



УКРАЇНА

(19) UA (11) 82434 (13) C2

(51) МПК (2006)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61P 25/00

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/496

C07D 401/14 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОЛІГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ І ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК АНТАГОНІСТІВ МЕТАБОТРОПНОГО РЕЦЕПТОРА ГЛЮТАМАТУ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ

1

2

(21) а200608216

(22) 17.02.2005

(24) 10.04.2008

(86) PCT/US2005/005216, 17.02.2005

(31) 60/545,292

(32) 18.02.2004

(33) US

(46) 10.04.2008, Бюл.№ 7, 2008 р.

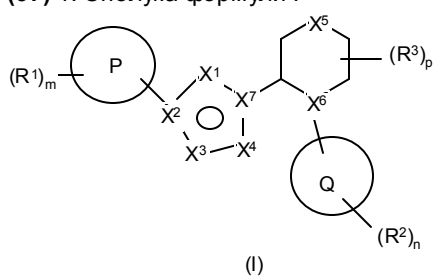
(72) АРОРА ДЖАЛАЙ, ЕДВАРДС ЛУІЗ, АЙЗЕК
МЕТВІН, КЕРС АННІКА, СТААФ КАРІН, СЛЕССИ
АБДЕЛЬМАЛІК, СТЕФАНАК ТОМІСЛАВ, ВЕНСБО
ДЕЙВІД, СІНЬ ТАО, ГОЛЬМ БЙОРН

(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ

(56) WO 03/029210 A, 10.04.2003

WO 2004/014902 A, 19.02.2004

(57) 1. Сполука формули I



жно вибрані з групи, яку складають С, N і O, а зазначене кільце і зазначене злине кільце можуть бути заміщені однією або більше А;
де будь-які С₁₋₆алкіл, арил або гетероарил для R¹, R² і R³ можуть бути заміщені однією або більше А;
А вибрана з групи, яку складають: гідроген, гідрокси, галоген, нітро, оксо, С₀₋₆алкілціано, С₀₋₄алкілС₃₋₆циклоалкіл, С₁₋₆алкіл, -ОС₁₋₆алкіл, С₁₋₆алкілгалоген, С₁₋₆алкілгалоген, С₂₋₆алкеніл, С₀₋₃алкіларил, С₀₋₆алкілOR⁵, ОС₂₋₆алкілOR⁵, С₀₋₆алкілSR⁵, ОС₂₋₆алкілSR⁵, (CO)R⁵, O(CO)R⁵, ОС₂₋₆алкілціано, ОС₁₋₆алкілCO₂R⁵, O(CO)OR⁵, ОС₁₋₆алкіл(CO)R⁵, С₁₋₆алкіл(CO)R⁵, NR⁵OR⁶, С₀₋₆NR⁵R⁶, ОС₂₋₆алкілNR⁵R⁶, С₀₋₆алкіл(CO)NR⁵R⁶, ОС₁₋₆алкіл(CO)NR⁵R⁶, ОС₂₋₆алкілNR⁵(CO)R⁶, С₀₋₆алкілNR⁵(CO)R⁶, С₀₋₆алкілNR⁵(CO)NR⁵R⁶, O(CO)NR⁵R⁶, С₀₋₆алкіл(SO₂)NR⁵R⁶, ОС₂₋₆алкіл(SO₂)NR⁵R⁶, С₀₋₆алкілNR⁵(SO₂)R⁶, ОС₂₋₆алкілNR⁵(SO₂)R⁶, SO₃R⁵, С₁₋₆алкілNR⁵(SO₂)NR⁵R⁶, ОС₂₋₆алкіл(SO₂)R⁵, С₀₋₆алкіл(SO₂)R⁵, С₀₋₆алкіл(SO₂)R⁵, ОС₂₋₆алкіл(SO₂)R⁵ і 5- або 6-членне кільце, що містить атоми, незалежно вибрані з групи, яку складають С, N, O і S;
R⁵ і R⁶ незалежно вибрані з Н, С₁₋₆алкілу, С₃₋₇циклоалкілу і арилу;
m дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;
n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;
p дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;
її сіль або гідрат,
за умови, що ця сполука не є:
4,4'-(1,2-піперазинділ)діантипірином,
дигідрохлоридом 4,4'-(1,2-піперазинділ)діантипірину або
дипікратом 4,4'-(1,2-піперазинділ)діантипірину.

2. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що m дорівнює 1, 2, 3 або 4.

3. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що X⁷ є С.

4. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що X⁵ вибрана з групи, яку складають CR⁴R⁴, NR⁴, O, S, SO і SO₂.

5. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що X³ вибрана з групи, яку складають N і O.

6. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що Р є арилом.

7. Сполука за п. 6, яка відрізняється тим, що Р є фенолом.

8. Сполука за п. 7, яка відрізняється тим, що m дорівнює 1 або 2.

9. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R¹ вибрана з групи, яку складають: галоген, С₁₋₆алкілгалоген, ОС₁₋₆алкілгалоген, С₁₋₆алкіл, ОС₁₋₆алкіл, С₁₋₆алкілOR⁵, С₀₋₆алкілціано, С₀₋₆алкілNR⁵R⁶.

10. Сполука за п. 9, яка відрізняється тим, що R¹ вибрана з групи, яку складають: Cl, F, Me, OMe, CF₃, OCF₃ і CN.

11. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що X² є С.

12. Сполука за п. 11, яка відрізняється тим, що X¹ є N або CR⁴.

13. Сполука за п. 12, яка відрізняється тим, що X³ є O, X⁴ є N і коли X³ є N, то X⁴ є O.

14. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що X² є N.

15. Сполука за п. 14, яка відрізняється тим, що X¹ є N.

16. Сполука за п. 15, яка відрізняється тим, що X³ є N і X⁴ є N або CR⁴.

17. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що X⁶ є N.

18. Сполука за п. 12, яка відрізняється тим, що X⁵ вибрана з групи, яку складають зв'язок, CR⁴R⁴, NR⁴ і O.

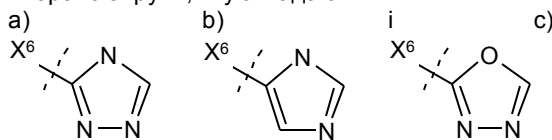
19. Сполука за п. 13, яка відрізняється тим, що X⁵ вибрана з групи, яку складають зв'язок, O і NR⁴.

20. Сполука за п. 16, яка відрізняється тим, що X⁵ вибрана з групи, яку складають O і CR⁴.

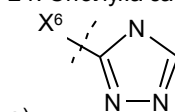
21. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R⁴ вибрана з групи, яку складають: гідроген, С₁₋₆алкіл, С₁₋₆алкілгалоген і галоген.

22. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що Q є гетероарилом.

23. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що Q вибрана з групи, яку складають:



24. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що Q є



25. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що R² і R³ незалежно вибрані з групи, яку складають: С₁₋₄алкілгалоген, С₁₋₆алкіл, С₃₋₆циклоалкіл, С₀₋₆алкіларил і С₀₋₆алкілгетероарил.

26. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що А вибрана з групи, яку складають: гідроген, гідроксил, галоген, С₀₋₆алкілціано, С₁₋₆алкіл, -ОС₁₋₆алкіл, С₁₋₆алкілгалоген, ОС₁₋₆алкілгалоген.

27. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що вона вибрана з сполук:

4-(5-{2-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-4-метил-4Н[1,2,4]триазол-3-іл)-піридин, 3-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-4-(4-метил-5-піридин-4-іл-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)-морфолін, 3-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-4-[5-(4-дифлуорметоксифеніл)-4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-морфолін, 3-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-4-(4-метил-5-піридин-4-іл-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)-морфолін, 3-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-4-[5-(4-дифлуорметоксифеніл)-4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-морфолін, трет-бутиловий естер 3-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-4-(4-метил-5-піридин-4-іл-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти, 2-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-1-(4-метил-5-піридин-4-іл-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)-піперазин,

2-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-4-метил-1-(4-метил-5-піридин-4-іл-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)-піперазин, трет-бутиловий естер 3-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-4-[5-(4-дифлуорметоксифеніл)-4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-піперазин-1-карбонової кислоти, 2-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-1-[5-(4-дифлуорметоксифеніл)-4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-піперазин, 2-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-1-[5-(4-дифлуорметоксифеніл)-4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-4-метилпіперазин, 2-[2-(3-хлорфеніл)-2Н-тетразол-5-іл]-1-[5-(4-дифлуорметокси)феніл]-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піперидин, 4-(5-{2-[2-(3-хлорфеніл)-2Н-тетразол-5-іл]піперидин-1-іл}-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин, 2-[2-(3-хлорфеніл)-2Н-тетразол-5-іл]-1-[5-(4-метоксифеніл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піперидин, 4-(5-{2-[2-(3-хлорфеніл)-2Н-тетразол-5-іл]піперидин-1-іл}-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)диметиламін, 4-(5-{2-[2-(3-хлорфеніл)-2Н-тетразол-5-іл]-піперидин-1-іл}-4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)-бензил)-диметиламін, 2-[4-(5-{2-[2-(3-хлорфеніл)-2Н-тетразол-5-іл]-піперидин-1-іл}-4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)-феноксі]-етил)-диметиламін, (R)-3-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-4-(4-метил-5-піридин-4-іл-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)-морфолін, (S)-3-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-4-(4-метил-5-піридин-4-іл-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)-морфолін, (R)-2-[2-(3-хлорфеніл)-2Н-тетразол-5-іл]-1-[5-(4-дифлуорметокси)феніл]-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піперидин, (S)-2-[2-(3-хлорфеніл)-2Н-тетразол-5-іл]-1-[5-(4-дифлуорметокси)феніл]-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піперидин, (R)-4-(5-{2-[2-(3-хлорфеніл)-2Н-тетразол-5-іл]піперидин-1-іл}-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин, (S)-4-(5-{2-[2-(3-хлорфеніл)-2Н-тетразол-5-іл]піперидин-1-іл}-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин, 4-[5-(5-{2-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-піролідин-1-іл}-4-циклопропіл-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)-піридин-2-іл]-морфолін, 4-[5-(5-{2-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-піролідин-1-іл}-4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)-піридин-2-іл]-морфолін, 3-(5-{2-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-піролідин-1-іл}-4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)-піридин, 4-(5-{2-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-піролідин-1-іл}-4-циклопропіл-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)-піридин, 3-[5-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-4-(5-піридин-4-іл-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)-морфолін, 3-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-4-(4-циклопропіл-5-піридин-3-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-морфолін, 3-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-4-(4-циклопропіл-5-піридин-4-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-морфолін,

3-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-4-(4-метил-5-піридин-3-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-морфолін, 3-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-4-[5-(6-метоксипіридин-3-іл)-4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-морфолін, 3-[3-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-[5-(2-метоксипіридин-4-іл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]-морфолін, 3-[3-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-[5-(2-метилпіридин-4-іл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]-морфолін, 3-[3-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-[5-(5-флуорпіридин-3-іл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]-морфолін, 3-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-4-[5-(5-флуорпіридин-3-іл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]-морфолін, 3-[3-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-(4-метил-5-піридин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-морфолін, 4-[5-(5-флуорпіридин-3-іл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]-3-[3-(3-йодфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-морфолін, 3-[3-(3-йодфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-(4-метил-5-піридин-4-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-морфолін, 3-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-4-[5-(2-метилпіридин-4-іл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]-морфолін, 3-[2-(3-хлорфеніл)-2Н-тетразол-5-іл]-4-(4-метил-5-піридин-3-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-морфолін, 3-[2-(3-хлорфеніл)-2Н-тетразол-5-іл]-4-[5-(3,5-дифлуорфеніл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]-морфолін, 3-(5-{2-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]піролідин-1-іл}-4-циклопропіл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин і 4-(5-{2-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]піролідин-1-іл}-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин.

28. Фармацевтична композиція, яка містить як активний інгредієнт терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-26 з одним або більше фармацевтично прийнятними розріджувачами, ексципієнтами і/або інертними носіями.

29. Фармацевтична композиція за п. 28, яка **відрізняється** тим, що призначена для використання у лікуванні розладів, опосередкованих mGluR5.

30. Сполука за будь-яким з пп. 1-27, призначена для застосування у терапії.

31. Сполука за будь-яким з пп. 1-27, призначена для лікування розладів, опосередкованих mGluR5.

32. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-27 у виготовленні медикаменту для лікування розладів, опосередкованих mGluR5.

33. Спосіб лікування розладів, опосередкованих mGluR5, в якому вводять ссавцю, включаючи людину, який потребує такого лікування, терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-27.

34. Спосіб за п. 33, який **відрізняється** тим, що призначений для застосування у лікуванні неврологічних розладів.

35. Спосіб за п. 33, який **відрізняється** тим, що призначений для застосування у лікуванні психіатричних розладів.

36. Спосіб за п. 33, який **відрізняється** тим, що призначений для застосування у лікуванні хронічних і гострих больових розладів.

37. Спосіб за п. 33, який **відрізняється** тим, що призначений для застосування у лікуванні шлунково-кишкових розладів.

38. Спосіб інгібування активування рецепторів mgluR5, в якому обробляють клітини, що містять зазначений рецептор, ефективною кількістю сполуки за п. 1.

Винахід стосується нового класу сполук, фармацевтичних композицій, що містять зазначені сполуки, і застосування зазначених сполук у терапії. Винахід стосується також способів приготування зазначених сполук і нових інтермедіатів, що використовуються при їх приготуванні.

Глютамат є головним збуджуючим нейротрансмітером у центральній нервовій системі (ЦНС) ссавців. Дія глютамату на центральні нейрони полягає у приєднанні до клітинної поверхні рецепторів і її активуванні. Ці рецептори розділяють на два головні класи - іонотропічні і метаботропічні рецептори глютамату, базуючись на структурних особливостях протейнів рецептора, через які рецептори пересилають сигнали у клітину, і на фармакологічних профілях.

Метаботропічними рецепторами глютамату (mgluR) є з'єднані G-протейном рецептори, що активують різні внутрішньоклітинні дріг інформаційні системи після зв'язування глютамату. Активування mgluR у цілісному нейроні ссавця викликає одну або декілька реакцій: активування фосфоліпази C; підвищення рівня гідролізу фосфоїнозитиду (PI); вивільнення внутрішньоклітинного кальцію; активування фосфоліпази D; активування або інгібування аденілілциклази; підвищення або зниження формування циклічного аденозинмонофосфату (сАМР); активування гуанілілциклази; підвищення утворення циклічного гуанозинмонофосфату (сGMP); активування фосфоліпази A₂; підвищення вивільнення арахідонічної кислоти; і підвищення або зниження активності іонних каналів, керованих напругою і керованих лігандом. [Див. Schoepp et al., Trends Pharmacol. Sci. 74: 13 (1993), Schoepp, Neurochem. Int. 24: 439 (1994), Pin et al., Neuropharmacology 34: 1 (1995), Bordin and Ugolini, Prog. Neurobiol. 59: 55 (1999)].

