слой собирают, а оставшуюся водную фракцию экстрагируют этилацетатом (500см³). Затем объединенные органические фракции высушивают над безводным сульфатом натрия и концентрируют, получая бледно-желтое масло. Элюируя флэш-хроматографией (1кг двуокиси кремния "Kieselgel 60") с использованием 8% метанола в дихлорметане, получают бесцветное масло, которое подвергают азеотропии толуолом для получения целевого соединения в виде твердого белого вещества (177г, 0,51мол., 91%) Rf 0,6 (95:5 CH₂Cl₂:MeOH), т. пл. 67-69°C, δ_H (300МГц, CDCl₃) 2,1 (6H, m), 2,9 (2H, d), 3,1 (1H, m), 3,6 (2H, s), 7,3 (5H, m), 7,5 (2H, t), 7,7 (1H, t), и 8,3 (2H, d); m/z (LMRS) 348 (MH⁺).

ПРЕПАРАТ 6

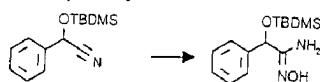
2-трет-Бутилдиметилсилоксифенилацетонитрил



Манделонитрил (50г, 0,38мол.) и имидазол (64г, 0,94мол.) растворяют в диметилформамиде (100см³) и полученный раствор охлаждают в водно-ледяной бане. Затем в течение 20 минут по порциям добавляют трет-бутилдиметилсилил хлорид (68г, 0,45мол.). Содержимое колбы нагревают до 35°C и перемешивают при этой температуре в течение 18 часов. Затем реакционную смесь охлаждают и разделяют между этилацетатом (3x100см³) и деионизированной водой (100см³). Объединенные органические фракции затем промывают рассолом (100см³), высушивают над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении, получая сырой продукт в виде желтого масла. Элюируя флэш-хроматографией (600г двуокиси кремния "Kieselgel 60" с использованием 20% дихлорметана в пентане, получают целевое соединение в виде масла (77г, 0,31мол., 82%), δ_H (300МГц, CDCl₃) 0,1 (3H, s), 0,2 (3H, s), 1,0 (9H, s), 5,5 (1H, s), и 7,4 (5H, m).

ПРЕПАРАТ 7

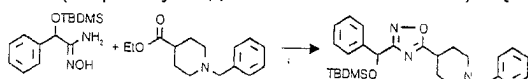
α-трет-Бутилдиметилсилоксибензиламидоксим



Твердый карбонат калия (54г, 0,39мол.) добавляют к смеси 2-трет-бутилдиметилсилоксифенилацетонитрила (45г, 0,18мол.) и гидроксилamina гидрохлорида (25г, 0,36мол.) в этаноле (450см³) и полученную смесь нагревают при дефлегмации в атмосфере азота в течение 2 часов. Затем содержимое колбы охлаждают и концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток разделяют между дихлорметаном (3x150см³) и деионизированной водой (100см³). Затем объединенные органические фракции промывают рассолом (100см³), высушивают над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении, получая целевое соединение в виде твердого желтого вещества (53,2г, 0,18мол., 100%). δ_H (300МГц, CDCl₃) 0,1 (3H, s), 0,2 (3H, s), 1,0 (9H, s), 4,8 (2H, bs), 5,3 (1H, bs), 7,3 (3H, m) и 7,5 (2H, m).

ПРЕПАРАТ 8

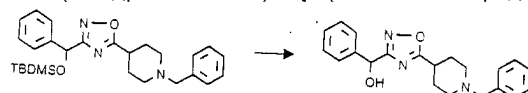
3-(α-трет-Бутилдиметилсилоксибензил)-5-{4-(1-бензилпиперидинил)}-1,2,4-оксадиазол



α-трет-Бутилдиметилсилоксибензиламидоксим (53,2г, 0,18мол.) растворяют в тетрагидрофуране (400см³) и добавляют 10г, измельченных и просеянных через сито 4А. Полученную смесь нагревают при дефлегмации в атмосфере азота в течение 15 минут, а затем охлаждают в ледяной бане. По порциям добавляют гидрид натрия (8,0г, 60% дисперсия, 0,2мол.) и содержимому колбы дают возможность медленно нагреться до комнатной температуры так, чтобы контролировать шипучесть. Когда выделение водорода прекратится, по каплям добавляют раствор этил N-бензилпиперидин-4-карбоксилата (45г, 0,18мол.) в тетрагидрофуране (125см³). Содержимое колбы перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут, а затем нагревают при дефлегмации в атмосфере азота в течение 1,5 часов. После охлаждения реакционную смесь разделяют между этилацетатом (2x200см³) и деионизированной водой (200см³). Затем объединенные органические фракции промывают рассолом (100см³), высушивают над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении, получая целевое соединение в виде желтовато-коричневого масла (62г, 0,13мол., 72%), δ_H (300МГц, CDCl₃) 0,1 (3H, s), 0,2 (3H, s), 1,0 (9H, s), 2,0 (6H, m), 2,9 (3H, m), 3,5 (2H, s), 6,0 (1H, s), 7,3 (8H, m) и 7,5 (2H, m).

