



УКРАЇНА

(19) UA (11) 61068 (13) C2

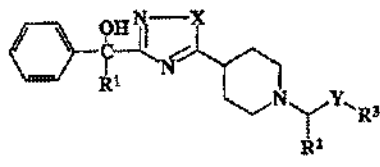
(51) 7 C07D413/04, C07D413/14,  
C07D417/04, C07D417/14, 211/36,  
A61K31/445МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

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

1

2

- (21) 98094939  
(22) 04 02 1997  
(24) 17 11 2003  
(86) PCT/EP97/00525, 04 02 1997  
(31) 9603755 1  
(32) 22 02 1996  
(33) GB  
(46) 17 11 2003, Бюл. № 11, 2003 р.  
(72) Маккензі Александр Родерік, GB, Вуд Ентоні, GB, Басс Роберт Джон, GB  
(73) ПФАЙЗЕР РІСЕРЧ ЕНД ДІВЕЛОПМЕНТ КОМПАНІ, Н В / С А, BE  
(56) EP 0323864 A, 12 07 1989  
WO 93/13083, 08 07 1993  
J Med Chem, 33 (1990), 1128-38  
J Med Chem, 33 (1990), 2052-59  
(57) 1 Соединение формулы



где R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, гало(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил, гидрокси(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил), (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси)(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил), арил, арил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил), гетероарил или гетероарил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил),  
R<sup>2</sup> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил,  
R<sup>3</sup> представляет собой арил, гетероарил, 2,3-дигидробензофуранил или C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил,  
X = O или S, а

Y представляет собой прямую связь, -CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- или -CH<sub>2</sub>O-, 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 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксила, 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 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксила, 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, тиадизолил, пиразолил или пиримидинил, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя заместителями и независимо выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксила, 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 R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, пентафторэтил, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкил, этинил, -C≡C-CH<sub>2</sub>OH, -C≡C-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-OH, фенильную группу, необязательно замещенную одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксила и гидроксила, нафтил или гетероциклическую группу, выбранную из тиенила, пиридила, тиазолила и бензотиазолила, каждый из которых необязательно замещен галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилом, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксилем или гидроксилем

8 Соединение по любому из предшествующих пунктов, в которых R<sup>2</sup> представляет собой H или CH<sub>3</sub>

9 Соединение по любому из предшествующих пунктов, в которых R<sup>3</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксила и гидроксила, 2,3-дигидробензофуранил, C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил 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, -CH<sub>2</sub>- или -CH<sub>2</sub>O-

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]

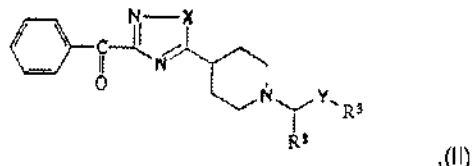
(13) C2

(11) 61068

(19) UA

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)



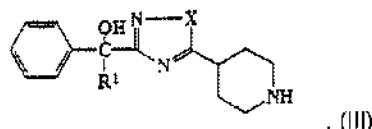
где X, Y, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> имеют значения, указанные в п 1  
15 Способ получения соединения формулы (I) по п 1 или его фармацевтически приемлемой соли, отличающийся тем, что проводят реакцию соединения формулы (II) по п 14 с реактивом Гриньяра, литийорганическим или церийорганическим соединением формулы

R<sup>1</sup>MgHal, R<sup>1</sup>Li или R<sup>1</sup>-CeCl<sub>2</sub>,

где Hal = Cl или Br, а R<sup>1</sup> 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 R<sup>1</sup>MgBr или R<sup>1</sup>Li, при этом R<sup>1</sup> имеет значения, указанные в п 15

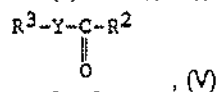
17 Способ получения соединения формулы (I) по п 1 или его фармацевтически приемлемой соли, отличающийся тем, что проводят реакцию соединения формулы (III) или его основной соли



где R<sup>1</sup> и X имеют значения, указанные в п 1, либо (a) с соединением формулы (IV)

Q-CH(R<sup>2</sup>)-Y-R<sup>3</sup>, (IV)

где Q - отщепляемая группа, а R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и Y имеют значения, указанные в п 1, либо (b) с альдегидом или кетоном формулы



где R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 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 (I) 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 (a) 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

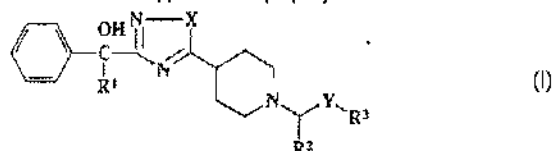
Данное изобретение относится к замещенным производным оксадиазола и тиадиазола. Соединениями по данному изобретению являются антагонисты мускаринового рецептора, селективные по отношению к мускариновым сайтам гладкой мускулатуры через сердечные мускариновые сайты и не обладающие какой-либо существенной 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 (слизистый 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<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, гало-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил), C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил, гидроксид-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил), (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси)-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил), арил, арил-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил), гетероарил или гетероарил-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил),

R<sup>2</sup> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил,

R<sup>3</sup> представляет собой арил, гетероарил, 2,3-дигидробензофуранил или C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкил,

X = O или S, a

Y представляет собой прямую связь,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2$  или  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ,

и их фармацевтически приемлемые соли

Под "галоген" 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  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ алкила,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ алкоксила, гидроксила, галогена и трифторметила.