Молекулярним клонуванням були визначені вісім різних субтипів mgluR, позначених mgluR1 - mgluR8. [Див. Nakanishi, Neuron 73: 1031 (1994), Pin et al., Neuropharmacology 34: 1 (1995), Knopfel et al., J. Med. Chem. 38: 1417 (1995)]. Подальша диверсифікація рецептора виявляється через експресію інших розщеплених форм певних субтипів mgluR. [Див. Pin et al., PNAS 89: 10331 (1992), Minakami et al., BBRC 799:1136 (1994), Joly et al., J. Neurosci. 75:3970 (1995)].

Субтипи метаботропічного рецептора глютамату можна розділити на три групи: Групу I, Групу II і Групу III mgluR, базуючись на гомології амінокислотної послідовності, другій інформаційній системі рецепторів і на їх фармакологічних характеристиках. Група I mgluR включає mgluR1, mgluR5 і їх розщеплені варіанти. Зв'язування агоністів з цими

рецепторами активує фосфоліпазу C і мобілізує внутрішньоклітинний кальцій.

Неврологічні психіатричні і больові розлади

Згідно з спробами зрозуміти фізіологічні ролі Групи I mgluR, вважають, що активування цих рецепторів викликає нейронне збудження. Різні дослідження показали, що агоністи Групи I mgluR можуть викликати постсинаптичне збудження після дії на нейрони у гіпокампі, корі мозку, мозочку і в інших місцях ЦНС. Є свідчення того, що це збудження є наслідком прямого активування постсинаптичного mgluR, але вважають також, що активування пресинаптичного mgluR викликає підвищення вивільнення нейротрансмітеру. [Див. Baskys, Trends Pharmacol. Sci. 15: 92 (1992), Schoepp, Neurochem. Int. 24: 439 (1994), Pin et al., Neuropharmacology 34: 1 (1995), Watkins et al., Trends Pharmacol. Sci. 15: 33 (1994)].

Метаботропічні рецептори глютамату беруть участь у багатьох нормальних процесах у ЦНС ссавців. Активування mgluR, як було показано, є необхідним для індукування довготермінового потенціювання гіпокампу і довготермінової депресії мозочку. [Див. Bashir et al., Nature 363: 347 (1993), Bortolotto et al., Nature 368: 740 (1994), Aiba et al., Cell 79: 365 (1994), Aiba et al., клітин 79: 377 (1994)]. Роль активування mgluR у ноціцепції і анальгезії також була показана. [Див. Meller et al., Neuroreport 4: 879 (1993), Bordin and Ugolini, Brain Res. 871: 223 (1999)]. Крім того, було показано, що активування mgluR відіграє модуляторну роль у різних нормальних процесах, включаючи синаптичну передачу, нейронний розвиток, апоптичну смерть нейронів, синаптичну пластичність, просторове навчання, нюхову пам'ять, центральний контроль серцевої активності, пробудження, моторний контроль і контроль вестибулоокулярного рефлексу. [Див. Nakanishi, Neuron 13: 1031 (1994), Pin et al., Neuropharmacology 34: 1, Knopfel et al., J. Med. Chem. 38: 1417 (1995)].

Крім того, вважають, що Група I метаботропічних рецепторів глютамату грає певну роль у різних гострих і хронічних патофізіологічних процесах і розладах, що діють на ЦНС, включаючи інсульт, травму голови, аноксичні і ішемічні травми, гіпоглікемію, епілепсію, нейродегенеративні розлади, наприклад, хворобу Альцгеймера, психіатричні розлади і біль. [Див. Schoepp et al., Trends Pharmacol. Sci. 14: 13 (1993), Cunningham et al., Life Sci. 54: 135 (1994), Hollman et al., Ann. Rev. Neurosci. 17: 31 (1994), Pin et al., Neuropharmacology 34: 1 (1995), Knopfel et al., J. Med. Chem. 38: 1417 (1995), Spooren et al., Trends Pharmacol. Sci. 22: 331 (2001), Gasparini et al. Curr.

Opin. Pharmacol. 2: 43 (2002), Neugebauer Pain 98: 1 (2002)]. Вважають, що більшість цих патологій викликаються надмірним індукованим глутаматом збудженням нейронів ЦНС. Оскільки, як вважають, Група I mgluR підвищує опосередковане глутаматом нейронне збудження через постсинаптичні механізми і підвищене пресинаптичне вивільнення глутамату, їх активування, можливо, сприяє патології. Тому деякі антагоністи Групи I рецепторів mgluR можуть мати терапевтичну цінність для усіх станів, викликаних надмірним індукованим глутаматом збудженням нейронів ЦНС, зокрема, як нейрозахисні агенти, аналгетики або антиконвульсанти.

Останні досягнення у виявленні нейрофізіологічних ролей метаболічних рецепторів глутамату взагалі і Групи I зокрема показали, що ці рецептори є перспективними об'єктами у терапії гострих і хронічних неврологічних і психіатричних розладів і хронічних і гострих больових розладів.

Шлунково-кишкові розлади

Нижній стравохідний сфінктер (НСФ) має схильність до переміжних розслаблень, внаслідок чого рідина з шлунку може пройти у стравохід. Це явище називають "гастрорефлюксом".

Гастро-стравохідна рефлюксна хвороба (ГСРХ) є найпоширенішою хворобою верхнього шлунково-кишкового тракту. Сучасна фармакотерапія спрямована на зниження секреції шлункової кислоти або її нейтралізації у стравоході. Головний механізм, що викликає гастрорефлюкс, як вважають, залежить від гіпотонії нижнього стравохідного сфінктеру. Однак, у [Holloway & Dent (1990) Gastroenterol. Clin. N. Amer. 19, pp.517-535], показано, що рефлюксні явища виникають під час тимчасових релаксацій нижнього стравохідного сфінктеру (THCOR), тобто релаксацій, не викликаних ковтанням. Було також показано, що у пацієнтів з ГСРХ секреція шлункової кислоти є нормальною.

Можна сподіватись, що нові сполуки згідно з винаходом можуть бути корисними для інгібування тимчасових релаксацій нижнього стравохідного сфінктеру (THCOR) і, отже, при лікуванні гастро-стравохідного рефлюксного розладу (ГСРХ).

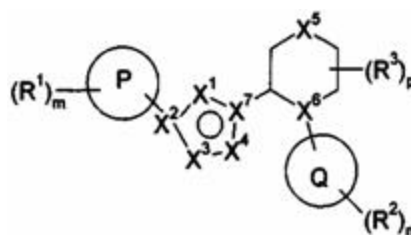
Термін "THCOR" - тимчасова релаксація нижнього стравохідного сфінктеру - відповідає визначенню у [Mittal, R.K., Holloway, R.H., Penadini, R., Blackshaw, L.A., Dent, J., 1995; Transient lower esophageal sphincter relaxation. Gastroenterology 109, pp.601-610].

Термін "гастрорефлюкс" означає здатність рідини з шлунку потрапляти у стравохід внаслідок тимчасового зникнення механічного бар'єру.

Термін "ГСРХ" - гастро-стравохідна рефлюксна хвороба - визначено у [van Heerwarden, мл, Smout A.J.P.M., 2000; Diagnosis of reflux disease. Bailliere's Clin. Gastroenterol. 14, pp.759-774].

Внаслідок їх фізіологічного і патофізіологічного значення існує потреба у нових потужних агоністах і антагоністах mgluR з високою селективністю до субтипів mgluR, зокрема, до субтипу рецептора Групи I.

Згідно з одним з аспектів, винахід стосується сполуки формули I



Формула I

де

P вибрана з арилу і гетероарилу;

R¹ приєднана до P через атом карбону на кільці P і вибрана з групи, яку складають гідрокси, галоген, нітро, C₁₋₆алкілгалоген, ОС₁₋₆алкілгалоген, C₁₋₆алкіл, ОС₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл, ОС₂₋₆алкеніл, C₂₋₆алкініл, ОС₂₋₆алкініл, C₀₋₆алкілC₃₋₆циклоалкіл, ОС₀₋₆алкілC₃₋₆циклоалкіл, C₀₋₆алкіларил, ОС₀₋₆алкіларил, CHO, (CO)R⁵, O(CO)R⁵, O(CO)OR⁵, O(CNR⁵)OR⁵, C₁₋₆алкілOR⁵, ОС₂₋₆алкілOR⁵, C₁₋₆алкіл(CO)R⁵, ОС₁₋₆алкіл(CO)R⁵, C₀₋₆алкілCO₂R⁵, ОС₁₋₆алкілCO₂R⁵, C₀₋₆алкілціано, ОС₂₋₆алкілціано, C₀₋₆алкілNR⁵R⁶, ОС₂₋₆алкілNR⁵R⁶, C₁₋₆алкіл(CO)NR⁵R⁶, ОС₁₋₆алкіл(CO)NR⁵R⁶, C₀₋₆алкілNR⁵(CO)R⁶, ОС₂₋₆алкілNR⁵(CO)R⁶, C₀₋₆алкілNR⁵(CO)NR⁵R⁶, C₀₋₆алкілSR⁵, C₀₋₆алкіл(SO)R⁵, ОС₂₋₆алкіл(SO)R⁵, C₀₋₆алкілSO₂R⁵, ОС₂₋₆алкілSO₂R⁵, C₀₋₆алкіл(SO₂)NR⁵R⁶, ОС₂₋₆алкіл(SO₂)NR⁵R⁶, C₀₋₆алкілNR⁵(SO₂)R⁶, ОС₂₋₆алкілNR⁵(SO₂)R⁶, C₀₋₆алкілNR⁵(SO₂)NR⁵R⁶, ОС₂₋₆алкілNR⁵(SO₂)NR⁵R⁶, O(CO)NR⁵R⁶, NR⁵OR⁶, C₀₋₆алкілNR⁵(CO)OR⁶, ОС₂₋₆алкілNR⁵(CO)OR⁶, SO₃R⁵ і 5- або 6-членне кільце, яке містить атоми, незалежно вибрані з групи, яку складають C, N, O і S;

X¹ вибрана з групи, яку складають: N, NR⁴ CR⁴;

X² вибрана з групи, яку складають: C і N;

X³ вибрана з групи, яку складають: CR⁴, N і O;

X⁴ вибрана з групи, яку складають: CR⁴, N, NR⁴ і O;

X⁵ вибрана з групи, яку складають: зв'язок, CR⁴R⁴, NR⁴, O, S, SO і SO₂;

X⁶ вибрана з групи, яку складають: CR⁴ і N;

X⁷ вибрана з групи, яку складають: C і N;

R⁴ незалежно вибрана з групи, яку складають гідроген, гідрокси, C₁₋₆алкіл, C₀₋₆алкілціано, оксо, =NR⁵, =NOR⁵, C₁₋₄алкілгалоген, галоген, C₃₋₇циклоалкіл, O(CO)C₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкіл(SO)C₀₋₄алкіл, C₁₋₄алкіл(SO₂)C₀₋₄алкіл, (SO)C₀₋₄алкіл, (SO₂)C₀₋₄алкіл, ОС₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкілOR⁵ і C₀₋₄алкілNR⁵R⁶;

Q вибрана з групи, яку складають гетероциклоалкіл і гетероарил;

R² і R³ незалежно вибрані з групи, яку складають: гідрокси, C₀₋₆алкілціано, оксо, =NR⁵, =NOR⁵, C₁₋₄алкілгалоген, галоген, C₁₋₆алкіл, C₃₋₇циклоалкіл, C₀₋₆алкіларил, C₀₋₆алкілгетероарил, C₁₋₆алкілциклоалкіл, C₀₋₆алкілгетероциклоалкіл, ОС₁₋₄алкіл, ОС₀₋₆алкіларил, O(CO)C₁₋₄алкіл, (CO)OC₁₋₄алкіл, C₀₋₄алкіл(S)C₀₋₄алкіл, C₁₋₄алкіл(SO)C₀₋₄алкіл, C₁₋₄алкіл(SO₂)C₀₋₄алкіл, (SO)C₀₋₄алкіл, (SO₂)C₀₋₄алкіл, C₁₋₄алкілOR⁵, C₀₋₄алкілNR⁵R⁶ і 5- або 6-членне кільце, яке міс-

тити атоми, незалежно вибрані з C, N, O і S, причому це кільце може, як варіант, бути злите з 5- або 6-членим кільцем, яке містить атоми, незалежно вибрані з групи, яку складають C, N і O, а зазначене кільце і зазначене злите кільце можуть бути заміщені однією або більше A;

де будь-які C₁₋₆алкіл, арил або гетероарил, визначені для R¹, R² і R³, можуть бути заміщені однією або більше A;

A вибрана з групи, яку складають: гідроген, гідроксид, галоген, нітро, оксо, C₀₋₆алкілціано, C₀₋₄алкілC₃₋₇циклоалкіл, C₁₋₆алкіл, -OC₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкілгалоген, OC₁₋₆алкілгалоген, C₂₋₆алкеніл, C₀₋₃алкіларил, C₀₋₆алкілOR⁵, OC₂₋₆алкілOR⁵, C₀₋₆алкілSR⁵, OC₂₋₆алкілSR⁵, (CO)R⁵, O(CO)R⁵, OC₂₋₆алкілціано, OC₁₋₆алкілCO₂R⁵, O(CO)OR⁵, OC₁₋₆алкіл(CO)R⁵, C₁₋₆алкіл(CO)R⁵, NR⁵OR^e, C₀₋₆NR⁵R⁶, OC₂₋₆алкілNR⁵R⁶, C₀₋₆алкіл(CO)NR⁵R⁶, OC₁₋₆алкіл(CO)NR⁵R⁶, OC₂₋₆алкілNR⁵(CO)R⁶, C₀₋₆алкілNR⁵(CO)R⁶, C₀₋₆алкілNR⁵(CO)NR⁵R⁶, O(CO)NR⁵R⁶, C₀₋₆алкіл(SO₂)NR⁵R⁶, OC₂₋₆алкіл(SO₂)NR⁵R⁶, C₀₋₆алкілNR⁵(SO₂)R⁶, OC₂₋₆алкілNR⁵(SO₂)R⁶, SO₃R⁵, C₁₋₆алкілNR⁵(SO₂)NR⁵R⁶, OC₂₋₆алкіл(SO₂)R⁵, C₀₋₆алкіл(SO₂)R⁵, C₀₋₆алкіл(SO)R⁵, OC₂₋₆алкіл(SO)R⁵ і 5- або 6-членне кільце, яке містить атоми, незалежно вибрані з групи, яку складають C, N, O і S;

R⁵ і R⁶ незалежно вибрані з H, C₁₋₆алкілу, C₃₋₇циклоалкілу і арилу;

m вибране з 0, 1, 2, 3 або 4;

n вибране з 0, 1, 2, 3 або 4;

r вибране з 0, 1, 2, 3 або 4; і

і її солі або гідрату.