ПРЕПАРАТ 9

3-(α-гидроксibenзил)-5-{4-(1-бензилпиперидинил)}-1,2,4-оксадиазол

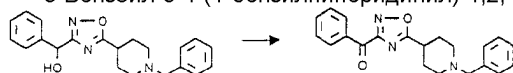


Тетрабутил аммоний фторид (237см³, 1М в тетрагидрофуране) добавляют по каплям к перемешиваемому раствору 3-(α-трет-бутилдиметилсилоксибензил)-5-{4-(1-бензилпиперидинил)}-1,2,4-оксадиазола (62г, 0,13мол.) в тетрагидрофуране (200см³) при 0°C. Затем полученному раствору дают возможность нагреться до комнатной

температуры и перемешивают еще 30 минут. Содержимое колбы разделяют между этилацетатом (3х200см³) и деионизированной водой (200см³), а объединенные органические фракции промывают рассолом (100см³), высушивают над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении, получая целевое соединение в виде твердого желтого вещества (45,0г) (Найдено С, 70,5; Н, 6,5; N 11,8. C₂₁H₂₃N₃O₂. 1/2 H₂O требует С, 70,4; Н, 6,8; N 11,7%; δ_н (300МГц; CDCl₃) 2,0 (6Н, m), 2,9 (4Н, m), 3,5 (2Н, s), 5,9 (1Н, d) , и 7,3 (10Н, m); m/z (LRMS) 350 (МН⁺).

ПРЕПАРАТ 10

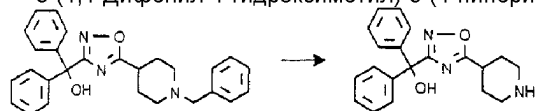
3-Бензоил-5-4-(1-бензилпиперидинил)-1,2,4-оксадиазол



Двуокись марганца (206г, 2,37мол.) добавляют по порциям к механически перемешиваемому раствору 3-(α-гидроксibenзил)-5-{4-(1-бензилпиперидинил)}-1,2,4-оксадиазола (45,0г, 0,19мол.) в сухом тетрагидрофуране (300см³) при комнатной температуре на протяжении 2 часов. Полученную смесь затем перемешивают при комнатной температуре в течение 45 минут, фильтруют через прокладку "Arbocel" и концентрируют при пониженном давлении, получая твердое клейкое вещество. Этот остаток вновь растворяют в минимальном количестве горячего диизопропилового эфира, полученный раствор фильтруют, а затем охлаждают в водно-ледяной бане для получения целевого соединения в виде бежевого кристаллического твердого вещества (26г, 75ммол., 58%). Этот материал во всех отношениях идентичен материалу, полученному в соответствии с Препаратом 5.

ПРЕПАРАТ 11

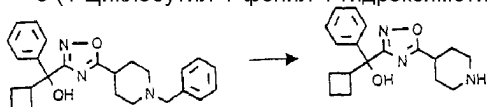
3-(1,1-Дифенил-1-гидроксиметил)-5-(4-пиперидинил)-1,2,4-оксадиазол



α-Хлорэтилхлорформат (0,27см³, 2,5ммол.) добавляют по каплям к перемешиваемому раствору 3-(1,1-дифенил-1-гидроксиметил)-5-{4-(1-бензилпиперидинил)}-1,2,4-оксадиазола (1,00г, 2,30ммол.) в сухом дихлорметане (10см³) при 0°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивают при 0°C в течение 40 минут, а затем концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток растворяют в метаноле (20см³) и нагревают при дефлегмации в течение 40 минут. Затем содержимое колбы охлаждают, концентрируют при пониженном давлении и разделяют между дихлорметаном (100см³) и насыщенным водным бикарбонатом натрия (50см³). Органическую фракцию высушивают над безводным сульфатом натрия, а затем концентрируют при пониженном давлении. Элюируя флэш-хроматографией (25г двуокиси кремния "Kieselgel 60") с использованием 5-15% метанола в дихлорметане, получают целевое соединение в виде белой пены (0,68г, 2,0ммол., 80%), R_f 0,05 (90:10 CH₂Cl₂:MeOH), δ_н (300МГц, CDCl₃) 1,9 (2Н, m), 2,2 (2Н, m), 2,8 (2Н, t), 3,1 (1Н, m), 3,3 (2Н, m), 4,2 (1Н, b), и 7,4 (10Н, m); m/z (LRMS) 336 (МН⁺).

ПРЕПАРАТ 12

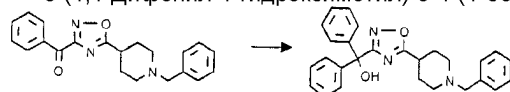
3-(1-Циклобутил-1-фенил-1-гидроксиметил)-5-(4-пиперидинил)-1,2,4-оксадиазол



α-Хлорэтилхлорформат (3,30г, 23,0ммол.) по каплям добавляют к перемешиваемому раствору 3-(1-циклобутил-1-фенил-1-гидроксиметил)-5-{4-(1-бензилпиперидинил)}-1,2,4-оксадиазола (8,52г, 21,0ммол.) в сухом толуоле (100см³). Затем полученный раствор нагревают при дефлегмации в атмосфере азота в течение 90 минут. Содержимому колбы дают возможность охладиться, и реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток растворяют в метаноле (50см³) и нагревают при дефлегмации в течение 40 минут. Затем содержимое колбы охлаждают, концентрируют при пониженном давлении и разделяют между дихлорметаном (100см³) и насыщенным водным бикарбонатом натрия (50см³). Органическую фракцию высушивают над безводным сульфатом натрия, а затем концентрируют при пониженном давлении. Элюируя флэш-хроматографией (25г двуокиси кремния "Kieselgel 60") с использованием 5-15% метанола в дихлорметане, получают целевое соединение в виде белой пены (1,63г, 5,2ммол., 23%), δ_н (300МГц, CDCl₃) 1,7 (6Н, m), 2,0 (4Н, m), 2,7 (4Н, m), 3,1 (1Н, m), 3,2 (2Н, m), 3,3 (1Н, m), 7,3 (3Н, m), и 7,5 (2Н, d); m/z (LRMS) 315 (МН⁺).