Более предпочтительно, арильные группы выбирают из фенила, необязательно замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ алкила,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ алкоксила, гидроксила, 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, тиадизолил, пиразолил и пиримидинил, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя заместителями и независимо выбран из  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ алкила,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ алкоксила, гидроксила 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, цикlopентил и циклогексил, особенно циклобутил. Предпочтительной алкинильной группой является этинил. Предпочтительными гидрокси- $(\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкинил) группами являются  $\text{HO}-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$  и  $\text{HO}-(\text{CH}_2)_4-\text{C}\equiv\text{C}-$ . Предпочтительными галоалкильными группами являются трифторметил и пentaфторэтил.

$\text{R}^1$  предпочтительно представляет собой  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкил, пentaфторэтил,  $\text{C}_4$ - $\text{C}_6$ циклоалкил, этинил,  $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_4\text{OH}$ , фенильную группу, необязательно замещенную одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ алкила,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ алкоксила и гидроксила, нафтил или гетероциклическую группу, выбранную из тиенила, пиридила, тиазолила и бензотиазолила, каждый из которых необязательно замещен галогеном,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ алкилом,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ алкоксилем или гидроксилом.

$\text{R}^2$  предпочтительно представляет собой H или  $\text{CH}_3$ .

$\text{R}^3$  предпочтительно представляет собой либо фенил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ алкила,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ алкоксила и гидроксила, 2,3-дигидробензофуранил,  $\text{C}_4$ - $\text{C}_7$  циклоалкил, либо тиенил.

X предпочтительно представляет собой O.

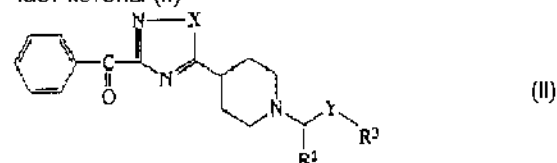
Y предпочтительно представляет собой прямую связь,  $-\text{CH}_2-$  или  $-\text{CH}_2\text{O}-$ .

Фармацевтически приемлемые соли соединения формулы (I) включают кислые соли присоеди-

нения, такие как гидрохлориды, гидробромиды, гидрофториды, сульфаты или бисульфаты, фосфаты или фосфаты водорода, ацетаты, бензилаты, цитраты, фумараты, глюконаты, лактаты, малеаты, мезитаты, сукцинаты и тартраты. Более подробный список фармацевтически приемлемых солей приведен, например, в Journal of Pharmaceutical Sciences, т. 66, №1, январь 1977 г., 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,  $\text{R}^2$  и  $\text{R}^3$  имеют значения, указанные для формулы (I), реакцией с реактивом Гриньяра, литийорганическим или церийорганическим реактивом формулы

$\text{R}^1\text{MgHal}$ ,  $\text{R}^1\text{Li}$  или  $\text{R}^1-\text{CeCl}_2$

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  $0^\circ\text{C}$  или ниже, предпочтительно, приблизительно при  $-78^\circ\text{C}$ .

Предпочтительным органическим растворителем является тетрагидрофуран.

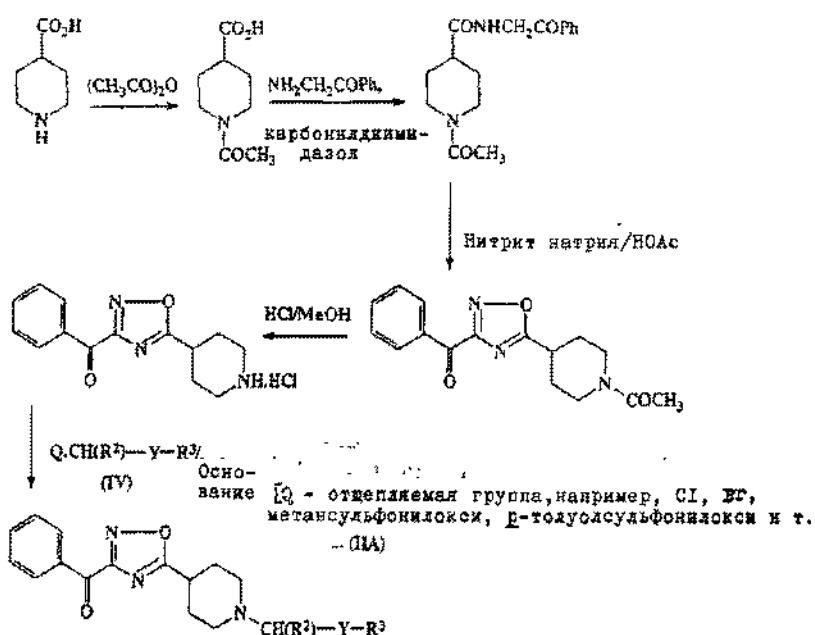
Предпочтительными реагентами Гриньяра являются бромиды магния.

Реактивы Гриньяра могут быть получены на месте, например, путем добавления галогенида формулы  $\text{R}^1\text{Hal}$  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  $0^\circ$  до  $-20^\circ\text{C}$ .