Згідно з іншим аспектом, винахід включає фармацевтичні композиції, які містять терапевтично ефективну кількість сполуки формули I і фармацевтично прийнятні розріджувачі, ексципієнти і/або інертні носії.

Згідно з ще одним аспектом, винахід включає фармацевтичну композицію, яка містить сполуку формули I і призначена для використання у лікуванні розладів, опосередкованих рецептором mgluR5, і для використання у лікуванні неврологічних розладів, психіатричних розладів, шлунково-кишкових розладів і больових розладів.

Згідно з іншим аспектом, винахід включає сполуку формули I, призначену для використання у терапії, зокрема, для лікування розладів, опосередкованих рецептором mgluR5, і для лікування неврологічних розладів, психіатричних розладів, шлунково-кишкових розладів і больових розладів.

Згідно з подальшим аспектом, винахід включає застосування сполуки формули X у виготовленні медикаменту для лікування або профілактики ожиріння і станів, пов'язаних з ожирінням, а також розладів вживання їжі зниженням надмірного прийому їжі, що викликає ожиріння і пов'язані з ним ускладнення.

Згідно з іншим аспектом, винахід включає способи приготування сполуки формули I і інтермедіатів, що використовуються для цього.

Ці і інші аспекти винаходу детально розглядаються у подальшому описі.

Задачею винаходу є отримання сполук, які діють на метаболічні рецептори глутамату (mgluR), зокрема, рецептори mgluR5.

Нижче наведено визначення термінів в описі і Формулі винаходу.

Якщо в описі певна група охарактеризована як "визначена раніше", "раніше визначена" або "визначена вище", це означає, що цієї групи стосується перше і ширше визначення у тексті, а також всі інші визначення цієї групи.

"C₁₋₆" означає карбонову групу з 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомами карбону. "C₁₋₃" означає карбонову групу з 1, 2 або 3 атомами карбону.

Якщо нижнім індексом є 0, то дана група відсутня.

Якщо не зазначено інше, термін "алкіл" включає як лінійні, так і розгалужені ланцюгові алкільні групи і може включати (не лише) метил, етил, n-пропіл, i-пропіл, n-бутил, i-бутил, s-бутил, t-бутил, n-пентил, i-пентил, t-пентил, нео-пентил, n-гексил або i-гексил, t-гексил. C₁₋₃алкіл має 1-3 атоми карбону і може бути метилом, етилом, n-пропілом або i-пропілом.

Термін "циклоалкіл" включає, як варіант, заміщену, насичену циклічну гідрокарбонову кільцеву систему. Термін "C₃₋₇циклоалкіл" може означати циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил або циклогептил.

Якщо не зазначено інше, термін "алкокси" включає лінійні або розгалужені алкоксигрупи. C₁-алкокси може бути (не лише) метокси-, етокси-, n-пропокси- або i-пропоксигрупою.

Якщо не зазначено інше, термін "зв'язок" може включати насичені або ненасичені зв'язки.

Якщо не зазначено інше, термін "галоген" може означати флуор, хлор, бром або йод.

Якщо не зазначено інше, термін "алкілгалоген" означає алкільну групу, визначену вище і заміщену галогеном, описаним вище. Термін "C₁₋₆алкілгалоген" може включати (не лише) флуорметил, дифлуорметил, трифлуорметил, флуоретил, дифлуоретил або бромпропіл. Термін "OC₁₋₆алкілгалоген" може включати (не лише) флуорметокси, дифлуорметокси, трифлуорметокси, флуоретокси або дифлуоретокси.

Якщо не зазначено інше, термін "алкеніл" включає лінійні і розгалужені ланцюгові алкенільні групи. Термін "C₂₋₆алкеніл" стосується алкенільної групи з 2 - 6 атомами карбону і одним або двома подвійними зв'язками і може включати (не лише) вініл, аліл, пропеніл, i-пропеніл, бутеніл, i-бутеніл, кротил, пентеніл, i-пентеніл і гексеніл.

Якщо не зазначено інше, термін "алкініл" включає лінійні і розгалужені ланцюгові алкінільні групи. C₂₋₆алкініл має 2 - 6 атомів карбону і один або два потрійні зв'язки і може бути (не лише) етинілом, пропаргілом, бутінілом, i-бутінілом, пентінілом, i-пентінілом і гексінілом.

Якщо не зазначено інше, термін "арил" стосується як варіант, заміщеної моноциклічної або біциклічної гідрокарбонової кільцевої системи з щонайменше одним ненасиченим ароматичним кільцем. Прикладами "арилу" є феніл, нафтил, 1,2,3,4-тетрагідронафтил, інділ і інденіл.

Якщо не зазначено інше, термін "гетероарил" стосується як варіант, заміщеної моноциклічної або біциклічної ненасиченої кільцевої системи з щонайменше одним гетероатомом, вибраним незалежно з N, O або S. Прикладами "гетероарилу" можуть бути (не лише) тіофен, тієніл, піридил, тіазоліл, фурил, піроліл, триазоліл, імідазоліл, оксадіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, піразоліл, імідазолоніл, оксазолоніл, тіазолоніл, тетразоліл і тіадіазоліл, бензоімідазоліл, бензооксазоліл, тетрагідротриазолопіридил, тетрагід-ротриазолопіримідиніл, бензофурил, індоліл, ізоіндоліл, піридоніл, піридазиніл, піримідиніл, імідазопіридил, оксазопіридил, тіазопіридил, піридил, імідазопіридазиніл, оксазопіридазиніл, тіазопіридазиніл і пуриніл.

Якщо не зазначено інше, терміни "алкіларил", "алкілгетероарил" і "алкілциклоалкіл" стосуються замісників, приєднаних через алкілну групу до арильної, гетероарильної і циклоалкільної груп.

Якщо не зазначено інше, термін "гетероциклоалкіл" стосується як варіант, заміщеної насиченої циклічної гідрокарбонкової кільцевої системи, в якій один або більше атомів карбону заміщені гетероатомом. Термін "гетероциклоалкіл" включає (не лише) піролідин, ТГФ, тетрагідротіофен, піперидин, піперазин, морфолін, тіоморфолін, тетрагідропіран, тетрагідротіопіран.

Якщо не зазначено інше, термін "5- або 6-членне кільце, яке містить атоми, незалежно вибрані з C, N, O або S", включає ароматичні і гетероароматичні кільця, а також карбоциклічні і гетероциклічні кільця, які можуть бути насиченими, частково насиченими або ненасиченими. Прикладами таких кілець можуть бути (не лише) фурил, ізоксазоліл, ізотіазоліл, оксазоліл, піразиніл, піразоліл, піридазиніл, піридил, піримидин, піроліл, тіазоліл, тієніл, імідазоліл, імідазолідиніл, імідазолініл, триазоліл, морфолініл, піперазиніл, піперидин, піперодиніл, піразолідиніл, піразолініл, піролідиніл, піролініл, тетрагідропіраніл, тіоморфолініл, феніл, циклогексил, цикlopентил і циклогексеніл.

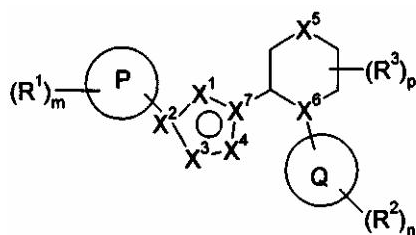
Якщо не зазначено інше, терміни "-NR⁵" і "=NOR⁵" означають іміно- і оксимогрупи, що несуть замісник R⁵ і можуть бути (можливо, частиною) групами, що містять (не лише) іміноалкіл, іміногідрокси, іміноалкокси, амідин, гідроксиамідин і алкоксиамідин.

Якщо нижній індекс для групи є 0, ця група відсутня, тобто між групами нема прямого зв'язку.

Якщо не зазначено інше, термін "злиті кільця" стосується двох кілець, які мають 2 спільні атоми.

Якщо не зазначено інше, термін "місток" означає молекулярний фрагмент з одного або більше атомів або зв'язок, що з'єднують два віддалені атоми у кільці, утворюючи бі- або трициклічні системи.

Одне з втілень винаходу стосується сполук формули I



Формула I

де

R¹ вибрана з арилу і гетероарилу;

R¹ приєднана до P через атом карбону на кільці P і вибрана з групи, яку складають: гідрокси, галоген, нітро, C₁₋₆алкілгалоген, ОС₁₋₆алкілгалоген, C₁₋₆алкіл, ОС₁₋₆алкіл, C₂₋₆алкеніл, ОС₂₋₆алкеніл, C₂₋₆алкініл, ОС₂₋₆алкініл, C₀₋₆алкілC₃₋₆циклоалкіл, ОС₀₋₆алкілC₃₋₆циклоалкіл, C₀₋₆алкіларил, ОС₀₋₆алкіларил, CHO, (CO)R⁵, O(CO)R⁵, O(CO)OR⁵, O(CNR⁵)OR⁵, C₁₋₆алкілOR⁵, OC₂₋₆алкілOR⁵, C₁₋₆алкіл(CO)R⁶, OC₁₋₆алкіл(CO)R⁵, C₀₋₆алкілCO₂R⁵, OC₁₋₆алкілCO₂R⁵, C₀₋₆алкілціано, OC₂₋₆алкілціано, C₀₋₆алкілNR⁵R⁶, OC₂₋₆алкілNR⁵R⁶, C₁₋₆алкіл(CO)NR⁵R⁶, OC₁₋₆алкіл(CO)NR⁵R⁶, C₀₋₆алкілNR⁵(CO)R⁶, OC₂₋₆алкілNR⁵(CO)R⁶, C₀₋₆алкілNR⁵(CO)NR⁵R⁶, C₀₋₆алкілSR⁵, C₀₋₆алкіл(SO)R⁵, OC₂₋₆алкіл(SO)R⁵, C₀₋₆алкілSO₂R⁵, OC₂₋₆алкілSO₂R⁵, C₀₋₆алкіл(SO₂)NR⁵R⁶, OC₂₋₆алкіл(SO₂)NR⁵R⁶, C₀₋₆алкілNR⁵(SO₂)R⁶, OC₂₋₆алкілNR⁵(SO₂)R⁶, C₀₋₆алкілNR⁵(SO₂)NR⁵R⁶, (CO)NR⁵R⁶, O(CO)NR⁵R⁶, NR⁵OR⁶, C₀₋₆алкілNR⁵(CO)OR⁶, OC₂₋₆алкілNR⁵(CO)OR⁶, SO₃R⁵ і 5- або 6-членне кільце, яке містить атоми, незалежно вибрані з групи, яку складають C, N, O і S;

X¹ вибрана з групи, яку складають: N, NR⁴ і CR⁴;

X² вибрана з групи, яку складають: C і N;

X³ вибрана з групи, яку складають: CR⁴, N і O;

X⁴ вибрана з групи, яку складають: CR⁴, N, NR⁴ і O;

X⁵ вибрана з групи, яку складають: зв'язок, CR⁴R⁴, NR⁴, O, S, SO і SO₂;

X⁶ вибрана з групи, яку складають: CR⁴ і N;

X⁷ вибрана з групи, яку складають: C і N;

R⁴ незалежно вибрана з групи, яку складають гідроген, гідрокси, C₁₋₆алкіл, C₀₋₆алкілціано, оксо, =NR⁵, =NOR⁵, C₁₋₄алкілгалоген, галоген, C₃₋₇циклоалкіл, O(CO)C₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкіл(SO)C₀₋₄алкіл, C₁₋₄алкіл(SO₂)C₀₋₄алкіл, (SO)C₀₋₄алкіл, (SO)₂C₀₋₄алкіл, ОС₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкілOR⁵ і C₀₋₄алкілNR⁵R⁶;

Q вибрана з групи, яку складають гетероциклоалкіл і гетероарил;

R² і R³ незалежно вибрані з групи, яку складають: гідрокси, C₀₋₆алкілціано, оксо, =NR⁵, =NOR⁵, C₁₋₄алкілгалоген, галоген, C₁₋₆алкіл, C₃₋₆циклоалкіл, C₀₋₆алкіларил, C₀₋₆алкілгетероарил, C₁₋₆алкілциклоалкіл, C₀₋₆алкілгетероциклоалкіл, ОС₁₋₄алкіл, ОС₀₋₆алкіларил, O(CO)C₁₋₄алкіл, (CO)OC₁₋₄алкіл, C₀₋₄алкіл(S)C₀₋₄алкіл, C₁₋₄алкіл(SO)C₀₋₄алкіл, C₁₋₄алкіл(SO₂)C₀₋₄алкіл, (SO)C₀₋₄алкіл, (SO₂)C₀₋₄алкіл, C₁₋₄алкілOR⁵, C₀₋₄алкілNR⁵R⁶ і 5- або 6-членне кільце, яке міс-

тити атоми, незалежно вибрані з C, N, O і S, причому це кільце може, як варіант, бути злите з 5- або 6-членим кільцем, яке містить атоми, незалежно вибрані з групи, яку складають C, N і O, а зазначене кільце і зазначене злите кільце можуть бути заміщені однією або більше A;

де будь-які C₁₋₆алкіл, арил або гетероарил, визначені для R¹, R² і R³, можуть бути заміщені однією або більше A;

A вибрана з групи, яку складають: гідроген, гідроксид, галоген, нітро, оксо, C₀₋₆алкілціано, C₀₋₄алкілC₃₋₇циклоалкіл, C₁₋₆алкіл, -OC₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкілгалоген, OC₁₋₆алкілгалоген, C₂₋₆алкеніл, C₀₋₃алкіларил, C₀₋₆алкілOR⁵, OC₂₋₆алкілOR⁵, C₀₋₆алкілSR⁵, OC₂₋₆алкілSR⁵, (CO)R⁵, O(CO)R⁵, OC₂₋₆алкілціано, OC₁₋₆алкілCO₂R⁵, O(CO)OR⁵, OC₁₋₆алкіл(CO)R⁵, C₁₋₆алкіл(CO)R⁵, NR⁵OR⁶, C₀₋₆NR⁵R⁶, OC₂₋₆алкілNR⁵R⁶, C₀₋₆алкіл(CO)NR⁵R⁶, OC₁₋₆алкіл(CO)NR⁵R⁶, OC₂₋₆алкілNR⁵(CO)R⁶, C₀₋₆алкілNR⁵(CO)R⁶, C₀₋₆алкілNR⁵(CO)NR⁵R⁶, O(CO)NR⁵R⁶, C₀₋₆алкіл(SO₂)NR⁵R⁶, OC₂₋₆алкіл(SO₂)NR⁵R⁶, C₀₋₆алкілNR⁵(SO₂)R⁶, OC₂₋₆алкілNR⁵(SO₂)R⁶, SO₃R⁵, C₁₋₆алкілNR⁵(SO₂)NR⁵R⁶, OC₂₋₆алкіл(SO₂)R⁵, C₀₋₆алкіл(SO₂)R⁵, C₀₋₆алкіл(SO)R⁵ і 5- або 6-членне кільце, яке містить атоми, незалежно вибрані з групи, яку складають C, N, O і S;

R⁵ і R⁶ незалежно вибрані з N, C₁₋₆алкілу, C₃₋₇циклоалкілу і арилу;

m вибране з 0, 1, 2, 3 або 4;

n вибране з 0, 1, 2, 3 або 4;

p вибране з 0, 1, 2, 3 або 4; і

їх солей або гідратів.