ПРИМЕР 1

3-(1,1-Дифенил-1-гидроксиметил)-5-4-(1-бензилпиперидинил)-1,2,4-оксадиазол

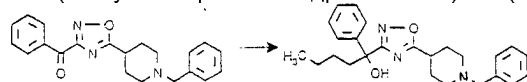


Фениллитий (5,0см³, 1,8М в циклогексане, 9,0ммол.) добавляют по каплям к перемешиваемому раствору 3-бензоил-5-{4-(1-бензилпиперидинил)}-1,2,4-оксадиазола (3,0г, 8,6ммол.) в сухом тетрагидрофуране (40см³) при -78°C в атмосфере азота. Затем полученному раствору дают возможность нагреться до комнатной

температуры в течение двух часов и разделяют между этилацетатом (3х50см³) и рассолом (20см³). Объединенные органические фракции высушивают над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Элюируя флэш-хроматографией (30г двуокиси кремния "Kieselgel 60") с использованием 35% этилацетата в гексане, получают целевое соединение (2,9 г, 6,8 ммол., 76%) Rf 0,8 (этилацетат), (Найдено С, 75,45, Н, 6,4, N, 9,8. C₂₇H₂₇N₃O₂. 1/2 H₂O требует С, 75,4, Н, 6,45, N, 9,8%); δ_н (300МГц, CDCl₃) 2,0 (6H, m), 2,9 (2H, m), 3,5 (2H, s), 3,7 (1H, s) и 7,3 (15H, m); m/z (LRMS) 426 (MH⁺).

ПРИМЕР 2

3-(1-нБутил-1-фенил-1-гидроксиметил)-5-4-(1-бензилпиперидинил)-1,2,4-оксадиазол



Целевое соединение получают способом, описанным в Примере 1, однако используя для получения целевого соединения бутиллитий (2,5М в гексане, 1,1мол.экв.) вместо фениллития (Найдено С, 73,5, Н, 7,8, N, 10,0. C₂₅H₃₁N₃O; требует С, 74,0, Н, 7,7, 10,4%); δ_н (300МГц, CDCl₃) 0,8 (3H, m), 1,3 (4H, m), 2,1 (8H, m), 2,9 (3H, m), 3,2 (1H, s), 3,5 (2H, m), 7,3 (8H, m), и 7,5 (2H, d); m/z (LRMS) 406 (MH⁺).

ПРИМЕР 3

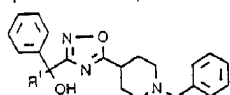
3-{1-(2-Тиенил)-1-фенил-1-гидроксиметил}-5-{4-(1-бензилпиперидинил)}-1,2,4-оксадиазол



н-Бутиллитий (1,3см³, 2,5М в гексане, 3,25ммол.) добавляют по каплям к перемешиваемому раствору тиофена (0,3см³, 3,0ммол.) в сухом тетрагидрофуране (30см³) в атмосфере азота при -78°С, и полученный раствор перемешивают при -78°С в течение 10 минут для получения 2-тиениллития. Затем одной порцией добавляют раствор 3-бензоил-5-{4-(1-бензилпиперидинил)}-1,2,4-оксадиазола (1,0г, 2,9ммол.) в сухом тетрагидрофуране (10см³), и полученную смесь перемешивают при -78°С в течение часа. Охлаждающую баню удаляют и содержимому колбы дают возможность нагреться до комнатной температуры в течение часа. Затем реакционную смесь разделяют между этилацетатом (3х50см³) и рассолом (20см³). Объединенные органические фракции высушивают над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Элюируя флэш-хроматографией (30г двуокиси кремния "Kieselgel 60") с использованием 40% этилацетата в гексане, получают целевое соединение (0,83г, 1,9ммол., 66%) (Найдено С, 68,6, Н, 5,9, N, 9,5. C₂₅H₂₅N₃O₂S. 1/4 H₂SO требует С, 68,9, Н, 5,9, N, 9,6%); δ_н (300МГц, CDCl₃) 2,1 (6H, m), 2,9 (3H, m), 3,5 (2H, s), 3,95 (1H, s), 6,9 (2H, m), 7,3 (9H, m), и 7,5 (2H, m); m/z (LRMS) 432 (MH⁺).

ПРИМЕРЫ 4-9

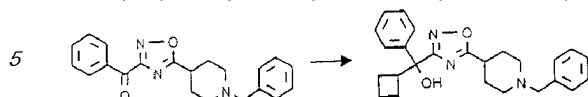
Соединения из нижеследующих примеров, включенных в таблицу, имеющие указанную общую формулу, получают реакцией 3-бензоил-5-4-(1-бензилпиперидинил)-1,2,4-оксадиазола с соответствующим соединением органолития, используя способ, описанный в Примере 3,