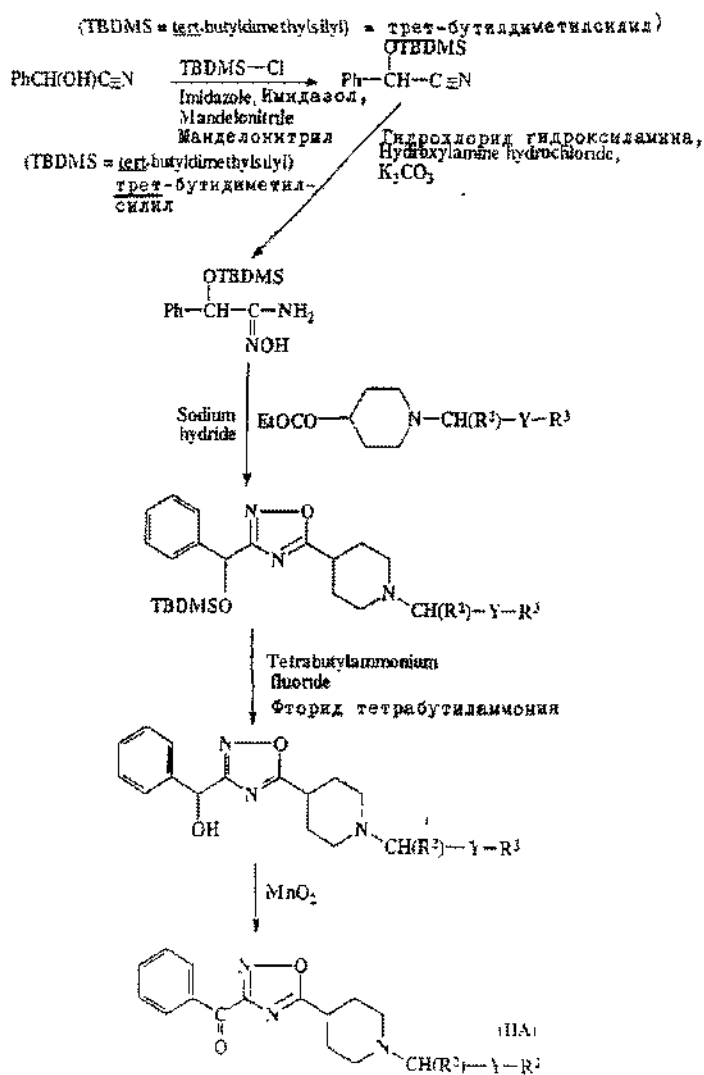
Продукт может быть выделен из реакционной смеси обычным способом.

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

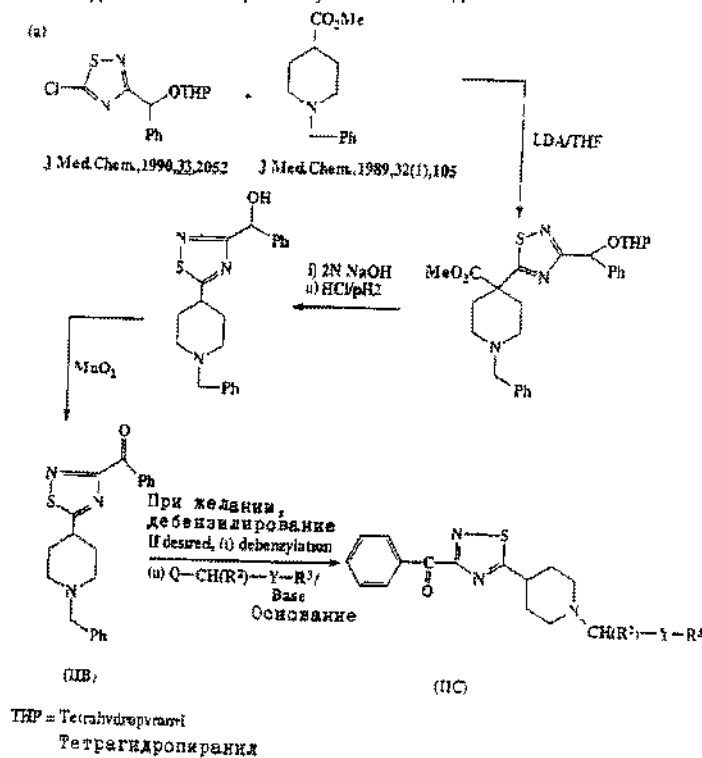
Промежуточные соединения (II), в которых  $\text{X}=\text{O}$ , получают обычными способами, например, следующими



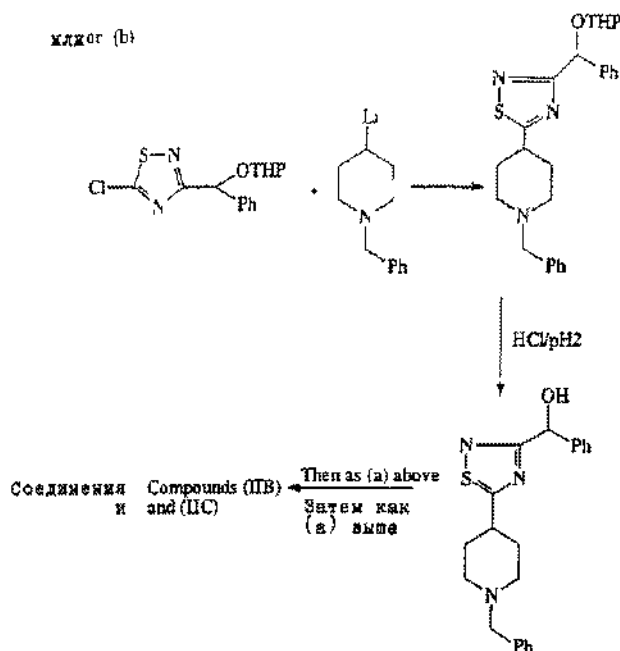
Альтернативным способом получения промежуточных соединений (IA) является следующий



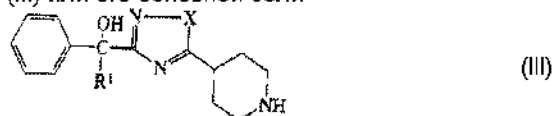
Способами получения триадиазольных промежуточных соединений являются следующие



или (b)



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



где R<sup>1</sup> и X имеют значения, указанные для формулы (I), либо (a) реакцией с соединением формулы (IV)

(IV)

где Q - отщепляемая группа, такая как тозил-оксид, мезилоксид, трифторметансульфонилоксид, Cl или Br, а R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и Y имеют значения, указанные для формулы (I),