Інше втілення винаходу стосується сполук:

4-(5-{2-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)-піридин,

3-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-4-(4-метил-5-піридин-4-іл-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)-морфолін,

3-[5-(3-хлорфеніл)-4-зоксазол-3-іл]-4-[5-(4-дифлуорметоксифеніл)-4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-морфолін,

3-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-4-(4-метил-5-піридин-4-іл-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)-морфолін,

3-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-4-[5-(4-дифлуорметоксифеніл)-4-метил-4Н-

[1,2,4]триазол-3-іл]-морфолін, трет-бутиловий естер 3-[3-(3-хлорфеніл)-{1,2,4}оксадіазол-5-іл]-4-(4-метил-5-піридин-4-іл-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти,

2-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-1-(4-метил-5-піридин-4-іл-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)-піперазин,

2-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-4-метил-1-(4-метил-5-піридин-4-іл-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)-піперазин,

трет-бутиловий естер 3-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-4-[5-(4-дифлуорметоксифеніл)-4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-піперазин-1-карбонової кислоти,

2-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-1-[5-(4-дифлуорметоксифеніл)-4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-піперазин,

2-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-1-[5-(4-дифлуорметоксифеніл)-4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-4-метилпіперазин,

2-[2-(3-хлорфеніл)-2Н-тетразол-5-іл]-1-[5-[4-(дифлуорметокси)феніл]-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин,

4-(5-{2-[2-(3-хлорфеніл)-2Н-тетразол-5-іл]піперидин-1-іл}-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин,

2-[2-(3-хлорфеніл)-2Н-тетразол-5-іл]-1-[5-(4-метоксифеніл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піперидин,

[4-(5-{2-[2-(3-хлорфеніл)-2Н-тетразол-5-іл]піперидин-1-іл}-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)феніл]диметиламін,

[4-(5-{2-[2-(3-хлорфеніл)-2Н-тетразол-5-іл]піперадин-1-іл}-4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)-бензил]-диметиламін,

{2-[4-(5-{2-[2-(3-хлорфеніл)-2Н-тетразол-5-іл]-піперидин-1-іл}-4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)-феноксид]-етил}-диметиламін,

(R)-3-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-4-(4-метил-5-піридин-4-іл-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)-морфолін,

(S)-3-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-4-(4-метил-5-піридин-4-іл-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)-морфолін,

(R)-2-[2-(3-хлорфеніл)-2Н-тетразол-5-іл]-1-[5-(4-(дифлуорметокси)феніл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піперидин,

(S)-2-[2-(3-хлорфеніл)-2Н-тетразол-5-іл]-1-[5-(4-(дифлуорметокси)феніл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піперидин,

(R)-4-(5-{2-[2-(3-хлорфеніл)-2Н-тетразол-5-іл]піперидин-1-іл}-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин,

(S)-4-(5-{2-[2-(3-хлорфеніл)-2Н-тетразол-5-іл]піперидин-1-іл}-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин,

4-[5-(5-{2-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-піролідин-1-іл}-4-циклопропіл-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)-піридин-2-іл]-морфолін,

4-[5-(5-{2-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-піролідин-1-іл}-4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)-піридин-2-іл]-морфолін,

3-(5-{2-[5-(3-хлорфеніл)-4-ізоксазол-3-іл]-піролідин-1-іл}-4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)-піридин,

4-(5-{2-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-піролідин-1-іл}-4-циклопропіл-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)-піридин,

3-[5-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-4-(5-піридин-4-іл-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)-морфолін,

3-[5-(3-хлорфеніл)ізоксазол-3-іл]-4-(4-циклопропіл-5-піридин-3-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)морфолін,

3-[5-(3-хлорфеніл)ізоксазол-3-іл]-4-(4-циклопропіл-5-піридин-4-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)морфолін,

3-[5-(3-хлорфеніл)ізоксазол-3-іл]-4-(4-метил-5-піридин-3-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)морфолін,

3-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-4-[5-(6-метокси-піридин-3-іл)-4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-морфолін,

3-[3-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-[5-(2-метокси-піридин-4-іл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]-морфолін,

3-[3-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-[5-(2-метилпіридин-4-іл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]-морфолін,

3-[3-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-[5-(5-флуорпіридин-3-іл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]-морфолін,

3-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-4-[5-(5-флуорпіридин-3-іл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]-морфолін,

3-[3-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-(4-метил-5-піридин-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]-морфолін,

4-[5-(5-флуорпіридин-3-іл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]-3-[3-(3-йордфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-морфолін,

3-[3-(3-йордфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-(4-метил-5-піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]-морфолін,

3-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-4-[5-(2-метилпіридин-4-іл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]-морфолін,

3-[2-(3-хлорфеніл)-2Н-тетразол-5-іл]-4-(4-метил-5-піридин-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]-морфолін і

3-[2-(3-хлорфеніл)-2Н-тетразол-5-іл]-4-[5-(3,5-дифлуорфеніл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]-морфолін.

Винахід стосується поліциклічних сполук формули 1, в якій Р - арил, зокрема, феніл.

У втіленнях винаходу m дорівнює 1 або 2.

У бажаних втіленнях винаходу Р - феніл з одним або двома замісниками R^1 . У більш бажаних втіленнях винаходу, коли Р має одного замісника R^1 , цей замісник знаходиться у 3-й позиції фенілу відносно X^2 . В інших втіленнях винаходу, де є 2 замісники R^1 , вони знаходяться у 2-й і 5-й позиціях фенілу, відносно X^2 .

В іншому втіленні винаходу R^1 вибрана з групи, яку складають: гідроген, галоген, C_{1-6} алкілгалоген, OC_{1-6} алкілгалоген, C_{1-6} алкіл, OC_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкіл OR^5 , C_{0-6} алкілціано, C_{0-6} алкіл NR^5R^6 . У ще одному втіленні винаходу R^1 вибрана з групи, яку складають Cl, F, Me, OMe, CF_3 , OCF_3 і CN. В одному з втілень винаходу R^1 - Cl.

У подальшому втіленні винаходу X^7 - C В інших втіленнях винаходу X^2 - C. У бажаних втіленнях винаходу щонайменше одна з X^2 і X^7 є C.

В іншому втіленні винаходу X^3 вибрана з N і O.

Винахід також стосується сполук формули I, в яких X^2 - C. Втілення винаходу включають такі, де X^1 є N або CR^4 . В іншому втіленні винаходу, якщо X^3 - O, то X^4 - N і якщо X^3 - N, то X^4 - O.

В іншому втіленні винаходу X^2 - N. У ще одному втіленні винаходу X^1 - N. У подальшому втіленні винаходу X^3 - N і X^4 є N або CR^4 .

В іншому втіленні винаходу X^5 вибрана з групи, яку складають CR^4R^4 , NR^4 , O, S, SO і SO_2 . У ще одному втіленні винаходу X^5 вибрана з групи, яку

складають CR^4R^4 , NR^4 і O. У подальшому втіленні винаходу X^5 вибрана з групи, яку складають O і NR^4 .

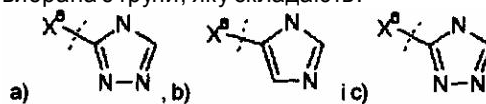
Бажані втілення винаходу включають ті, в яких кільце, що містять X^1 , X^2 , X^3 і X^4 , є таким, що це кільце є тетразольним, триазольним, оксадіазольним, оксазольним, ізоксазольним або імідазольним. Бажаним є тетразольне, оксадіазольне або ізоксазольне кільце.

У деяких втіленнях винаходу X^6 - N. В інших втіленнях X^6 вибрана з O і NR^4 . У подальших втіленнях винаходу X^5 - CR^4R^4 .

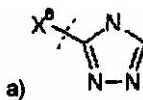
У бажаних втіленнях винаходу, коли кільце, що містить X^1 , X^2 , X^3 і X^4 є тетразолом, X^6 є N і X^6 є CR^4R^4 . В іншому бажаному втіленні винаходу, коли кільце, що містить X^1 , X^2 , X^3 і X^4 вибрана з оксадіазолу і ізоксазолу, X^6 є N, а X^6 вибрана з O і NR^4 .

В іншому втіленні винаходу R^4 і R^4 незалежно вибрані з групи, яку складають: гідроген, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкілгалоген і галоген.

Винахід також стосується сполук формули 1, які мають кільце Q. Втілення винаходу включають ті, в яких Q - гетероарил. У бажаних втіленнях Q вибрана з групи, яку складають:



У більш бажаному втіленні винаходу кільце Q є



Втілення винаходу включають такі, в яких R^1 і R^2 вибрані з групи, яку складають: гідроген, C_{1-4} алкілгалоген, C_{1-6} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл, C_{0-6} алкіларил і C_{0-6} алкілгетероарил.

В іншому втіленні винаходу C_{1-6} алкіл, арил або гетероарил, визначені для R^1 , R^2 і R^3 , можуть бути заміщені однією або більше замісниками А. Бажані втілення винаходу включають такі, що вибрані з групи, яку складають: гідроген, гідроксил, галоген, C_{0-6} алкілціано, C_{1-6} алкіл, $-OC_{1-6}$ алкіл, C_{1-6} алкілгалоген, OC_{1-6} алкілгалоген.

Втілення винаходу включають сольові форми сполук формули I. Солі, придатні для використання у фармацевтичній композиції, є фармацевтично прийнятними солями, але і інші солі можуть бути використані для виготовлення сполук формули I.

Придатними фармацевтично прийнятними солями сполук винаходу є, наприклад, кислото-адитивні солі, наприклад, неорганічні або органічні кислоти. Крім того, придатними фармацевтично прийнятними солями сполук винаходу є солі лужних металів, солі лужноземельних металів або солі з органічною основою.

Інші фармацевтично прийнятні солі і методи їх приготування можна знайти, наприклад, [у Remington's Pharmaceutical Sciences (18th Edition, Mack Publishing Co.) 1990].

Деякі сполуки формули I можуть мати хіральні центри і/або геометричні ізомерні центри (E- і Z-ізомери). Винахід включає всі такі оптичні діастереомерні і геометричні ізомери.

Винахід також стосується будь-яких і всіх таутомерних форм сполук формули I.

Винахід, крім того, стосується гідратних і сольватних форм сполук формули I.

Фармацевтичні композиції

Винахід включає фармацевтичну композицію, яка містить як активний інгредієнт терапевтично ефективну кількість сполуки формули I або її солей, сольватів або сольватів цих солей разом з одним або більше фармацевтично прийнятними розріджувачами, ексципієнтами і/або інертними носіями.

Композиція може мати форму, придатну для перорального введення пацієнту, наприклад, форму таблетки, пігулки, сиропу, порошку, гранули або капсули, для парентеральної ін'єкції (включаючи внутрішньовенні, підшкірні, внутрішньом'язові, внутрішньосудинні ін'єкції або інфузію) у вигляді стерильного розчину, суспензії або емульсії, для топічного введення у вигляді мазі, накладки або крему, або для ректального введення су пози- торієм.

Взагалі такі композиції можуть бути приготовлені звичайними методами з використанням одного або більше звичайних ексципієнтів, фармацевтично прийнятних розріджувачів і/або інертних носіїв.

Придатна денна доза сполук формули I при лікуванні ссавця (включаючи людину) становить приблизно 0,01 - 250мг/кг маси тіла при пероральному введенні і приблизно 0,001 - 250мг/кг маси тіла при парентеральному введенні.

Типова денна доза може змінюватись у широких межах залежно від різних факторів, наприклад, призначення, важкості хвороби, способу введення, віку, ваги і статі пацієнта і конкретної сполуки і може бути визначена лікарем.

Медичне застосування

Було виявлено, що сполуки згідно з винаходом мають високу ефективність і селективність до індивідуальних субтипів метаболічного рецептора глутамату (mgluR). Тому можна сподіватись, що сполуки винаходу можуть бути корисними при лікуванні станів, пов'язаних з збуджувальним активуванням mgluR5, і для зниження пошкоджень нейронів, спричинених збуджувальним активуванням mgluR5. Ці сполуки можуть бути використані для створення інгібуючої дії на mgluR5 у ссавців, включаючи людину.

Група I рецептора mgluR, включаючи mgluR5, значно експресовані у центральній і периферійній нервовій системі і в інших тканинах. Отже, можна сподіватись, що сполуки винаходу будуть придатними для лікування таких опосередкованих mgluR5 розладів, як гострі і хронічні неврологічні і психіатричні розлади, шлунково-кишкові розлади і хронічні і гострі больові розлади.

Винахід стосується сполук формули I, визначених вище, призначених для застосування у терапії.

Винахід стосується сполук формули I, визначених вище, призначених для застосування у лікуванні опосередкованих mgluR5 розладів.

Винахід стосується сполук формули I, визначених вище, призначених для застосування у ліку-

ванні хвороби Альцгеймера, старечого слабоумства, слабоумства, викликаного СНІД, хвороби Паркінсона, аміотрофічного латерального склерозу, хореї Хантингтона, мігрені, епілепсії, шизофренії, депресії, тривожності, гострої тривожності, офтальмологічних розладів, наприклад, ретинопатій, діабетичних ретинопатій, глаукоми, слухових нейропатичних розладів, наприклад, тиніту, нейропатій, викликаних хемотерапією, постгерпетичної невралгії і тригемінальної невралгії, толерантності, залежності, Fragile X, аутизму, розумової відсталості і синдрому Дауна.

Винахід стосується визначених вище сполук формули I, призначених для застосування у лікуванні болю, пов'язаного з мігренню, запального болю, нейропатичних больових розладів, наприклад, діабетичних нейропатій, артриту і ревматичних хвороб, болю у попереку, післяопераційного болю і болю, зумовленого різними станами, включаючи стенокардію, ниркової або жовчної коліки, менструації, мігрені і подагри.

Винахід стосується визначених вище сполук формули I, призначених для застосування у лікуванні інсульту, травм голови, аноксичних і ішемічних травм, гіпоглікемії, серцево-судинних хвороб і епілепсії.

Винахід стосується визначених вище сполук формули I, призначених для застосування у виготовленні медикаменту для лікування розладів, опосередкованих рецептором Групи I mgluR і будь-яких розладів, перелічених вище.