Пример	Предшественник органолития	R	LRMS	Анализ/δ _н (300 МГц;CDCl ₃)
4	2-бромпиридин		427 (MH ⁺)	Найд.С,72.2; Н, 6.2; N, 12.9. C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O ₂ . 1/4H ₂ O треб. С, 72.5; Н, 6.2; N, 13.0% δ _н (300 МГц;CDCl ₃) 2.0 (6H, m), 2.9(3H, m), 3.5 (2H, s), 6.65 (1H, s), 7.3 (8H, m), 7.45 (3H, m), 7.7 (1H, t) и 8.6 (1H, d)
5	4-бромпиридин		427 (MH ⁺)	Найд.С,73.3; Н, 6.1; N, 13.2. C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O ₂ . требует С, 73.2; Н, 6.1; N, 13.1% δ _н (300МГц;CDCl ₃) 2.0 (6H, m), 2.9(3H, m), 3.5 (2H, s), 4.0 (1H, s), 7.3 (12H, m), и 8.5 (2H, d)
6	тиазол		433 (MH ⁺)	Найд.С,66.1; Н, 5.5; N, 12.8. C ₂₁ H ₁₆ N ₄ O ₂ S. 1/4H ₂ O треб. С, 66.0; Н, 5.65; N, 12.8% δ _н (300 МГц;CDCl ₃) 2.0 (6H, m), 2.9(3H, m), 3.5 (2H, s), 4.8 (1H, s), 7.3 (9H, m), 7.6 (2H, d), и 7.8 (1H, d)
7	бензотиазол		484 (MH ⁺)	Найд.С,69.9; Н, 5.8; N, 11.1. C ₂₀ H ₁₄ N ₄ O ₂ S. треб. С, 69.7; Н, 5.4; N, 11.6% δ _н (300 МГц;CDCl ₃) 2.0 (6H, m), 2.9(3H, m), 3.5 (2H, s), 5.0 (1H, s), 7.3 (10H, m), 7.7 (2H, d), 7.85 (1H, d) и 8.05 (1H, d)
8	пропаргиловый спирт		404 (MH ⁺)	Найд.С,69.1; Н, 6.2; N, 9.7. C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O ₂ . 3/4H ₂ O треб. С, 69.1; Н, 6.4; N, 10.1% δ _н (300 МГц;CDCl ₃) 2.0 (6H, m), 2.9(3H, m), 3.5 (2H, s), 4.4 (2H, s), 7.3 (8H, m), и 7.7 (2H, d)
9	5-гексин-1-ол		446 (MH ⁺)	Найд.С,72.1; Н, 7.0; N, 9.4. C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₂ . 1/4H ₂ O треб. С, 72.1; Н, 7.05; N, 9.3% δ _н (300 МГц;CDCl ₃) 1.7(6H, m), 2.0(7H, m), 2.4 (2H, t), 2.9 (3H, m), 3.5 (2H, s), 3.7 (2H, t), 7.3 (8H, m) и 7.7 (2H, d)

ПРИМЕР 10

3-(1-Циклобутил-1-фенил-1-гидроксиметил)-5-{4-(1-бензилпиперидинил)}-1,2,4-оксадиазол

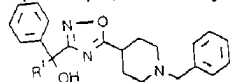


Циклобутилбромид (21,7см³, 0,23мол.) по каплям добавляют к суспензии подвергаемого вращению магния (5,7г, 0,23мол.) в сухом диэтиловом эфире (50см³) с такой скоростью, чтобы поддерживать дефлегмацию. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут, а затем по каплям добавляют к перемешиваемому раствору 3-бензоил-5-{4-(1-бензилпиперидинил)}-1,2,4-оксадиазола (40,0г, 0,115мол.) в диэтиловом эфире (400см³) и тетрагидрофуране (100см³) при -10°C в атмосфере азота. Полученной смеси дают возможность нагреться до комнатной температуры в течение 2 часов. Затем содержимое колбы охлаждают и осторожно добавляют насыщенный водный хлорид аммония (30см³). Потом добавляют денонсированную воду (500см³) и смесь экстрагируют этилацетатом (3x200см³). Объединенные органические фракции затем высушивают над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Элюируя флэш-хроматографией (500г двуокиси кремния "Kieselgel 60") с использованием 40-70% этилацетата в пентане, получают целевое соединение (31,5г, 0,78мол., 68%) (Найдено С, 73,0, Н, 7,4, N, 10,1. C₂₅H₂₃N₃O₂. 1/4 H₂O требует С, 73,5, Н, 7,3, N, 10,3%); δ_н (300МГц, CDCl₃) 1,9 (12Н, m), 2,9 (3Н, m), 3,2 (1Н, s), 3,3 (1Н, m), 3,5 (2Н, s), 7,3 (8Н, m) и 7,5 (2Н, d); m/z (LRMS) 403 (МН⁺).

Элюируя ЖХВР (колонка "Chiralpak AD" 2,5x25см) с использованием 20% изопропанола, 0,06% трифторуксусной кислоты, 0,03% диэтиламина в гексане со скоростью 7см³/мин., получают (-)-3-(1-циклобутил-1-фенил-1-гидроксиметил)-5-{4-(1-бензилпиперидинил)}-1,2,4-оксадиазол, [α]_D ÷ 48°, с 0,1, дихлорметан; и (+)-3-(1-циклобутил-1-фенил-1-гидроксиметил)-5-{4-(1-бензилпиперидинил)}-1,2,4-оксадиазол, [α]_D ÷ 51°, с 0,1, дихлорметан (Найдено С 74,3, Н, 7,2, N, 10,4. C₂₅H₂₃N₃O₂ требует С, 74,4, Н, 7,2, N, 10,4%).

ПРИМЕРЫ 11-15

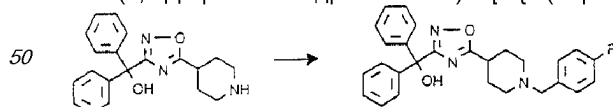
Соединения из следующих примеров, включенных в таблицу, имеющие нижеуказанную общую формулу, получают реакцией 3-бензоил-5-4-(1-бензилпиперидинил)-1,2,4-оксадиазола с соответствующим реагентом Гриньяра, используя способ, описанный в Примере 10.