либо (b) реакцией с альдегидом или кетоном формулы



где R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и Y имеют значения, указанные для формулы (I), в присутствии восстановителя, на-

пример, триацетоксиборгидрида или цианоборгидрида натрия, в подходящем органическом растворителе, например, тетрагидрофуране, и, обычно, при комнатной температуре

При использовании в (а) 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 (II), обычно реакцией с подходящим хлорформиатом, например,  $\alpha$ -хлорэтилхлорформиатом, 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, мочевого пузыря 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 сплюснутость 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 350мг в сутки для пациента среднего возраста (70кг). Таким образом, для обычного взрослого пациента индивидуальные таблетки или капсулы обычно содержат от 1 до 250мг 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 35мг на одну дозу. На практике врач определяет необходимую дозировку, наиболее подходящую каждому отдельно 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 инъекционных в чистом виде или в смеси с наполнителями, либо в виде эликсиров либо суспензий, содержащих коррегенты 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 ле-

карственного 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

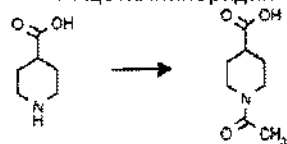
Далее данное изобретение включает все новые промежуточные соединения, приводимые в данном описании

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<sub>254</sub>. Спектры <sup>1</sup>H 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

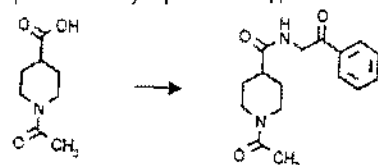
##### 1-Ацетилпиперидин-4-карбоновая кислота



Пиперидин-4-карбоновую кислоту (208г, 1,63мол) 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<sub>H</sub> (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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

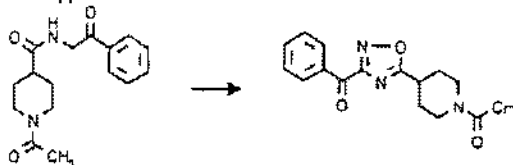


Карбонилдиимидазол (GDI) (212,0г, 1,31мол) добавляют порциями перемешиваемую суспензию 1-ацетилпиперидин-4-карбоновой кислоты (200,0г, 1,17мол) в сухом дихлорметане в атмосфере азота при комнатной температуре (следует обращать внимание на выделение CO<sub>2</sub>). Полученный раствор затем перемешивают при комнатной темпе-

ратуре в атмосфере азота в течение 2 часов. Добавляют α-аминоацетофенон гидрохлорид (210г, 1,22мол), а затем триэтиламин (170см<sup>3</sup>, 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 деионизируют 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<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH), т.пл. 161-162°C, δ<sub>H</sub> (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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

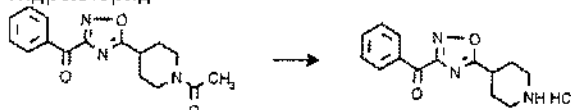
##### 3-Бензоил-5-(4-(1-ацетилпиперидинил))-1,2,4-оксадиазол



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 (120см<sup>3</sup>) при осторожном охлаждении на водно-ледяной бане. Полученную реакцию смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 144 часов, продолжая добавлять нитрит натрия (100г) и деионизированную воду (120см<sup>3</sup>) 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 (500см<sup>3</sup>), водным гидроксидом натрия (200см<sup>3</sup>, 10% вес/об) и деионизированной водой (500см<sup>3</sup>). 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<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH), т.пл. 97-100°C, δ<sub>H</sub> (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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<sup>+</sup>), 317 (MNH<sub>4</sub><sup>+</sup>) и 300 (MH<sup>+</sup>)

#### ПРЕПАРАТ 4

##### 3-Бензоил-5-(4-(1-ацетилпиперидинил))-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

(10см<sup>3</sup>) 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,  $\delta_H$  (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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 (M<sup>+</sup>)

#### ПРЕПАРАТ 5

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

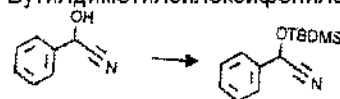


Бензил бромид (67см<sup>3</sup>, 0,56мол) добавляют к смеси 3-бензоил-5-(4-пиперидинил)-1,2,4-оксадиазол гидрохлорида (165г, 0,56мол) и твердого карбоната калия (194г, 1,40мол) в бутан-2-оне (1,8л). Затем содержимое колбы перемешивают при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 48 часов. Затем добавляют деионизированную воду (1,3л) и смесь энергично перемешивают в течение 1 часа. Органический слой собирают, а оставшуюся водную фракцию экстрагируют этилацетатом (500см<sup>3</sup>). 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%) R<sub>f</sub> 0,6 (95:5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH), т.пл. 67-69°C,  $\delta_H$  (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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 (LRMS) 348 (M<sup>+</sup>)

#### ПРЕПАРАТ 6

2-трет-

Бутилдиметилсилоксифенилацетонитрил



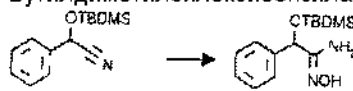
Манделонитрил (50г, 0,38мол) и имидазол (64г, 0,94мол) растворяют в диметилформамиде (100см<sup>3</sup>) и полученный раствор охлаждают в водно-ледяной бане. Затем в течение 20 минут по порциям добавляют трет-бутилдиметилсилилхлорид (68г, 0,45мол). Содержимое колбы нагревают до 35°C и перемешивают при этой температуре в течение 18 часов. Затем реакционную смесь охлаждают и разделяют между этилацетатом (3x100см<sup>3</sup>) и деионизированной водой (100см<sup>3</sup>). Объединенные органические фракции затем промывают рассолом (100см<sup>3</sup>), 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%),  $\delta_H$  (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) 0,1 (3H, s), 0,2 (3H, s), 1,0 (9H, s), 5,5 (1H, s), и 7,4 (5H, m)