Одне з втілень винаходу стосується застосування сполуки формули I у лікуванні шлунково-кишкових розладів.

Інше втілення винаходу стосується застосування сполуки формули I у виготовленні медикаменту для інгібування тимчасової релаксації нижнього стравохідного сфінктеру, для лікування ГСРХ, для профілактики гастрорефлюкса, для лікування регургітації, для лікування астми, ларингіту, легеневих хвороб і контролю недостатності розвитку.

Ще одним втіленням винаходу є застосування сполуки формули I у виготовленні медикаменту для лікування або профілактики функціональних шлунково-кишкових розладів, наприклад, функціональної диспепсії (ФД). Іншим аспектом винаходу є застосування сполуки формули I у виготовленні медикаменту для лікування або профілактики синдрому подразненого кишечника (СПК), наприклад, СПК з констипацією, СПК з діареєю або СПК з іншими порушеннями.

Іншим аспектом винаходу є фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули I і фармацевтично прийнятні розріджувачі, ексципієнти і/або інертні носії.

Згідно з ще одним аспектом винахід включає фармацевтичну композицію, яка містить сполуку формули I і призначена для використання у лікуванні розладу, опосередкованого рецептором mgluR5, і у лікуванні неврологічних розладів, психіатричних розладів, шлунково-кишкових розладів і больових розладів.

Згідно з іншим аспектом, винахід включає сполуку формули I, призначену для застосування у

терапії, зокрема, для лікування розладів, опосередкованих рецептором mgluR5, і для лікування неврологічних розладів, психіатричних розладів, шлунково-кишкових розладів і больових розладів.

Ще одним аспектом винаходу є застосування сполуки формули I у виготовленні медикаменту для лікування або профілактики ожиріння і станів, пов'язаних з ожирінням, а також розладів вживання їжі зниженням надмірного прийому їжі, що викликає ожиріння і пов'язані з ним ускладнення.

Згідно з іншим аспектом, винахід включає способи приготування сполуки формули I і інтермедіатів, що використовуються для цього.

Ці і інші аспекти винаходу розглядаються нижче.

Винахід також включає спосіб лікування опосередкованих mgluR5 розладів і будь-яких розладів, перелічених вище, у пацієнта, що страждає від нього або має підвищений ризик зазначеного стану, який включає введення пацієнту ефективної кількості сполуки формули I, визначеної вище.

Доза для терапевтичного або профілактичного лікування конкретного розладу може варіюватись залежно від пацієнта, способу введення і важкості захворювання.

Терміни "терапія" і "лікування" включають відвернення або профілактику, якщо не зазначено інше. Терміни "терапевтичний" і "терапевтично" інтерпретуються відповідно.

Терміни "антагоніст" і "інгібітор" означають сполуку, яка будь-яким чином частково або повністю блокує шлях передачі, який веде до виникнення реакції ліганду.

Термін "розлад", якщо не зазначено інше, означає будь-який стан і хворобу, пов'язані з активністю метаболічного рецептора глутамату.

Немедичне застосування

Крім використання у терапевтичній медицині сполуки формули I, її солі або гідрати можуть бути використані як фармакологічні інструменти у розвитку і стандартизації випробувальних систем *in vitro* і *in vivo* для оцінювання дії інгібіторів активності mgluR на лабораторних тваринах, наприклад, котах, собаках, кролях, мавпах, щурах і мишах у пошуку нових терапевтичних агентів.

Способи приготування

Ще одним аспектом винаходу є способи приготування сполук формули I або її солей або гідратів. Далі розглядаються способи приготування сполук згідно з винаходом.

У подальшому описі процесів розглядаються додання і видалення придатних захисних груп, а також різних реагентів і інтермедіатів у спосіб, зрозумілий для фахівців у галузі органічного синтезу. Процедури застосування захисних груп і приклади таких захисних груп описано, [наприклад, у "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Green, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, New York, (1999)]. Перетворення групи або замісника в іншу групу або замісника хімічною маніпуляцією може бути проведене на будь-якому інтермедіаті або кінцевому продукті на шляху синтезу кінцевого продукту, причому можливі перетворення обмежуються лише природною несумісністю інших функціональностей молекули на цій стадії з умовами

і реагентами, що використовуються у даному перетворенні. Такі несумісності і способи їх подолання належними перетвореннями і операціями синтезу є добре відомими фахівцям. Приклади перетворень, наведені нижче, не обмежуються лише застосуванням до власних груп або замісників, які ілюструються цими прикладами. Описи інших придатних перетворень можна знайти у ["Comprehensive Organic Transformations - Guide to Functional Group Preparations" R. C Larock, VHC Publishers, Inc. (1989)]. Описи інших придатних реакцій можна знайти у посібниках з органічної хімії, наприклад, [у "Advanced Organic Chemistry", March, 4th ed. McGraw Hill (1992) або в "Organic Synthesis", Smith, McGraw Hill, (1994)]. Процедури очищення інтермедіатів і кінцевих продуктів є зрозумілими для фахівця і включають, наприклад, прямо- і зворотнофазову хроматографію на колонці або обертальній платі, рекристалізацію, дистиляцію і рідинно-рідинне або твердо-тверде екстрагування. Визначення замісників і групи наведені для формул, якщо не зазначено інше. Термін "кімнатна температура" і "зовнішня температура" означають, якщо не зазначено інше, температуру між 16 і 25°C.

Термін "під зворотним холодильником" означає, якщо не зазначено інше, обробку розчинника при температурі кипіння або вище.

Абревіатури

водн.	водний
БІНАФ	2,2'біс(дифенілфосфін)-1,1'-бінафтил
Вос, ВОС	трет-бутоксикабоніл
КДІ	N,N'-карбонілдіімідазол
ДБА	добензиліденацетон
ДЦК	N,N'-дициклогексилкарбодіімід
ДХМ	дихлорметан
ДЕА	N,N'-діізопропілетиламін
ГДІБА	гідрид діізобутилалюмінію
ДІК	N,N'-діізопропілкарбодіімід
ДМАП	N,N'-диметил-4-амінопіридин
ДМФ	диметилформамід
ДМСО	диметилсульфоксид
ДФФФ	1,1'-біс(дифенілфосфін)фероцен
ЕАабоЕЮАс	етилацетат
ЕДКІ	N-[3-(диметиламіно)пропіл]-N'-етилкарбодіімід-гідрохлорид
Et	етил
Et ₂ O	діетилетер
EtI	йодетан
EtOH	етанол
Et ₃ N	триетиламін
Fmoc, FMOC	9-флуоренілметоксикабоніл
ГБТУ	Гексафлуорфосфат
	O-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію
HetAr	гетероарил
HOBT	N-гідроксибензотриазол
PXBP	рідинна хроматографія високого розрізнення
LCMS	мас-спектрографія PXBP
МХБК	m-хлорбензойна кислота
Me	метил
MeCN	ацетонітрил
Mel	йодметан

MeMgCl	хлорид метилмагнію
MeOH	метанол
NaOAc	ацетат магнію
nBu	нормальний бутіл
nBuLi, n-BuLi	1-бутиллітій
NXC	N-хлорсукцинімід
ЯМР	ядерно-магнітний резонанс
OAc	ацетат
OMs	месилатний або метансульфонатний естер
OTs	тозилатний, толуолсульфонат або 4-метилбензолсульфонатний естер
ТСП	p-толуолсульфонат піридинію
pTsOH	p-толуолсульфонова кислота
RT, rt, r.t.	кімнатна температура
ФТБА	флуорид тетрабутиламонію

tBu, t-Bu	трет-бутил
tBuOH, t-BuOH	t- трет-бутанол
TEA	триетиламін
ТГФ	тетрагідрофуран

Приготування інтермедіатів

Інтермедіати, використані в описаному далі синтезі, можуть бути використані для приготування сполук формули I у подальшому. Інші вихідні матеріали є у продажу або можуть бути приготовлені методами, описаними у літературі. Схеми синтезу, описані нижче є необмежуваними прикладами приготування, придатними для застосування. Фахівці можуть застосувати інші схеми.

Синтез ізоксазолів

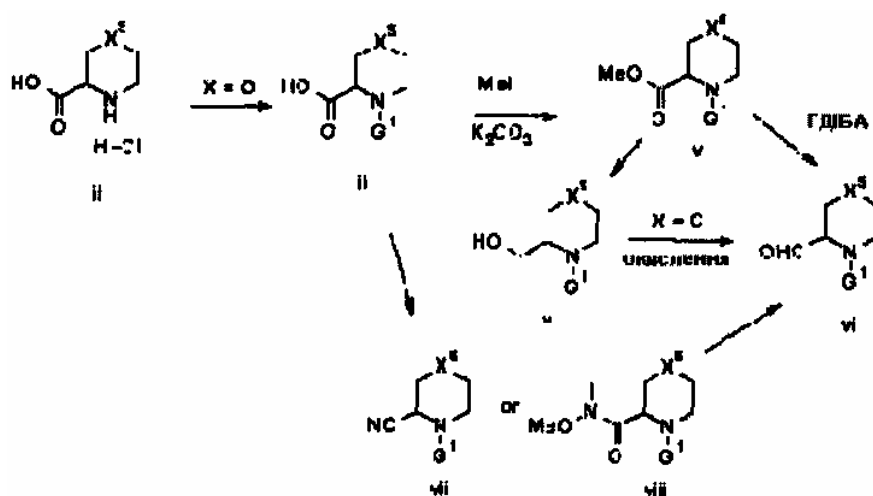


Схема 1

Альдегіди формули vi, де X^5 є такою, що була визначена у формулі I, можуть бути використані у приготуванні ізоксазолів. Комерційно доступним кислотним похідним формули ii, де X^5 є O, S, C, N- R^2 і N- G^2 (G^2 є захисною групою, ортогональною до G^1), можна надати N-захист для отримання сполук формули iii, де G^1 є захисною групою, наприклад, Boc або Fmoc, застосовуючи методи, відомі фахівцям. Кислотний компонент у сполуках формули iii може бути перетворений в алкільний естер формули iv, наприклад, метиловий або етиловий естер, який може бути перетворений в альдегіди формули vi за допомогою слабого відновлювача, наприклад, ГДІБА у розчиннику, наприклад, толуолі при низькій температурі, наприклад, -78°C . Вищі температури або сильніші відновлювачі можуть призвести до утворення первинних спиртів формули v, чистих або у суміші з альдегідами формули vi. Інші функціональні групи, наприклад, первинний спирт у сполуках формули v, нітрil у сполуках формули vii і амідний компо-

нент Вайреба у сполуках формули viii, можуть бути перетворені в альдегіди формули vi за допомогою відомих процедур. Крім того, кислоти формули ii можуть бути перетворені у нітрили формули vii відовими методами, наприклад, перетворенням кислоти у первинний амід з подальшою дегідратацією у нітрil.

Альдегіди формули vi можна перетворити в оксими формули ix обробкою гідроксиламіном, у розчиннику, наприклад, піридині, при температурі між 0°C і кімнатною. Ізоксазоли формули x можна приготувати хлоруванням оксимів формули ix з використанням такого реагенту, як N-хлорсукцинімід, з подальшою 1,3-диполярною циклізацією належними R-заміщеними ацетиленами, де R може бути (R^1) $_m$ -P або маскуючою групою, яка потім може бути перетворена у (R^1) $_m$ -P [Steven, R. V. et al. J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 1039]. Ізоксазольний інтермедіат x може бути потім позбавлений захисту з отриманням xi стандартними методами.

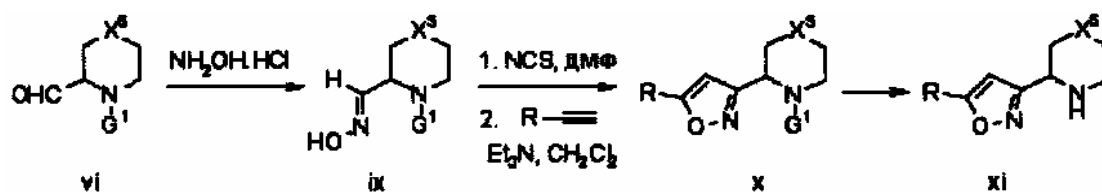


Схема 2

Ізоксазоли формули x, де R є маскуючою групою, можна приготувати у такий спосіб, а маскуючу групу перетворити у $(R^1)_{m-P}$ після утворення ізоксазольного кільця. Наприклад, використання триалкілстанілацетилену дає триалкілстанілізок-

сазол, який можна піддати реакціям, наприклад, перехресного сполучення типу Стила для введення арильних замісників приєднанням до відповідного арилгалогеніду.

Синтез [1,2,4]-оксадіазолів

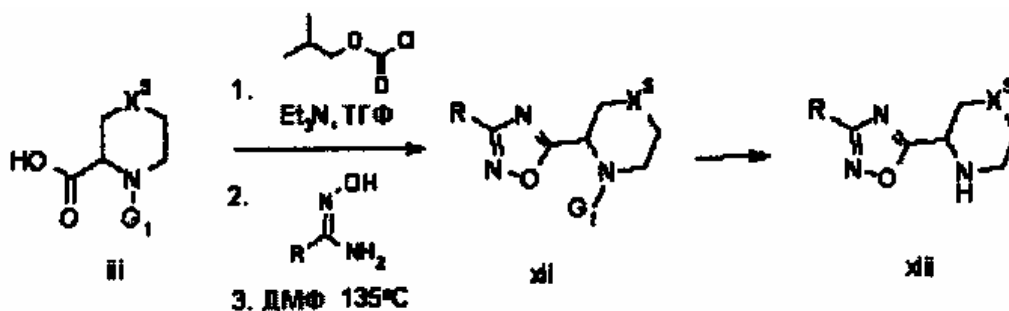


Схема 3

Карбонові кислоти формули iii можуть бути використані для приготування відповідних 3-R заміщених [1,2,4]оксадіазолів формули xii активуванням кислотного компонента, доданням придатного R-заміщеного гідроксиамідину з утворенням естеру і потім циклізацією до оксадіазолу. [Див. Tetrahedron Lett., 2001, 42, 1495-98, Tetrahedron Lett., 2001, 42, 1441-43, і Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999, 9, 1869-74]. Кислота може бути активована, як змішаний ангідрид, алкілхлорформатом, наприклад, ізобутилхлорформатом, у присутності основи, наприклад, триетиламіну у придатному розчиннику, наприклад, ТГФ. В іншому варіанті можуть бути застосовані інші добре відомі методи активування кислоти, включаючи in situ активуван-

ня кислоти таким реагентом, як ЕДКІ, ДЦК, ДІК або ГБТУ, у присутності (або без) співреагентів, наприклад, НОВт або ДМАП, у придатних розчинниках, наприклад, ДМФ, ДХМ, ТГФ або MeCN при температурі від -20 до 100°C. Циклізація може бути проведена нагріванням у розчиннику, наприклад, піридині або ДМФ, під мікрохвильовим опромінюванням або з каталізаторами, наприклад, ФТБА. R-заміщені гідроксиамідини можна отримати з нітрилів доданням гідроксиамінгідрохлориду у присутності основи, наприклад, NaOH, NaHCO₃ або Na₂CO₃, для створення вільного гідроксиаміну у розчиннику, наприклад, етанолі або метанолі тощо, при температурі від кімнатної до 100°C.