Пример	R'	LRMS	Анализ/δ _н (300МГц (CDCl ₃))
11	циклопентил	418 (МН ⁺)	Найдено С, 74,9; Н, 7,7; N, 10,0. C ₂₆ H ₂₄ N ₃ O ₂ треб. С, 74,8; Н, 7,5; N, 10,1% δ _н (300МГц; CDCl ₃) 1,4 (2Н, m), 1,6 (6Н, m), 2,05 (6Н, m), 2,9 (4Н, m), 3,2 (1Н, s), 3,5 (2Н, s) 7,3 (8Н, m) и 7,6 (2Н, d).
12	циклогексил	432 (МН ⁺)	Найдено С, 74,3; Н, 7,5; N, 9,55. C ₂₇ H ₂₆ N ₃ O ₂ . 1/4 H ₂ O треб. С, 74,4; Н, 7,7; N, 9,6% δ _н (300МГц; CDCl ₃) 1,05 (3Н, m), 1,15 (3Н, m), 1,5 (3Н, m), 1,7 (2Н, m), 2,1 (6Н, m), 2,9 (3Н, m), 3,2 (1Н, s), 3,5 (2Н, s), 7,3 (8Н, m) и 7,6 (2Н, d).
13	2-нафтил	475 (МН ⁺)	Найдено С, 77,7; Н, 5,9; N, 8,8. C ₃₁ H ₂₄ N ₃ O ₂ треб. С, 78,3; Н, 6,2; N, 8,8% δ _н (300МГц; CDCl ₃) 2,0 (6Н, m), 2,9 (3Н, m), 3,5 (2Н, s), 3,9 (1Н, s), 7,3 (8Н, m), 7,5 (5Н, m) и 7,9 (4Н, d).
14	пентафторэтил	468 (МН ⁺)	Найдено С, 59,1; Н, 4,7; N, 9,0. C ₂₄ H ₁₇ N ₃ O ₂ F ₅ треб. С, 59,1; Н, 4,7; N, 8,9% δ _н (300МГц; CDCl ₃) 2,0 (6Н, m), 2,9 (3Н, m), 3,5 (2Н, s), 4,4 (1Н, s), 7,3 (5Н, m), 7,4 (3Н, m) и 7,9 (2Н, m).
15	этинил	374 (МН ⁺)	Найдено С, 73,2; Н, 6,5; N, 10,9. C ₂₃ H ₁₃ N ₃ O ₂ . 1/20 H ₂ O треб. С, 73,3; Н, 6,2; N, 11,1% δ _н (300МГц; CDCl ₃) 2,0 (6Н, m), 2,9 (4Н, m), 3,5 (2Н, s), 3,9 (1Н, b), 7,3 (8Н, m) и 7,8 (2Н, m).

ПРИМЕР 16

3-(1,1-Дифенил-1-гидроксиметил)-5-[4-{1-(4-фторфенилметил)пиперидинил}]-1,2,4-оксадиазол

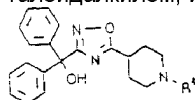


Твердый бикарбонат натрия (0,20г) добавляют к перемешиваемому раствору 3-(1,1-дифенил-1-гидроксиметил)-5-(4-пиперидинил)-1,2,4-оксадиазола (0,20г, 0,6ммол.) и 4-фторфенилметил хлорида (0,075см³, 0,6ммол.) в сухом диметилформамиде (1см³). Полученную смесь перемешивают в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 24 часов, а затем разделяют между этилацетатом (3x20см³) и насыщенным водным карбонатом натрия (20см³). Потом объединенные органические фракции высушивают над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Элюируя флэш-хроматографией (40г двуокиси кремния "Kieselgel 60") с использованием 30-50% этилацетата в гексане, получают целевое соединение (0,07г, 0,16ммол., 26%) (Найдено С, 72,6, Н, 5,95, N, 9,4. C₂₇H₂₆N₃O₂F требует С, 73,1, Н, 5,9, N, 9,5%); δ_н (300МГц, CDCl₃) 2,1 (6Н, m), 2,9 (3Н, m), 3,5 (2Н, s), 3,75 (1Н, s), 6,95 (2Н, d) и 7,4 (12Н, m); m/z (LRMS) 444 (МН⁺).

ПРИМЕРЫ 17 и 18

Соединения из следующих примеров, включенных в таблицу, имеющие нижеуказанную общую формулу, получают реакцией 3-(1,1-дифенил-1-гидроксиметил)-5-(4-пиперидинил)-1,2,4-оксадиазола с соответствующим

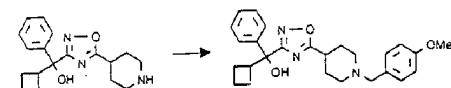
галоидалкилом, используя способ, описанный в Примере 1 б.