#### ПРЕПАРАТ 7

$\alpha$ -трет-

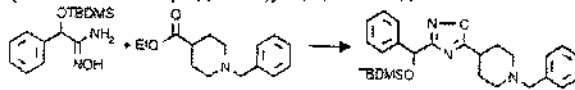
Бутилдиметилсилоксифенилаамидоксим



Твердый карбонат калия (54г, 0,39мол) добавляют к смеси 2-трет-бутилдиметилсилоксифенилацетонитрила (45г, 0,18мол) и гидроксиламина гидрохлорида (25г, 0,36мол) в этаноле (450см<sup>3</sup>) 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 (3x150см<sup>3</sup>) и деионизированной водой (100см<sup>3</sup>). Затем объединенные органические фракции промывают рассолом (100см<sup>3</sup>), высушивают над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении, получая целевое соединение в виде твердого желтого вещества (53,2г, 0,18мол, 100%)  $\delta_H$  (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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-( $\alpha$ -трет-Бутилдиметилсилоксифенил)-5-(4-(1-бензилпиперидинил))-1,2,4-оксадиазол



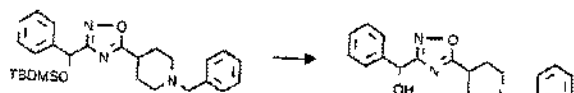
$\alpha$ -трет-

Бутилдиметилсилоксифенилаамидоксим (53,2г, 0,18мол) растворяют в тетрагидрофуране (400см<sup>3</sup>) 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 (125см<sup>3</sup>). 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 (2x200см<sup>3</sup>) и деионизированной водой (200см<sup>3</sup>). Затем объединенные органические фракции промывают рассолом (100см<sup>3</sup>), высушивают над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении, получая целевое соединение в виде желтовато-коричневого масла (62г, 0,13мол, 72%),  $\delta_H$  (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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-( $\alpha$ -гидроксифенил)-5-(4-(1-бензилпиперидинил))-1,2,4-оксадиазол





Тетрабутил аммоний фторид (237см<sup>3</sup>, 1М в тетрагидрофуране) добавляют по каплям к перемешиваемому раствору 3-( $\alpha$ -трет-бутилдиметилсипоксибензил)-5-{4-(1-бензилпиперидинил)}-1,2,4-оксадиазола (62г, 0,13мол) в тетрагидрофуране (200см<sup>3</sup>) при 0°C. Затем полученному раствору дают возможность нагреться до комнатной температуры и перемешивают еще 30 минут. Содержимое колбы разделяют между этилацетатом (3х200см<sup>3</sup>) и деионизированной водой (200см<sup>3</sup>), а объединенные органические фракции промывают рассолом (100см<sup>3</sup>), 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 C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 1/2 H<sub>2</sub>O требует С, 70,4, Н, 6,8, N 11,7%,  $\delta_H$  (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) 2,0 (6H, m), 2,9 (4H, m), 3,5 (2H, s), 5,9 (1H, d), и 7,3 (10H, m), m/z (LRMS) 350 (MH<sup>+</sup>).

#### ПРЕПАРАТ 10

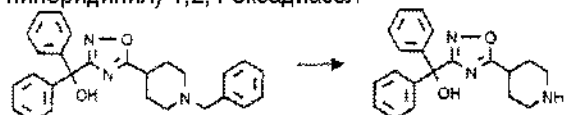
3-Бензоил-5-4-(1-бензилпиперидинил)-1,2,4-оксадиазол



Двуокись марганца (206г, 2,37мол) добавляют по порциям к механически перемешиваемому раствору 3-( $\alpha$ -гидроксibenзил)-5-{4-(1-бензилпиперидинил)}-1,2,4-оксадиазола (45,0г, 0,19мол) в сухом тетрагидрофуране (300см<sup>3</sup>) 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

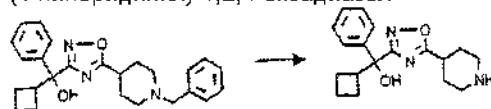


$\alpha$ -Хлорэтилхлорформат (0,27см<sup>3</sup>, 2,5ммол) добавляют по каплям к перемешиваемому раствору 3-(1,1-дифенил-1-гидроксиметил)-5-{4-(1-бензилпиперидинил)}-1,2,4-оксадиазола (1,00г, 2,30ммол) в сухом дихлорметане (10см<sup>3</sup>) при 0°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивают при 0°C в течение 40 минут, а затем концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток растворяют в метаноле (20см<sup>3</sup>) и нагревают при дефлегмации в течение 40 минут.

Затем содержимое колбы охлаждают, концентрируют при пониженном давлении и разделяют между дихлорметаном (100см<sup>3</sup>) и насыщенным водным бикарбонатом натрия (50см<sup>3</sup>). 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%), Rf 0,05 (90:10 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH),  $\delta_H$  (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) 1,9 (2H, m), 2,2 (2H, m), 2,8 (2H, t), 3,1 (1H, m), 3,3 (2H, m), 4,2 (1H, b), и 7,4 (10H, m), m/z (LRMS) 336 (MH<sup>+</sup>).