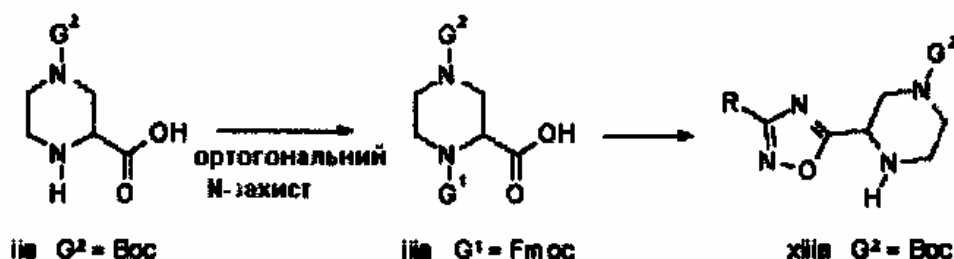


Схема 4

Сполуки формули ii, де X є N-G², дають зручний метод отримання вільної NH-сполуки формули i. Наприклад, комерційно прийнятну кислотну похідну формули iia, де X є N-Boc, може бути ортогонально N-захиснена захисною групою G¹, напри-

клад, Fmoc. Отриманий ін-термедіат iiia можна перетворити у відповідні [1,2,4]-оксадіазоли методами, описаними вище. Якщо Fmoc є однією з захисних груп, утворення [1,2,4]-оксадіазольного кільця включає наявність основи; наприклад, акти-

ування хлорформатом у присутності триетиламіну або замкнення кільця у піридині, може призвести до захисної групи і отримання хііа безпосеред-

ньо, без ізолювання 2-(3-R-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперазинового інтерме-діату.

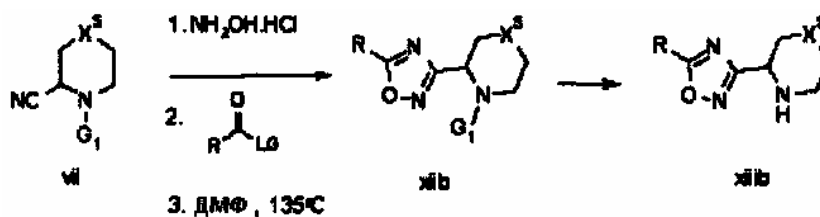


Схема 5

5-R-заміщені [1,2,4]оксадіазоли формули хііb можна приготувати з нітрilів формули vii ефективним реверсом замісників, приєднаних до [1,2,4]-оксадіазолу. Нітрили формули vii реагують з гідроксиламіном, як описано вище, і дають інтермедіат гідроксиамідин, який може бути перетворений у

[1,2,4]оксадіазоли формули хііb активуючим агентом, який містить групу R, методом, описаним вище, для перетворення сполуки формули iii у сполуки формули хіі.

Синтез тетразолів

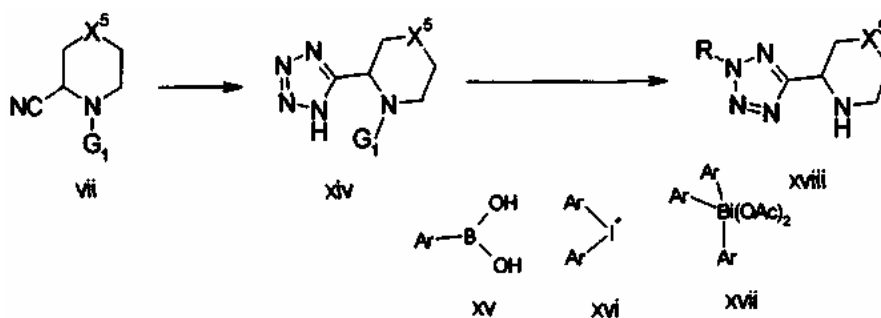


Схема 6

Нітрили формули vii можуть бути використані для приготування відповідних тетразолів формули xviii обробкою азидом, наприклад, NaN_3 , LiN_3 , триалкілпутиназидом або триметилсилілазидом, бажано, з каталізатором, наприклад, дибутилтиноксиди або ZnBr_2 , у розчинниках, наприклад, ДМФ, воді або толуолі при температурі 80 - 200°C звичайним нагріванням або з мікрохвильовим опромінюванням [Див. J. Org. Chem. 2001, 7945-7950; J. Org. Chem. 2000, 7984-7989 або J. Org. Chem. 1993, 4139-4141].

Для N2-арилування 5-заміщених тетразолів, згідно з літературою, використовують різних партнерів для сполучення. Сполуки формули xviii, де R є арильною групою, можна приготувати, використовуючи, наприклад, борні кислоти формули xv [з компонентом $\text{B}(\text{OH})_2$], або відповідні солі йодонію формули xvi [з компонентом I^+-Ar], або відповідні триарилвісмутдіацетати [з компонентом $\text{Bi}(\text{OAc})_2\text{Ar}_2$], як арилювальні агенти, з опосередкуванням перехідними металами [Див. Tetrahedron Lett. 2002, 6221-6223; Tetrahedron Lett. 1998, 2941-2944; Tetrahedron Lett. 1999, 2747-2748]. З борними кислотами використовують стехіометричні кількості $\text{Cu}(\text{II})$ -ацетату і піридину у розчинниках, наприклад, ДХМ, ДМФ, діоксані або ТГФ, при температурі від кімнатної до 100°C. З солями йоді-

уму використовують каталітичні кількості $\text{Pd}(\text{II})$ -сполук, наприклад, $\text{Pd}(\text{ДБА})_2$ або $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, разом з каталітичними кількостями $\text{Cu}(\text{II})$ -карбоксилатів, наприклад, $\text{Cu}(\text{II})$ -фенілциклопропілкарбоксилату, і бітентатних лігандів, наприклад, БІНАФ або ДФФФ, у розчинниках, наприклад, *t*-BuOH при температурі 50 - 100°C. З триарилвісмутдіацетатами можуть бути використані каталітичні кількості ацетату міді у присутності N,N,N',N'-тетраметилгуанідину у придатному розчиннику, наприклад, ТГФ, з нафіванням при температурі 40 - 60°C. Солі йодіуму формули xvi можна отримати, наприклад, обробкою відповідними борними кислотами заміщених гіпервалентним йодом ароматичних сполук, наприклад, гідроксил(тозилокси)йодбензолу або $\text{PhI}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{TfOH}$, у ДХМ тощо [Див. Tetrahedron Lett. 2000, 5393-5396]. Триарилвісмутдіацетати можна приготувати з арилмагнійбромідів реакцією з вісмуттрихлоридом у придатному розчиннику, наприклад, ТГФ, під зворотним холодильником, з отриманням триарилвісмутану, який потім окислюють до діацетату окислювальним агентом, наприклад, перборатом натрію в оцтовій кислоті [Synth. Comm. 1996, 4569-75].

Синтез [1,2,3]триазолів

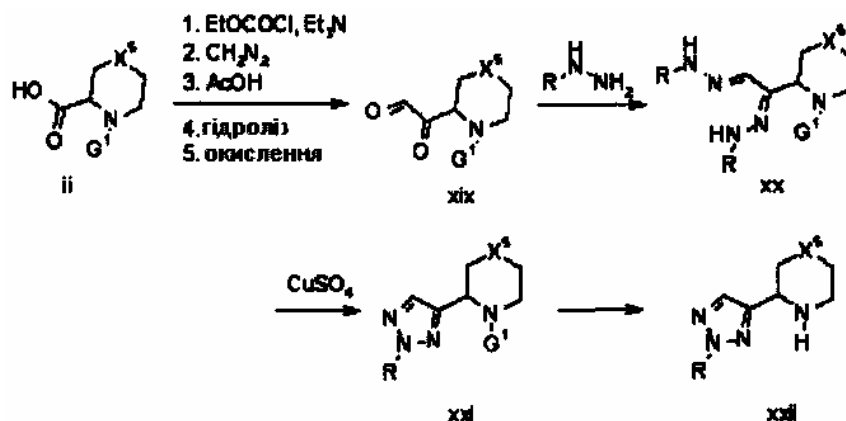


Схема 7

Кетоальдегіди формули хіх можна отримати з сполук формули ii активуванням кислотного компонента через реакцію з діазометаном для отримання проміжного альфа-діазокетону і через захоплення кислотою, наприклад, оцтовою для утворення альфа-ацетилованого кетонного інтермедіату, який може бути перетворений у сполуки формули хіх гідролізом і окисненням [Див. Bioorg. Med. Chem. 2002, 10, 2199-2206]. Кетоальдегіди формули хіх реагують з арилгідразинами в оцтовій

кислоті і воді при -20 - 120°C з утворенням біс-гідразонів формули хх, які піддають циклізації у присутності сульфату міді (II) у водних сумішах, наприклад, діоксану або ТГФ при -20 - 120°C з утворенням [1,2,3]триазолів формули ххі [Див. J. Med. Chem. 1978, 21, 1254-60 і J. Org. Chem. 1948, 13, 807-14]. Сполуки формули ххі можна позбавити захисту, як описано вище, і отримати вторинні аміни формули ххіі.

Синтез кільця Q: амінотриазоли

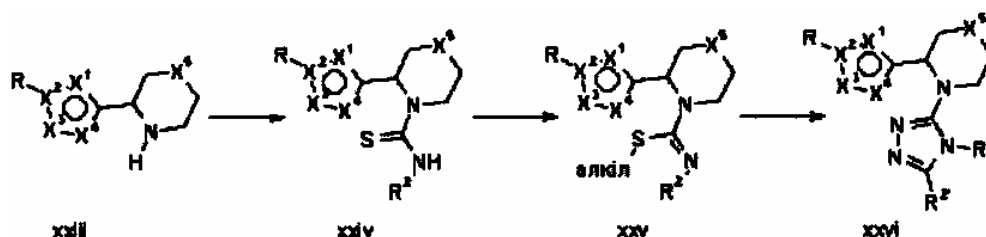


Схема 8

Позбавлені захисту аміни формул хі, хіі, хііі і ххіі можуть бути піддані послідовності утворення тіомочевини, метилювання і утворення триазолу для отримання сполук формули I, в яких кільце Q є триазолом, приєднаним до щойно позбавленого захисту вторинного аміну. Тіомочевини формули ххіv можна отримати відомими методами, використовуючи, наприклад, ізотіоціанат, R²SCN або 1,1-тіокабонілдімідазол у присутності R²NH₂, у розчиннику, наприклад, метанолі, етанолі тощо, при температурі від кімнатної до 100°C, звичайно при 60°C. Алкілювання тіомочевинних інтермедіатів можна проводити, використовуючи такі алкілува-

льні агенти, як йодметан або йодетан, у розчиннику, наприклад, ДМФ, ацетоні, CH₂Cl₂, при кімнатній або підвищеній температурі з отриманням ізотіомочевини формули ххv. При застосуванні йодалкану продукт може бути ізольований як гідройодидна сіль [Див. Synth. Commip. 1998, 28, 741-746]. Сполуки формули ххv можуть реагувати з ацилгідразиним або гідразиним і потім з ацилювальним агентом для отримання інтермедіату, який може бути циклізований до 3-амінотриазолів формули ххіv нафіванням при 50 - 200°C у придатному розчиннику, наприклад, піридині або ДМФ.

Перетворення інших функціональних груп

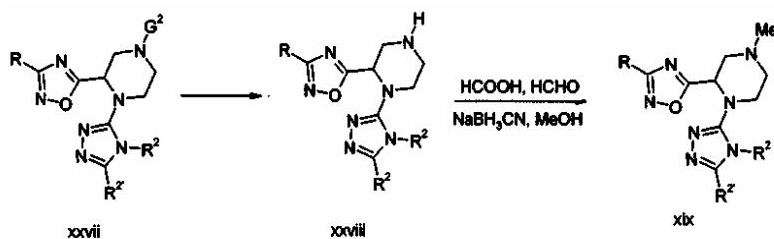


Схема 9

Якщо сполуки формули I або будь-який попередник містять додаткові функціональні групи, ці групи можуть бути використані для введення інших замісників або функціональних груп відомими методами, якщо нема інших несумісних реактивних сайтів. Наприклад, у сполуках формули ххvii, які можна отримати з ортогонально заміщеного бісаміну хiiia, описаного вище, вторинний амін, отриманий зняттям захисту G^2 , можна піддати алкілюванню або відновлювальному амінуванню для отримання третинного аміну формули хix. Крім того, можуть бути присутні інші замісники, не зазначені явно у схемах, за умови, що вони не перешкоджають описаним вище реакціям.

Винахід стосується також перелічених нижче сполук, які можуть слугувати інтермедіатами при приготуванні сполук формули I:

метил 4-диметиламінометилбензоат,
етил 4-(2-диметиламіноетокси)-бензоат,
гідразид 4-диметиламінометил-бензойної кислоти,
гідразид 4-(2-диметиламіноетокси)-бензойної кислоти,
гідразид 4-дифлуорметокси-бензойної кислоти,

трис-(3-хлорфеніл)-бісмутан,
трис-(3-хлорфеніл)-бісмутандіацетат,
трет-бутиловий естер 2-гідроксиметилпіперидин-1-карбонової кислоти,
4-трет-бутиловий естер морфолін-3,4-дिकарбонової кислоти,

1-(9H-флуорен-9-ілметил)овий естер 4-трет-бутилового естеру піперазин-1,2,4-трикарбонової кислоти,

трет-бутиловий естер 2-формілпіперидин-1-карбонової кислоти,

3-метиловий естер 4-трет-бутилового естеру морфолін-3,4-дिकарбонової кислоти,

трет-бутиловий естер 3-формілморфолін-4-карбонової кислоти,

трет-бутиловий естер 2-ціанопіперидин-1-карбонової кислоти,

трет-бутиловий естер 2-(1H-тетразол-5-іл)-піперидин-1-карбонової кислоти,

трет-бутиловий естер 2-(гідроксиімінометил)-піперидин-1-карбонової кислоти,

трет-бутиловий естер 3-(гідроксиімінометил)-морфолін-4-карбонової кислоти,

трет-бутиловий естер 2-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти,

трет-бутиловий естер 3-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-морфолін-4-карбонової кислоти,

трет-бутиловий естер 3-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-морфолін-4-карбонової кислоти,

трет-бутиловий естер 3-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперазин-1-карбонової кислоти,

трет-бутиловий естер 2-[2-(3-хлорфеніл)-2H-тетразол-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти,

2-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-піперидин,

3-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-морфолін,

3-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-морфолін,

2-[2-(3-хлорфеніл)-2H-тетразол-5-іл]-піперидин,

метиламід 2-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-піперидин-1-карботіо-кислоти,

метиламід 3-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-морфолін-4-карботіо-кислоти,

метиламід 3-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-морфолін-4-карботіо-кислоти,

трет-бутиловий естер 3-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-4-

метилтіокарбамоїлпіперазин-1-карбонової кислоти,

метиламід 2-[2-(3-хлорфеніл)-2H-тетразол-5-іл]-піперидин-1-карботіо-кислоти,

метиловий естер 2-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-N-метилпіперидин-1-карбоксимідотіо-кислоти,

3-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-N-метилморфолін-4-карбоксимідотіо-кислоти,

метиловий естер 3-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-метилморфолін-4-карбоксимідотіо-кислоти,

трет-бутиловий естер 3-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-4-(метиліміно-метилсульфанілметил)-піперазин-1-карбонової кислоти

метиловий естер 2-[2-(3-хлорфеніл)-2H-тетразол-5-іл]-N-метилпіперидин-1-карбоксимідотіо-кислоти.