Пример	Галоидалкил	R ¹	LRMS	Анализ/δ _H (300 МГц (CDCl ₃))
17	3, 4-дихлорбензил хлорид		494 (MH ⁺) 496 (MH ⁺) 498 (MH ⁺)	Найдено С, 65.5; Н, 4.9; N, 8.6. C ₂₇ H ₂₅ N ₃ O ₂ Cl ₂ треб. С, 65.6; Н, 5.1; N, 8.7% δ _H (300 МГц (CDCl ₃)) 2.1 (6H, m), 2.9 (3H, m), 3.5 (2H, s), 3.75 (1H, s), 7.1 (1H, d) и 7.4 (12H, m).
18	5-(2-бромэтил)-2, 3- дигидробензофуран		482 (MH ⁺)	Найдено С, 74.9; Н, 6.5; N, 8.6. C ₃₀ H ₃₁ N ₃ O ₃ треб. С, 74.8; Н, 6.6; N, 8.7% δ _H (300 МГц (CDCl ₃)) 2.1 (6H, m), 2.5 (2H, m), 2.7 (2H, m), 3.0 (3H, m), 3.2 (2H, t), 3.9 (1H, s), 4.5 (2H, t), 6.7 (1H, d), 6.9 (1H, d), 7.0 (1H, s) и 7.4 (10H, m).

ПРИМЕР 19

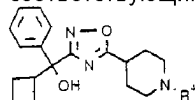
3-(1-Циклобутил-1-фенил-1-гидроксиметил)-5-[4-(1-(4-метоксибензил)пиперидинил)3-1,2,4-дксадиазол



Уксусную кислоту (0,04г, 0,6ммол.) добавляют к перемешиваемому раствору 3-(1-циклобутил-1-фенил-1-гидроксиметил)-5-(4-пиперидинил)-1,5,4-оксадиазола (0,16г, 0,5ммол.) в сухом тетрагидрофуране (15см³) при комнатной температуре в атмосфере азота. Затем добавляют 4-метоксибензальдегид (0,082г, 0,6ммол.) и натрий триацетоксиборгидрид (0,212г, 1,0ммол.) и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 6 часов. Потом содержимое колбы разделяют между дихлорметаном (100см³) и насыщенным водным бикарбонатом натрия. Органическую фракцию собирают, высушивают над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении, получая коричневое масло. Элюируя флэш-хроматографией (двуокись кремния "Kieselgel 60") с использованием 30-50% этилацетата в гексане, получают целевое соединение (0,125г, 0,28ммол., 56%) (Найдено С, 71,1, Н 7,25, N, 8,6. C₂₆H₃₁N₃O₃. 1/3 H₂O требует С, 71,7, Н, 7,2, N, 9,6%); δ_H (300 МГц, CDCl₃) 1,6-2,2 (12H, m), 3,2 (1H, s), 3,3 (1H, t), 3,4 (2H, s), 3,8 (3H, s), 6,95 (3H, m), 7,3 (4H, m), и 7,5 (2H, m); m/z (LRMS) 434 (MH⁺).

ПРИМЕРЫ 20-25

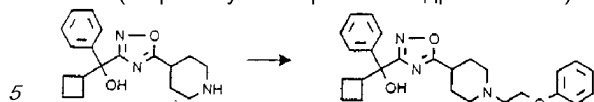
Соединения из следующих примеров, включенных в таблицу, имеющие нижеуказанную общую формулу, получают реакцией 3-(1-циклобутил-1-фенил-1-гидроксиметил)-5-(4-пиперидинил)-1,2,4-оксадиазола с соответствующим альдегидом, используя способ, описанный в Примере 19.



Пример	Альдегид	R ¹	LRMS	Анализ/δ _H (300 МГц; CDCl ₃)
20	4-гидроксibenз- альдегид		420 (MH ⁺)	Найд.С, 70,1; Н, 6,9; N, 9,8. C ₂₅ H ₂₅ N ₃ O ₃ . 1/2 H ₂ O треб. С, 70,1; Н, 7,1; N, 9,7% δ _H (300 МГц; CDCl ₃) 1,8-2,1 (12H, m), 2,9 (3H, m), 3,1 (1H, s), 3,3 (1H, t), 3,4 (2H, s), 6,7 (2H, d), 7,1 (2H, d), 7,2 (3H, m) и 7,5 (2H, d)
21	циклогексанкарбос- альдегид		409 (MH ⁺)	Найд.С, 71,3; Н, 8,6; N, 9,8. C ₂₅ H ₃₃ N ₃ O ₃ . 1/20 CH ₂ Cl ₂ требует С, 71,5; Н, 8,4; N, 9,95% δ _H (300 МГц; CDCl ₃) 0,8 (2H, m), 1,1 (3H, m), 1,4-2,1 (20H, m), 3,1 (1H, s), 3,3 (1H, t), 7,1 (3H, m), и 7,5 (2H, d)
22	тиофен-2- карбоальдегид		410 (MH ⁺)	Найд.С, 67,3; Н, 6,7; N, 10,2. C ₂₅ H ₂₁ N ₃ O ₂ S. Треб. С, 67,5; Н, 6,6; N, 10,3% δ _H (300 МГц; CDCl ₃) 1,8-2,1 (12H, m), 2,9 (3H, m), 3,1 (1H, s), 3,3 (1H, t), 3,8 (2H, s), 7,2 (4H, m), и 7,5 (2H, d)
23	фенилацетальдегид		418 (MH ⁺)	Найд.С, 74,9; Н, 7,5; N, 9,9. C ₂₆ H ₃₁ N ₃ O ₃ . Треб. С, 74,8; Н, 7,4; N, 10,1% δ _H (300 МГц; CDCl ₃) 1,8-2,1 (12H, m), 2,6 (2H, m), 2,8 (2H, m), 2,9 (3H, m), 3,1 (1H, s) 3,3 (1H, t), 7,2 (3H, m), 7,3 (5H, m) и 7,5 (2H, d)
24	3, 4-дихлор- бензальдегид		472 (MH ⁺)	Найд.С, 60,6; Н, 5,4; N, 7,2. C ₂₇ H ₂₅ N ₃ O ₂ Cl ₂ . Треб. С, 60,3; Н, 5,5; N, 8,3% δ _H (300 МГц; CDCl ₃) 1,8-2,1 (12H, m), 2,9 (3H, m), 3,1 (1H, s), 3,3 (1H, t), 3,4 (2H, s), 7,0-7,6 (8H, m).
25	2, 3- дигидробензо [b] фуран-5- карбоксальдегид		446 (MH ⁺)	Найд.С, 72,2; Н, 7,0; N, 9,0. C ₂₇ H ₃₁ N ₃ O ₃ . 2/3 H ₂ O треб. С, 72,1; Н, 7,1; N, 9,4% δ _H (300 МГц; CDCl ₃) 1,8-2,1 (10H, m), 2,9 (2H, m), 3,1 (2H, m), 3,3 (1H, m), 3,4 (2H, s), 4,5 (2H, t), 6,7 (1H, d), 7,0 (1H, d), 7,2 (1H, s), 7,2 (1H, s), 7,3 (3H, m) и 7,5 (2H, d)