#### ПРЕПАРАТ 12

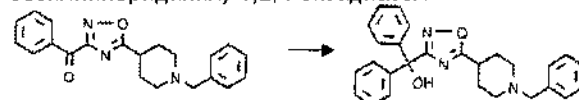
3-(1-Циклобутил-1-фенил-1-гидроксиметил)-5-(4-пиперидинил)-1,2,4-оксадиазол



$\alpha$ -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 (100см<sup>3</sup>). 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 (50см<sup>3</sup>) и нагревают при дефлегмации в течение 40 минут. Затем содержимое колбы охлаждают, концентрируют при пониженном давлении и разделяют между дихлорметаном (100см<sup>3</sup>) и насыщенным водным бикарбонатом натрия (50см<sup>3</sup>). 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%),  $\delta_H$  (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) 1,7 (6H, m), 2,0 (4H, m), 2,7 (4H, m), 3,1 (1H, m), 3,2 (2H, m), 3,3 (1H, m), 7,3 (3H, m), и 7,5 (2H, d), m/z (LRMS) 315 (MH<sup>+</sup>).

#### ПРИМЕР 1

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

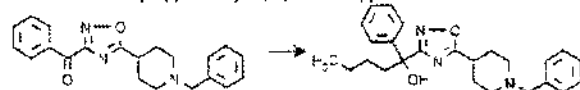


Фениллитий (5,0см<sup>3</sup>, 1,8М в циклогексане, 9,0ммол) добавляют по каплям к перемешиваемому раствору 3-бензоил-5-{4-(1-бензилпиперидинил)}-1,2,4-оксадиазола (3,0г, 8,6ммол) в сухом тетрагидрофуране (40см<sup>3</sup>) при -78°C в атмосфере азота. Затем полученному раствору дают возможность нагреться до комнатной температуры в течение двух часов и разделяют между этилацетатом (3х50см<sup>3</sup>) и рассолом (20см<sup>3</sup>). 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 C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 1/2 H<sub>2</sub>O требует С, 75,4, Н, 6,45, N, 9,8%), δ<sub>H</sub> (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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<sup>+</sup>)

#### ПРИМЕР 2

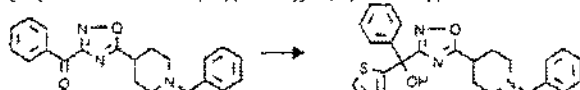
3-(1-пБутил-1-фенил-1-гидроксиметил)-5-4-(1-бензилпиперидинил)-1,2,4-оксадиазол



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 C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O, требует С, 74,0, Н, 7,7, 10,4%), δ<sub>H</sub> (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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<sup>+</sup>)

#### ПРИМЕР 3

3-[1-(2-Тиенил)-1-фенил-1-гидроксиметил]-5-(4-(1-бензилпиперидинил))-1,2,4-оксадиазол

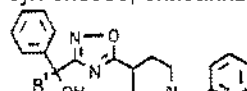


n-Бутиллитий (1,3см<sup>3</sup>, 2,5М в гексане, 3,25ммол) добавляют по каплям к перемешиваемому раствору тиафена (0,3см<sup>3</sup>, 3,0ммол) в сухом тетрагидрофуране (30см<sup>3</sup>) в атмосфере азота

при -78°C, и полученный раствор перемешивают при -78°C 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 (10см<sup>3</sup>), и полученную смесь перемешивают при -78°C в течение часа. Охлаждающую баню удаляют и содержимому колбы дают возможность нагреться до комнатной температуры в течение часа. Затем реакционную смесь разделяют между этилацетатом (3х50см<sup>3</sup>) и рассолом (20см<sup>3</sup>). 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 C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 1/4 H<sub>2</sub>O требует С, 68,9, Н, 5,9, N, 9,6%), δ<sub>H</sub> (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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<sup>+</sup>)

#### ПРИМЕРЫ 4-9

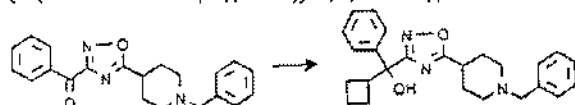
Соединения из нижеследующих примеров, включенных в таблицу, имеющие указанную общую формулу, получают реакцией 3-бензоил-5-4-(1-бензилпиперидинил)-1,2,4-оксадиазола с соответствующим соединением органолития, используя способ, описанный в Примере 3,



Пример	Предшественник органолития	R'	LRMS	Анализ/δ <sub>H</sub> (300 МГц; CDCl <sub>3</sub> )
4	2-бромпиперидин		427 (MH <sup>+</sup> )	Найд. С, 72,2; Н, 6,2; N, 12,9. С <sub>27</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O·1/4H <sub>2</sub> O треб. С, 72,5; Н, 6,2; N, 13,0% δ <sub>H</sub> (300 МГц; CDCl <sub>3</sub> ) 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-бромпиперидин		427 (MH <sup>+</sup> )	Найд. С, 73,3; Н, 6,1; N, 13,2. С <sub>26</sub> H <sub>26</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> требует С, 73,2; Н, 6,1, N, 13,1% δ <sub>H</sub> (300МГц; CDCl <sub>3</sub> ) 2,0 (6H, m), 2,9 (3H, m), 3,5 (2H, s), 4,0 (1H, s), 7,3 (12H, m), и 9,5 (2H, d)
6	тиазол		433 (MH <sup>+</sup> )	Найд. С, 66,1; Н, 5,5; N, 12,8. С <sub>21</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S·1/4H <sub>2</sub> O треб. С, 66,0; Н, 5,65; N, 12,8% δ <sub>H</sub> (300 МГц; CDCl <sub>3</sub> ) 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 <sup>+</sup> )	Найд. С, 69,9; Н, 5,8, N, 11,1. С <sub>24</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> S требует С, 69,7; Н, 5,4; N, 11,6% δ <sub>H</sub> (300 МГц; CDCl <sub>3</sub> ) 2,0 (6H, m), 2,9 (3H, m), 3,5 (2H, s), 5,0 (1H, s), 7,3 (10H, m), 7,7 (2H, d), 7,83 (1H, d) и 8,05 (1H, d)
8	пропаргиловый спирт		404 (MH <sup>+</sup> )	Найд. С, 69,1; Н, 6,2; N, 9,7. С <sub>21</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ·3/4H <sub>2</sub> O треб. С, 69,1; Н, 6,4, N, 10,1% δ <sub>H</sub> (300 МГц; CDCl <sub>3</sub> ) 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 <sup>+</sup> )	Найд. С, 72,1; Н, 7,0, N, 9,4. С <sub>27</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ·1/4H <sub>2</sub> O треб. С, 72,1; Н, 7,05; N, 9,3% δ <sub>H</sub> (300 МГц; CDCl <sub>3</sub> ) 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