Приклади

Винахід ілюструють наведені нижче необмежуючі приклади.

Загальні методи

Всі вихідні матеріали є у продажу або описані у літературі.

Спектри ^1H і ^{13}C ЯМР реєструють спектрометрами Bruker 300, Bruker DPX400 або Varian +400 на частотах 300,400 і 400 МГц для ^1H ЯМР, відповідно, використовуючи сигнал TMS або залишкового розчинника як еталон, у дейтерованому хлороформі як розчиннику, якщо не зазначено інше.

Всі виявлені хімічні зсуви наведено у 1/млн. на дельта-шкалі, а тонке розщеплення сигналів позначено такими записами: s - синглет, br s - широкий синглет, d - дублет, t - триплет, q - кватет, m - мультиплет.

Дані аналізу сепарацій у рідинній хроматографії і потім мас-спектру реєструють на Waters LCMS, який складається з Alliance 2795 (LC) і одиначного квадрупольного мас-спектрометра ZQ. Мас-спектрометр обладнано електророзпилювальним джерелом іонів, що працює у режимі позитивних або негативних іонів. Напруга розпилювання іонів ± 3 кВ, а мас-спектрометр сканується від m/z 100-700 з часом сканування 0,8с. У колонці X-Terra MS, Waters, C8, 2,1×50мм, 3,5мм, створюється лінійний градієнт від 5% до 100% ацетонітрилу у 10мМ ацетату амонію (водн.) або у 0,1% ТФК (водн.).

Препаративну зворотно-фазову хроматографію проводять як автопрепаративну РХВР (Gilson) з детектором на діодах з використанням колонки XTerra MS C8,19×300мм, 7мм.

Очищення хроматотроном проводять на роторних скляних пластинах з покриттям (силікагель/ліпс, Merck, 60 PF-254, з сульфатом кальцію) товщиною 1, 2 або 4мм, використовуючи хроматотрон TC Research 7924T. Очищення продуктів проводять також флеш-хроматографією на заповненій кремнеземом скляній колонці або у заповнених кремнеземом пластмасових трубках для екстракції твердої фази.

Мікрохвильове нагрівання виконують у мікрохвильовій порожнині Smith Synthesizer Single-mode з безперервним опромінюванням при 2450МГц (Personal Chemistry AB, Uppsala, Sweden).

Приклад 1

Метил 4-диметиламінометилбензоат

Метил 4-(бромметил)бензоат (4,58г, 20ммоль) змішують з 45% диметиламіну (5,57мл, 2,5ммоль) у ТГФ (50мл) при кімнатній температурі протягом 30 хвил. Суміш концентрують in vacuo і залишок розбавляють водою і екстрагують етером. Органічний шар сушать з $MgSO_4$ і концентрують in vacuo, отримуючи зазначену сполуку (4,0г) у вигляді білдожовтого масла. 1H ЯМР ($CDCl_3$), δ (1/млн.): 8,01 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,48 (s, 2H) і 2,26 (s, 6H).

Приклад 2

Етил 4-(2-диметиламіноетокси)-бензоат

Етил 4-гідрокси-бензоат (16,6г, 0,1моль) змішують з (2-хлоретил)-диметил-амінгідрохлоридом (40г, 0,28моль) і K_2CO_3 (100г, 0,724моль) у ДМФ. Суміш нагрівають до 150°C протягом 4год. і потім вливають у лід-воду і продукт екстрагують етилацетатом. Ети-лацетатний шар промивають розсолом і продукт підкислюють 1N HCl (130мл), етилацетат-ний шар відкидають. Підкислений водний шар промивають етилацетатом, потім підлужують 2М карбонатом натрію (100мл) і продукт екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають розсолом, сушать з $MgSO_4$, фільтрують і концентрують, отримуючи зазначену сполуку (12,6г, 53%) у вигляді клейкого жовто-коричневого масла. 1H ЯМР ($CDCl_3$), δ (1/млн.): 8,01 (d, 2H), 6,95 (d, 2H),

4,36 (q, 2H), 4,13 (t, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,36 (s, 6H) і 1,39 (t, 3H).

Приклад 3

Гідразид 4-диметиламінометилбензойної кислоти

Метил 4-диметиламінометилбензоат (4,0г, 20ммоль) змішують з гідразингідратом (9,7мл, 200ммоль) у метанолі при 80°C протягом ночі. Суміш концентрують in vacuo і залишок перетирають з етером, отримуючи зазначену сполуку (3,37г, 84,2%) як білу тверду речовину. 1H ЯМР ($DMCO-d_6$), δ (1/млн.): 9,75 (w, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 4,50 (w, 2H), 3,41 (s, 2H) і 2,13 (s, 6H).

Приклад 4

Гідразид 4-(2-диметиламіноетокси)-бензойної кислоти

Етил 4-(2-диметиламіноетокси)-бензоат (12,6г, 53ммоль) змішують з гідразингідратом (26,5г, 0,5моль) в етанолі при 100°C у герметичній колбі протягом ночі. Суміш концентрують і перетирають з етером, отримуючи зазначену сполуку (9,83г, 82,9%) як білдожовту тверду речовину. 1H ЯМР ($DMCO-d_6$), δ (1/млн.): 9,62 (s, 1H), 7,77 (d, 2H), 6,97 (d, 2H), 4,45 (b, 2H), 4,08 (t, 2H), 2,61 (t, 2H) і 2,20 (s, 6H).

Приклад 5

Гідразид 4-дифлуорметоксибензойної кислоти

HOBT (2,2г, 15,9ммоль) і ЕДКІ (3,1г, 15,9ммоль) додають до 4-дифлуорметоксибензойної кислоти (2,5г, 13,3ммоль) в ацетонітрилі (25мл) при кімнатній температурі. Через 2год. краплями додають розчин пдразинмоногідрату (0,493мл, 10,2ммоль) і циклогексану (0,33мл) в ацетонітрилі (5,0мл) додають при 0°C. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2год. розчинник видаляють in vacuo і залишок розбавляють етилацетатом, промивають насиченим бікарбонатом натрію (4 рази), сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують, отримуючи зазначену сполуку (2,12г, 79%, біла тверда речовина). 1H ЯМР ($DMCO$) \square (1/млн.): 9,80 (bs, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,34 (t, 1H), 7,23 (m, 2H), 4,50 (bs, 2H).

Приклад 6

Тетрафлуорборат біс-(3-хлорфеніл)-йодонію

Біс(ацетилокси)(3-хлорфеніл)- λ -3-йодан приготвляють, як описано у [Kazmierczak, P.; Skulski, L, Synthesis 1998, 12, 1721-1723]. З перемішуванням до суміші 3-хлорфенілборної кислоти (0,821г, 5,25ммоль) і BF_3Et_2O (0,78г, 5,5ммоль) у ДХМ (50мл) при 0°C додають розчин біс(ацетилокси)(3-хлорфеніл)- λ -3-йодану (1,78г, 5ммоль) у ДХМ (50мл) під аргоном, і реакційну суміш перемішують протягом 1,5год. при 0°C. Додають насичений водний NH_4BF_4 (10,5г, 100ммоль) і реакційну суміш перемішують протягом 1год., вливають у воду і екстрагують ДХМ. Органічний шар концентрують, отримуючи твердий залишок, який перетирають з діетилетером, отримуючи зазначену сполуку (білувата тверда речовина, 1,70г, 78%). 1H ЯМР ($CDCl_3$), δ (1/млн.): 8,02 (m, 4H), 7,58 (dm, 2H), 7,4 (t, 2H).

Приклад 7

2-фенілциклопропанкарбоксилат міді (II)

Гідроксид натрію (0,81г, 20,25ммоль) у воді (10мл) додають до 2-феніл-

циклопропанкарбоксилату (32,4г, 20ммоль) і суміш перемішують до повного розчинення твердої речовини. Додають краплями розчин сульфату міді (II)е (2,44г, 10ммоль) у воді, суміш перемішують протягом 2год. і блідо-блакитний осад збирають фільтруванням, сушать у вакуумі і використовують без очищення.

Приклад 8

Трет-бутиловий естер 2-гідроксиметилпіперидин-1-карбонової кислоти

Ди-трет-бутилдикарбонат (8,3г, 38,2ммоль) додають з перемішуванням до розчину піперидин-метанолу (4,0г, 37,4ммоль) у CH_2Cl_2 (50мл) і додають 1N NaOH (50мл, 50ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляють CH_2Cl_2 і водну фазу відокремлюють, після чого екстрагують ДХМ (3×30мл). Об'єднані органічні фази промивають водою (30мл) і розсоллом (30мл), сушать (сульфат натрію), фільтрують і концентрують *in vacuo*, отримуючи сирий продукт, який перетирають з гексаном, отримуючи зазначену сполуку як білу тверду речовину (4,8г, 64%).

Приклад 9

4-трет-бутиловий естер морфолін-3,4-дикарбонової кислоти

Ди-трет-бутилдикарбонат (3,33г, 15,3ммоль) додають до розчину морфолін-3-карбонової кислоти (1,7г, 10,2ммоль) і карбонату калію (7,04г, 51ммоль) в ацетоні (5мл) і воді (10мл) при 0°C. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 24год., розбавляють водою (50мл) і екстрагують діетилетером (2×50мл). Водну фазу обробляють гідро-хлорною кислотою (2M водн., 100мл), екстрагують ДХМ (2×50мл), об'єднані органічні фази промивають водою (50мл), розсоллом (50мл), сушать (сульфат натрію), фільтрують і концентрують *in vacuo*, отримуючи бажаний продукт як білу тверду речовину (1,98г, 84%). ^1H ЯМР (CDCl_3), δ (1/млн.): 4,46 (m, 2H), 3,80 (m, 3H), 3,53 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 1,48 (d, 9H).

Приклад 10

1-(9H-флуорен-9-іл метил) естер 4-трет-бутилового естеру піперазин-1,2,4-трикарбонової кислоти

Розчин 9-флуоренілметилхлорформату (2,72г, 10,5ммоль) у 1,4-діоксани (19мл) додають краплями до розчину 1-трет-бутилового естеру піперазин-1,3-дикарбонової кислоти (2,20г, 9,6ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (4,2мл, 23,9ммоль) у воді (9,5мл) у льодяній ванні. Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі реакційну суміш розбавляють водою і екстрагують хлороформом (4 рази). Органічний шар промивають насиченим бікарбонатом натрію і водою і потім 1N HCl і водою, сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і концентрують, отримуючи 1-(9H-флуорен-9-ілметил) естер 4-трет-бутилового естеру піперазин-1,2,4-трикарбонової кислоти (4,3г).

Приклад 11

Трет-бутиловий естер 2-формілпіперидин-1-карбонової кислоти

ДМСО (7,14мл, 98ммоль) додають краплями з перемішуванням до розчину оксалілхлориду (30мл, 2M у CH_2Cl_2 , 60ммоль) у CH_2Cl_2 (60мл) при

-78°C. Через 5хвил. додають розчин трет-бутилового естеру 2-гідроксиметилпіперидин-1-карбонової кислоти у CH_2Cl_2 (25мл) і реакційну суміш перемішують при -78°C протягом 0,5год., після чого додають Et_3N (25мл, 181ммоль) і суміш залишають нагрітись повільно до кімнатної температури з перемішуванням. Суміш потім вливають у воду (100мл) і органічний шар відокремлюють. Органічний екстракт промивають NaHCO_3 (насичен.) і водну фазу екстрагують ДХМ (3×30мл). Об'єднані органічні фази промивають водою (30мл) і розсоллом (30мл), сушать (сульфат натрію), фільтрують і концентрують *in vacuo*. Хроматографія дає зазначений продукт у вигляді жовтого масла (3,27г, 73%).

Приклад 12

3-метиловий естер 4-трет-бутилового естеру морфолін-3,4-дикарбонової кислоти

Йодметан (0,32мл, 5,19ммоль) додають до розчину 4-трет-бутилового естеру морфолін-3,4-дикарбонової кислоти (1г, 4,32ммоль) і карбонату калію у ДМФ (15мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4год., розбавляють діетилетером (100мл) і промивають водою (3×100мл) і розсоллом (100мл). Органічну фазу сушать (сульфат натрію), фільтрують і концентрують *in vacuo*, ізолюючи бажану сполуку як прозоре масло (0,99г, 94%). ^1H ЯМР (CDCl_3), δ (1/млн.): 4,40 (m, 2H), 3,75 (m, 6H), 3,39 (m, 2H), 1,46 (d, 9H).

Приклад 13

Трет-бутиловий естер 3-формілморфолін-4-карбонової кислоти

Гідрид дізобутилалюмінію (1M у толуолі) додають краплями до розчину 3-метилового естеру 4-трет-бутилового естеру морфолін-3,4-дикарбонової кислоти (992мг, 4,05ммоль) у толуолі (10мл) при -78°C і залишають перемішуватись при -78°C на 1год. Реакцію гасять повільним додаванням декагідрату сульфату натрію (0,6г) з перемішуванням при 80°C протягом 40хвил. Суміш фільтрують гарячою через целітну подушку, використовуючи етилацетат. Фільтрат концентрують *in vacuo*, і хроматографія (силікагель, 8% ацетону у гексанах) дає зазначений продукт як білу тверду речовину (539мг, 62%). ^1H ЯМР (CDCl_3), δ (1/млн.): 9,68 (s, 1H), 4,45 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,70 (dd, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 1,48 (m, 9H).