ПРИМЕР 26

3-(1-Циклобутил-1-фенил-1-гидроксиметил)-5-[4-{1-(2-феноксиэтил)пиперидинил}]-1,2,4-оксадиазол

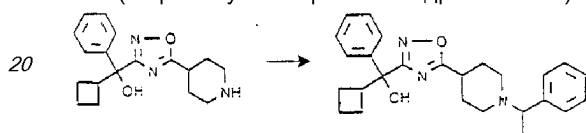


2-Феноксибромэтан (0,10г, 0,5ммол.) добавляют к раствору

3-(1-циклобутил-1-фенил-1-гидроксиметил)-5-(4-пиперидинил)-1,2,4-оксадиазола (0,16г, 0,5ммол.) в сухом тетрагидрофуране при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Затем добавляют этилдиизопропиламин (0,13г, 1,0ммол.) и полученный раствор перемешивают при температуре окружающей среды в течение 7 дней. Потом содержимое колбы разделяют между этилацетатом (3х30см³) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10см³). Затем объединенные органические экстракты высушивают и концентрируют при пониженном давлении. Элюируя флэш-хроматографией (двуокись кремния ("Kieselgel 60") с использованием 3% метанола в дихлорметане, получают целевое соединение (0,022г, 0,05ммол., 10%) δ_H (300МГц, CDCl₃) 1,6-2,2 (10H, m), 2,3 (2H, t), 2,8 (2H, t), 2,9 (1H, m), 3,0 (2H, m), 3,2 (1H, s), 3,3 (1H, q), 4,1 (2H, t), 6,9 (3H, m), 7,3 (5H, m), и 7,5 (2H, m); t/z (LRMS) 434 (MH⁺).

ПРИМЕР 27

3-(1-Циклобутил-1-фенил-1-гидроксиметил)-5-[4-{1-(α -метилбензил)пиперидинил}]-1,2,4-оксадиазол



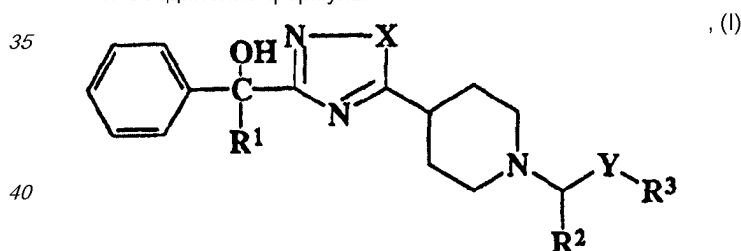
Вышеуказанное соединение получают реакцией

3-(1-циклобутил-1-фенил-1-гидроксиметил)-5-(4-пиперидинил)-1,2,4-оксадиазола с α -метилбензилбромидом, используя способ, описанный в Примере 26.

(Найдено С, 73,8, Н, 7,4, N 9,6. C₂₆H₃₁N₃O₂. 1/3 H₂O требует С, 73,8, Н, 7,5; N, 9,9%); δ_H (300МГц, CDCl₃) 1,3 (3H, s), 1,6-2,2 (12H, m), 2,8 (2H, m), 3,0 (1H, m), 3,2 (1H, s), 3,3 (1H, t), 3,5 (1H, m), 7,2 (8H, m) и 7,5 (2H, m); t/z (LRMS) 419 (MH⁺).

Формула винаходу

1. Соединение формулы



где R¹ представляет собой С₁-С₆алкил, гало(С₁-С₆алкил), С₃-С₇циклоалкил, С₂-С₆алкинил, гидрокс(С₂-С₆алкинил), (С₁-С₄алкокси)(С₂-С₆алкинил), арил, арил(С₁-С₄алкил), гетероарил или гетероарил(С₁-С₄алкил);

R² представляет собой Н или С₁-С₄алкил;

R³ представляет собой арил, гетероарил, 2,3-дигидробензофуранил или С₄-С₇циклоалкил;

X = О или S; а

Y представляет собой прямую связь, -CH₂-, -(CH₂)₂- или -CH₂O-; или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, в котором арильная группа представляет собой фенил или нафтил, каждый из которых необязательно имеет до трех заместителей и независимо выбран из С₁-С₄алкила, С₁-С₄алкоксила, гидроксила, галогена и трифторметила.

3. Соединение по п. 2, в котором арильную группу выбирают из фенила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из С₁-С₄алкила, С₁-С₄алкоксила, гидроксила, галогена и трифторметила; а также нафтила.