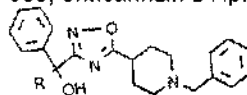
Циклобутилбромид (21,7см<sup>3</sup>, 0,23мол) по каплям добавляют к суспензии подвергнутого вращению магния (5,7г, 0,23мол) в сухом диэтиловом эфире (50см<sup>3</sup>) с такой скоростью, чтобы поддерживать дефлегмацию. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут, а затем по каплям добавляют к перемешиваемому раствору 3-бензоил-5-{4-(1-бензилпиперидинил)}-1,2,4-оксадиазола (40,0г, 0,115мол) в диэтиловом эфире (400см<sup>3</sup>) и тетрагидрофуране (100см<sup>3</sup>) 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 (30см<sup>3</sup>). Потом добавляют денонсированную воду (500см<sup>3</sup>) и смесь экстрагируют этилацетатом (3х200см<sup>3</sup>). 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 C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 1/4 H<sub>2</sub>O требует С, 73,5, Н, 7,3, N, 10,3%), δ<sub>H</sub> (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) 1,9 (12H, m), 2,9 (3H, m), 3,2 (1H, s), 3,3 (1H, m), 3,5 (2H, s), 7,3 (8H, m) и 7,5 (2H, d), m/z (LRMS) 403 (MH<sup>+</sup>)

Элюируя ЖХВР (колонка "Chiralpak AD" 2,5х25см) с использованием 20% изопропанола, 0,06% трифторуксусной кислоты, 0,03% диэтиламина в гексане со скоростью 7см<sup>3</sup>/мин, получают (-)-3-(1-циклобутил-1-фенил-1-гидроксиметил)-5-(4-(1-бензилпиперидинил))-1,2,4-оксадиазол, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>+48°, с 0,1, дихлорметан, и (+)-3-(1-циклобутил-1-фенил-1-гидроксиметил)-5-(4-(1-бензилпиперидинил))-1,2,4-оксадиазол, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>+51°, с 0,1, дихлорметан (Найдено С 74,3, Н, 7,2, N, 10,4 C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> требует С, 74,4, Н, 7,2, N, 10,4%)

## ПРИМЕРЫ 11-15

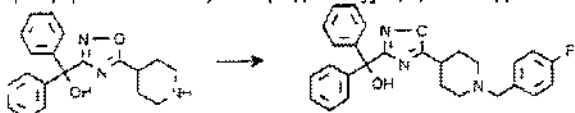
Соединения из следующих примеров, включенных в таблицу, имеющие нижеуказанную общую формулу, получают реакцией 3-бензоил-5-4-(1-бензилпиперидинил)-1,2,4-оксадиазола с соответствующим реагентом Гриньяра, используя способ, описанный в Примере 10



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

## ПРИМЕР 16

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

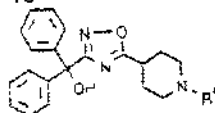



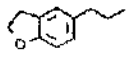
Твердый бикарбонат натрия (0,20г) добавляют к перемешиваемому раствору 3-(1,1-дифенил-1-гидроксиметил)-5-(4-пиперидинил)-1,2,4-оксадиазола (0,20г, 0,6ммол) и 4-фторфенилметил хлорида (0,075см<sup>3</sup>, 0,6ммол) в сухом диметилформамиде (1см<sup>3</sup>). Полученную смесь перемешивают в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 24 часов, а затем разделяют между этилацетатом (3х20см<sup>3</sup>) и насыщенным водным карбонатом натрия (20см<sup>3</sup>). Потом объединенные органические фракции высушивают над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Элюи-

руя 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 C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>F требует С, 73,1, Н, 5,9, N, 9,5%), δ<sub>H</sub> (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) 2,1 (6H, m), 2,9 (3H, m), 3,5 (2H, s), 3,75 (1H, s), 6,95 (2H, d) и 7,4 (12H, m), m/z (LRMS) 444 (MH<sup>+</sup>)

## ПРИМЕРЫ 17 и 18

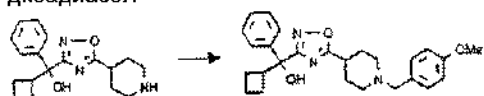
Соединения из следующих примеров, включенных в таблицу, имеющие нижеуказанную общую формулу, получают реакцией 3-(1,1-дифенил-1-гидроксиметил)-5-(4-пиперидинил)-1,2,4-оксадиазола с соответствующим галоидальным, используя способ, описанный в Примере 16



Пример	Галоидалкил	R <sup>1</sup>	LRMS	Анализ/δ <sub>H</sub> (300 МГц (CDCl <sub>3</sub> ))
17	3,4-дихлорбензил хлорид		494 (MH <sup>+</sup> ) 496 (MH <sup>+</sup> ) 498 (MH <sup>+</sup> )	Найдено C, 65.5; H, 4.9; N, 8.6. C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> треб. C, 65.6; H, 5.1; N, 8.7% δ <sub>H</sub> (300 МГц (CDCl <sub>3</sub> )) 2.1 (6H, m), 2.9 (3H, m), 3.5 (2H, s), 3.75 (1H, s), 7.1 (1H, d) и 7.4 (1H, m).
18	5-(2-бромэтил)-2,3- дигидробензофуран		482 (MH <sup>+</sup> )	Найдено C, 74.9; H, 6.6; N, 8.6. C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> O. треб. C, 74.8; H, 6.6; N, 8.7% δ <sub>H</sub> (300 МГц (CDCl <sub>3</sub> )) 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 (1H, m).