4. Соединение по п. 3, в котором арильная группа представляет собой фенил, фторфенил, дихлорфенил, гидроксифенил, метоксифенил или нафтил.

5. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в которых гетероарильная группа представляет собой тиенил, пиридил, тиазолил, бензотиазолил, тиадиазолил, пиазолил или пиримидинил, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя заместителями и независимо выбран из С₁-С₄алкила, С₁-С₄алкоксила, гидроксила и галогена.

6. Соединение по п. 5, в котором гетероарильная группа представляет собой тиенил, пиридил, тиазолил или бензотиазолил.

7. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в которых R¹ представляет собой С₁-С₆алкил,

пентафторэтил, C₄-C₆циклоалкил, этинил, -C≡C-CH₂OH, -C≡C-(CH₂)₄-OH; фенильную группу, необязательно замещенную одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкоксила и гидроксила; нафтил или гетероциклическую группу, выбранную из тиенила, пиридила, тиазолила и бензотиазолила, каждый из которых необязательно замещен галогеном, C₁-C₄алкилом, C₁-C₄алкоксилем или гидроксильем.

8. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в которых R² представляет собой H или CH₃.

9. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в которых R³ представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкоксила и гидроксила; 2,3-дигидробензофуранил; C₄-C₇циклоалкил или тиенил.

10. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в которых X = O.

11. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в которых Y представляет собой прямую связь, -CH₂- или -CH₂O-.

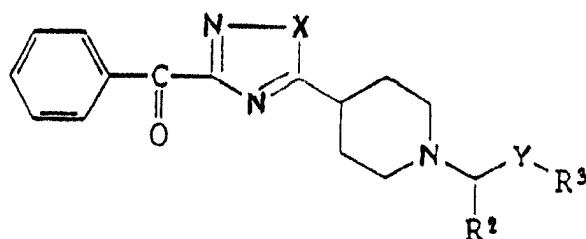
12. Соединение по п. 1, представляющее собой

3-(1-циклобутил-1-фенил-1-гидроксиметил)-5-[4-(1-бензилпиперидинил)]-1,2,4-оксадиазол или (+)-3-(1-циклобутил-1-фенил-1-гидроксиметил)-5-[4-(1-бензилпиперидинил)]-1,2,4-оксадиазол.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль по любому из предшествующих пунктов и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

14. Соединение формулы (II)

, (II)



где X, Y, R² и R³ имеют значения, указанные в п. 1.

15. Способ получения соединения формулы (1) по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли, отличающийся тем, что проводят реакцию соединения формулы (II) по п. 14 с реактивом Гриньяра, литийорганическим или церийорганическим соединением формулы:

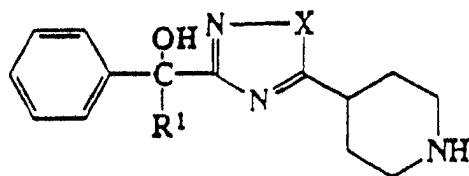
R¹MgHal, R¹Li или R¹-CeCl₂,

где Hal = Cl или Br, а R¹ имеет значения, указанные в п. 1, в органическом растворителе; при этом указанный способ также необязательно включает превращение продукта формулы (I) в фармацевтически приемлемую соль.

16. Способ по п. 15, отличающийся тем, что используют реагент формулы R¹MgBr или R¹Li, при этом R¹ имеет значения, указанные в п. 15.

17. Способ получения соединения формулы (I) по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли, отличающийся тем, что проводят реакцию соединения формулы (III) или его основной соли

, (III)



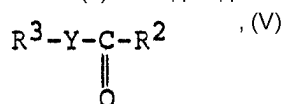
где R¹ и X имеют значения, указанные в п. 1,

либо (а) с соединением формулы (IV):

Q-CH(R²)-Y-R³, (IV)

где Q - отщепляемая группа, а R², R³ и Y имеют значения, указанные в п. 1;

либо (б) с альдегидом или кетоном формулы



где R², R³ и Y имеют значения, указанные в п. 1, в присутствии восстановителя и в органическом растворителе; при этом указанный способ также необязательно включает превращение продукта формулы (1) в фармацевтически приемлемую соль.

18. Способ по п. 17, отличающийся тем, что отщепляемая группа представляет собой тозилокси, мезилокси, трифторметансульфонилокси, Cl или Br и в котором восстановитель представляет собой триацетоксиборгидрид или цианоборгидрид натрия.

19. Способ по п. 17 или 18, отличающийся тем, что в (а) используют свободное основание соединения (III)

и реакцию проводят в присутствии акцептора кислоты.

20. Способ по п. 19, отличающийся тем, что акцептор кислоты представляет собой бикарбонат натрия или этилдиизопропиламин.

21. Способ по любому из пп. 15 - 20, отличающийся тем, что получают соединения по любому из пп. 2 - 12.

22. Способ по п. 15 получения соединения 3-(1-циклобутил-1-фенил-1-гидроксиметил)-5-[4-(1-бензилпиперидинил)]-1,2,4-оксадиазола, отличающийся тем, что бромид циклобутилмагния подвергают взаимодействию с 3-бензоил-5-[4-(1-бензилпиперидинил)]-1,2,4-оксадиазолом, необязательно с последующим разделением указанного соединения на его (+) и (-) энантиомеры.

23. Способ по п. 22, отличающийся тем, что разделение осуществляют с помощью ЖХВР.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2003, N 11, 15.11.2003. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.