## ПРИМЕР 19

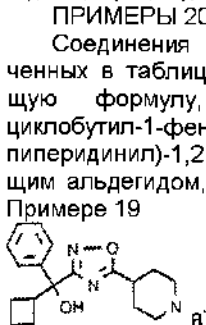
3-(1-Циклобутил-1-фенил-1-гидроксиметил)-5-[4-(1-(4-метоксибензил)пиперидинил)3-1,2,4-оксадиазол]





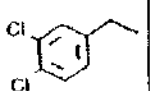
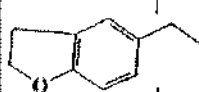


Уксусную кислоту (0,04г, 0,6ммол) добавляют к перемешиваемому раствору 3-(1-циклобутил-1-фенил-1-гидроксиметил)-5-(4-пиперидинил)-1,5,4-оксадиазола (0,16г, 0,5ммол) в сухом тетрагидрофуране (15см<sup>3</sup>) при комнатной температуре в атмосфере азота. Затем добавляют 4-метоксибензальдегид (0,082г, 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 (100см<sup>3</sup>) 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 C, 71,1, H 7,25, N, 8,6. C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 1/3 H<sub>2</sub>O требует C, 71,7, H, 7,2, N, 9,6%), δ<sub>H</sub> (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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<sup>+</sup>)

ПРИМЕРЫ 20-25

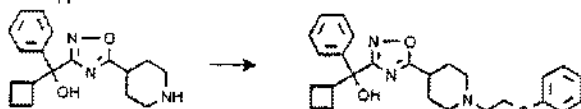
Соединения из следующих примеров, включенных в таблицу, имеющие нижеуказанную общую формулу, получают реакцией 3-(1-циклобутил-1-фенил-1-гидроксиметил)-5-(4-пиперидинил)-1,2,4-оксадиазола с соответствующим альдегидом, используя способ, описанный в Примере 19



Пример	Альдегид	R <sup>1</sup>	LRMS	Анализ/δ <sub>H</sub> (300 МГц; CDCl <sub>3</sub> )
20	4-гидроксibenз- альдегид		420 (MH <sup>+</sup> )	Найд. C, 70,1; H, 6,9; N, 9,8. C <sub>23</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> . 1/2 H <sub>2</sub> O треб. C, 70,1; H, 7,1; N, 9,7% δ <sub>H</sub> (300 МГц; CDCl <sub>3</sub> ) 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 <sup>+</sup> )	Найд. C, 71,3; H, 8,6; N, 9,8. C <sub>23</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O. 3/20 CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> требует C, 71,3; H, 8,4; N, 9,95% δ <sub>H</sub> (300 МГц; CDCl <sub>3</sub> ) 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- карбоксальдегид		419 (MH <sup>+</sup> )	Найд. C, 67,3; H, 6,7; N, 10,2. C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S. Треб. C, 67,5; H, 6,6; N, 10,3% δ <sub>H</sub> (300 МГц; CDCl <sub>3</sub> ) 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 <sup>+</sup> )	Найд. C, 74,9; H, 7,5; N, 9,9. C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> . Треб. C, 74,8; H, 7,4; N, 10,1% δ <sub>H</sub> (300 МГц; CDCl <sub>3</sub> ) 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 <sup>+</sup> )	Найд. C, 60,6; H, 5,4; N, 7,2. C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> . Треб. C, 60,3; H, 5,5; N, 8,3% δ <sub>H</sub> (300 МГц; CDCl <sub>3</sub> ) 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 <sup>+</sup> )	Найд. C, 72,2; H, 7,0; N, 9,0. C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> . Треб. C, 72,1; H, 7,1; N, 9,4% δ <sub>H</sub> (300 МГц; CDCl <sub>3</sub> ) 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

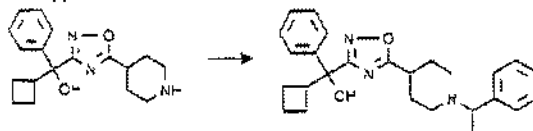


2-Феноксибромэтан (0,10г, 0,5ммол) добавляют к раствору 3-(1-циклобутил-1-фенил-1-гидроксиметил)-5-(4-пиперидинил)-1,2,4-оксадиазола (0,16г, 0,5ммол) в сухом тетрагидрофуране при температуре окружающей среды в атмосфере азота. Затем добавляют этилдиизопропиламин (0,13г, 1,0ммол) и полученный раствор перемешивают при температуре окружающей среды в течение 7 дней. Потом содержимое колбы разделяют между этилацетатом (3х30см<sup>3</sup>) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10см<sup>3</sup>). 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%)  $\delta_n$

(300МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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<sup>+</sup>)

## ПРИМЕР 27

3-(1-Циклобутил-1-фенил-1-гидроксиметил)-5-[4-{1-( $\alpha$ -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  $\alpha$ -метилбензилбромидом, используя способ, описанный в Примере 26

(Найдено C, 73,8, H, 7,4, N 9,6 C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 1/3 H<sub>2</sub>O требует C, 73,8, H, 7,5, N, 9,9%),  $\delta_n$  (300МГц, CDCl<sub>3</sub>) 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 (6H, m) и 7,5 (2H, m),  $t/z$  (LRMS) 419 (MH<sup>+</sup>)