Приклад 14

а) Трет-бутиловий естер 2-ціано-ліперидин-1-карбонової кислоти

1-трет-бутиловий естер піперидин-1,2-дикарбонової кислоти (12,8г, 55,6ммоль) і ТГФ (170мл) вносять у 500-мілітрову круглодонну колбу з стрижнем для перемішування. Розчин охолоджують до -20°C і додають триетиламін (10,1мл, 72,3ммоль) і потім етилхлорформат (5,32мл, 55,6ммоль). Утворений білий осад залишають перемішуватись при -10°C на 1год. Додають водний аміак (22,6мл, 1168ммоль) і прозору реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрують *in vacuo* і залишок розчиняють в етилацетаті (300мл). Органічну фазу промивають водою (300мл) і потім розсоллом (200мл), сушать (сульфат натрію), фільтрують і концентрують *in vacuo*, ізолюючи прозору

смолю, яку перетирають з гексанами, ізолюючи карбамат (9,4г, 74%) як білу тверду речовину. ^1H ЯМР (CDCl_3), δ (1/млн.): 6,03 (bs, 1H), 5,55 (bs, 1H), 4,77 (bs, 1H), 4,05 (bs, 1H), 2,81 (t, 1H), 2,27 (bs, 1H), 1,47 (m, 14H).

Ацетонприл (220мл) і ДМФ (3,82мл, 49,4ммоль) вносять у 500-мілітрову круглодонну колбу з стрижнем для перемішування. До охолодженої до -5°C суміші додають оксалілхлорид (24,7мл, 49,4ммоль, 2М ДХМ) і отриману суміш перемішують протягом 15хв. і потім додають розчин трет-бутилового естеру 2-карбамоїлпіперидин-1-карбонової кислоти (9,4г, 41,2ммоль) в ацетонітрилі (50мл) і піридині (8,3мл, 103ммоль). Реакційну суміш залишають перемішуватись при кімнатній температурі протягом ночі, потім концентрують *in vacuo* і залишок розчиняють в етилацетаті (300мл). Органічну фазу промивають водою (300мл) і потім розсоллом (200мл), сушать (сульфат натрію), фільтрують і концентрують *in vacuo*, ізолюючи зазначену сполуку (8,44г, 97%) як жовту тверду речовину. ^1H ЯМР (CDCl_3), δ (1/млн.): 5,23 (bs, 1H), 4,03 (bs, 1H), 2,93 (t, 1H), 1,75 (m, 5H), 1,46 (m, 10H).

б) Трет-бутил 3-ціаноморфолін-4-карбоксилат

Триетиламін (1,808мл, 12,97ммоль) і етилхлорформат (0,909мл, 9,514ммоль) додають до охолодженого (0°C) розчину 4-трет-бутилового естеру морфолін-3,4-дикарбонової кислоти (2,00г, 8,65ммоль) у ТГФ (25мл). Реакцію підігрівують до кімнатної температури і залишають перемішуватись на 2 год, потім охолоджують до 0°C і додають гідроксид амонію (4мл). Отриману суміш підігрівують до кімнатної температури і перемішують ще 1 год. Розчинник видаляють *in vacuo*, і продукт екстрагують з водної фази ДХМ. Об'єднану органіку сушать (Na_2SO_4), фільтрують і концентрують під зниженим тиском, отримуючи трет-бутиловий естер 3-карбамоїл-морфолін-4-карбонової кислоти (білувата тверда речовина, 1,37г, 69%). ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ = 1,51 (s, 9H); 3,19 (m, 1H); 3,52 (m, 2H); 3,88 (m, 2H); 4,50 (d, J=11,4, 1H); 5,81 (s broad, 1H); 6,05 (s broad, 1H).

Оксалілхлорид (3,87мл 2М у ДХМ, 7,73ммоль) додають до охолодженого (0°C) розчину ДМФ (0,598мл, 7,73ммоль) в ацетонітрилі (15мл). Розчин перемішують протягом 20хв. при 0°C і додають розчин трет-бутилового естеру 3-карбамоїлморфолін-4-карбонової кислоти (1,37г, 5,95ммоль) в ацетонітрилі (6мл) і піридині (0,481мл, 5,95ммоль). Суміш залишають нагрітись до кімнатної температури і перемішують протягом 30хв. Розчинник видаляють *in vacuo* і залишок розчиняють у ДХМ і промивають водою. Водну фазу екстрагують ДХМ, об'єднану органіку сушать (Na_2SO_4), фільтрують і концентрують під зниженим тиском, отримуючи зазначену сполуку (білуваті кристали, 1,24г, 98%). ^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3) δ = 1,51 (s, 9H); 3,26 (m, 1H); 3,55 (td, J=11,8Гц, 2,7Гц, 1H); 3,41 (dd, J=11,8Гц, 3,3Гц, 1H); 3,83 (m, 1H); 3,98 (d, J=11,4Гц, 1H); 4,08 (d, J=12Гц, 1H); 5,32 (m, 1H).

Приклад 15

а) Трет-бутил 2-(2Н-тетразол-5-іл)піперидин-1-карбоксилат

Трет-бутил 2-ціанопіперидин-1-карбоксилат (2,10г, 10ммоль) змішують з азидом натрію (0,715г, 11ммоль) і хлоридом амонію (0,588г, 11ммоль) у ДМФ (7,5мл) і нагрівають при 100°C протягом ночі. Реакційну суміш гасять водою і екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають водою тричі і потім розсоллом, сушать і концентрують, отримуючи зазначену сполуку (біла тверда речовина, 2,34г, 92,5%). ^1H ЯМР (CDCl_3), δ (1/млн.): 5,7 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,74 (m, 3H), 1,49 (m+s, 11H).

Наступну сполуку приготують у такий же спосіб:

б) трет-бутил 3-(2Н-тетразол-5-іл)морфолін-4-карбоксилат

Трет-бутил 3-ціаноморфолін-4-карбоксилат (2,74г, 12,9ммоль) змішують з азидом натрію (0,923г, 14,2ммоль) і хлоридом амонію (0,759г, 14,2ммоль) у ДМФ (8мл) і нагрівають при 100°C протягом б год. і залишають перемішуватись при кімнатній температурі на ніч. Реакційну суміш гасять водою, підкислюють до pH3 і екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають водою тричі і потім розсоллом, сушать і концентрують, отримуючи зазначену сполуку (біла тверда речовина, 2,64г, 80,7%). ^1H ЯМР (CDCl_3), δ (1/млн.): 5,5 (br s, 1H), 4,45 (d, 1H), 3,8-3,98 (m, 3H), 3,62 (t, 1H), 3,3 (br s, 1H), 1,46 (s, 9H).

Приклад 16

Трет-бутиловий естер 2-(гідроксिमінметил)піперидин-1-карбонової кислоти

Трет-бутиловий естер 2-формілпіперидин-1-карбонової кислоти (1,0г, 4,7ммоль) у піридині (1,3мл) додають до розчину гідроксиламінгідрохлориду (407мг, 5,9ммоль) у піридині (5,0мл) при 0°C і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 12 год. Суміш розбавляють водою (50мл), екстрагують ДХМ (3×25мл), об'єднані органічні фази промивають розсоллом (50мл), сушать (сульфат натрію), фільтрують і концентрують *in vacuo*, ізолюючи бажану сполуку як світложовте масло (1,0г).

Приклад 17

Трет-бутиловий естер 3-(гідроксिमінметил)морфолін-4-карбонової кислоти

Розчин трет-бутилового естеру 3-формілморфолін-4-карбонової кислоти (539мг, 2,50ммоль) у піридині (1,3мл) додають до розчину гідроксиламінгідрохлориду (217мг, 3,13ммоль) у піридині (2,5мл) при 0°C . Суміш підігрівують до кімнатної температури і перемішують протягом 12 год., розбавляють водою (50мл) і екстрагують ДХМ (3×25мл). Об'єднані органічні фази промивають розсоллом (50мл), сушать (сульфат натрію), фільтрують і концентрують, *in vacuo*, ізолюючи бажану сполуку як світложовте масло (578мг).

Прикладів

Трет-бутиловий естер 2-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти

Н-хлорсукцинимід (643мг, 4,82) у ДМФ (6мл) додають до трет-бутилового естеру 2-(гідроксिमінметил)-піперидин-1-карбонової кислоти (1,0г, 4,38ммоль) у ДМФ (10мл) при 40°C . Суміш перемішують при 40°C протягом 1,5 год., охолоджують до кімнатної температури, розбав-

ляють діетилетером (75мл) і промивають водою (3×100мл) і розсолем (100мл). Органічну фазу сушать (сульфат натрію), фільтрують і концентрують in vacuo, отримуючи інтермедіат у вигляді жовтого масла. Цей інтермедіат у ДХМ (5мл) додають до 3-хлор-1-етинілбензолу (1,24мл, 10ммоль) і триетиламіну (1,05мл, 7,54ммоль) і ДХМ (5мл) при 0°C і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 12год. і концентрують in vacuo. Залишок розчиняють в етилацетаті (75мл) і промивають водою (3×50мл) і потім розсолем (50мл). Органічну фазу сушать (сульфат натрію), фільтрують і концентрують in vacuo. Хроматографія (силікагель, 2% етилацетату у ДХМ) дає зазначену сполуку як жовту тверду речовину (236мг). ¹H ЯМР (CDCl₃), δ (1/млн.): 7,75 (dd, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 6,37 (s, 1H), 5,48 (br, 1H), 4,08 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,00-1,53 (m, 5H), 1,52 (s, 9H).

Приклад 19

Трет-бутиловий естер 3-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-морфолін-4-карбонової кислоти

Розчин N-хлорсукциніміду у ДМФ (6мл) додають до розчину трет-бутилового естеру 3-(гідроксимінометил)-морфолін-4-карбонової кислоти (578мг, 2,51ммоль) у ДМФ (10мл) при 40°C і суміш перемішують при 40°C протягом 1,5год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють діетилетером (75мл), промивають водою (3×100мл) і потім розсолем (100мл). Органічну фазу сушать (сульфат натрію), фільтрують і концентрують, in vacuo, ізолюючи інтермедіат як прозоре масло. Цей інтермедіат у ДХМ (5мл) додають до розчину 3-хлор-1-етинілбензолу (1,24мл, 10ммоль), триетиламіну (1,05мл, 7,54ммоль) у ДХМ (5мл) при 0°C і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 12год. Реакційну суміш концентрують in vacuo, розчиняють в етилацетаті (75мл) і промивають водою (3×50мл) і потім розсолем (50мл). Органічну фазу сушать (сульфат натрію), фільтрують і концентрують, in vacuo. Хроматографія (силікагель, 2% етилацетату у ДХМ) дає зазначену сполуку як жовту тверду речовину (236мг). ¹H ЯМР (CDCl₃), δ (1/млн.): 7,76 (bs, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,24 (m, 1H), 4,39 (d, 1H), 3,88 (m, 3H), 3,60 (dt, 1H), 3,24 (m, 1H), 1,52 (s, 9H).

Приклад 20

Трет-бутиловий естер 3-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-морфолін-4-карбонової кислоти

Ізобутилхлорформат (0,42мл, 3,24ммоль) додають до розчину 4-трет-бутилового естеру морфолін-3,4-дикарбонової кислоти (500мг, 2,16ммоль) і триетиламіну (0,805мл, 5,79ммоль) у ТГФ (15мл) при 0°C. Суміш підігрівають до кімнатної температури протягом 2год., додають 3-хлор-N-гідроксибензамідин (368мг, 2,16ммоль) і суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі, потім охолоджують і розбавляють етилацетатом (350мл). Органічний шар промивають водою (2×30мл) і розсолем (30мл), сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і концентрують in vacuo. Хроматографія (силікагель, 3040% етилацетату у гексанах) дає естер (755мг, 91%). ¹H ЯМР (CDCl₃), δ (1/млн.): 7,73 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,47

(d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 5,25 (d, 2H), 4,4-4,8 (m, 2H), 4,1-3,2 (m, 5H), 1,50 (s, 9H).

Розчин цього естеру у ДМФ нагрівають при 127°C протягом 2год. Продукт екстрагують етилацетатом (100мл) і органічний шар промивають водою (3×20мл) і розсолем (20мл), сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і концентрують in vacuo. Зазначену сполуку (783мг) отримують у кількості згідно з розрахунком. ¹H ЯМР (CDCl₃): 8,09 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 4,50 (s, 1H), 4,2-3,2 (m, 6H), 1,49 (s, 9H).

Приклад 21

Трет-бутиловий естер 3-[3-(3-хлорфеніл)-1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперазин-1-карбонової кислоти

1-(9H-флуорен-9-іл метил) естер 4-трет-бутилового естеру піперазин-1,2,4-трикарбонової кислоти (4,3г, 9,6ммоль), 3-хлор-N-гідроксибензамідин (1,8г, 10,5ммоль), НОВт (1,4г, 10,5ммоль) і ЕДКІ (2,0г, 10,5ммоль) у ДМФ (25мл) перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом, промивають водою (3 рази), насиченим бікарбонатом натрію і розсолем, сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Залишок розчиняють у ДМФ (20мл) і потім нагрівають при 135°C протягом 2год.. Після охолодження реакційну суміш розбавляють етилацетатом, промивають водою (3 рази) і розсолем, сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Хроматографія (силікагель, гексани до 1:1 гексани:ДХМ до 1:3:4 етилацетат:гексани:ДХМ до 3:1:4 етилацетат:гексани:ДХМ) дає зазначену сполуку (1,35г, 39%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ (1/млн.): 8,12 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 4,21 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,38 (bs, 1H), 1,50 (bs, 9H).

Приклад 22

а) Трет-бутил 2-[2-(3-хлорфеніл)-2Н-тетразол-5-іл]піперидин-1-карбоксилат

Суміш трет-бутил-2-(2Н-тетразол-5-іл)піперидин-1-карбоксилату (253мг, 1ммоль), t-бутоксиду натрію (96мг, 1ммоль), рац-БІНАФ (24,9мг, 0,04ммоль), Pd₂(ДБА)₃ (10,4мг, 0,01ммоль), 2-фенілциклопропанкарбоксилату міді (II) (7,72мг, 0,02ммоль) і бис-(3-хлорфеніл)-тетрафлуорборату йодонію (436,8мг, 1ммоль) витримують під зворотним холодильником в t-бутанолі (20мл) під аргоном протягом 2год. Розчинник видаляють in vacuo і хроматографія (5% етилацетату у гексанах) дає зазначену сполуку (біло-жовте клейке масло, 237,8мг, 65,3%). ¹H ЯМР (CDCl₃), δ (1/млн.): 8,14 (d, 1H), 8,03 (dm, 1H), 7,46 (m, 2H), 5,75 (br s, 1H), 4,1 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,43 (d, 1H), 1,99 (tm, 1H), 1,7 (t, 2H), 1,53 (t + s, 11H).

Наступну сполуку приготавляють у такий же спосіб:

б) Трет-бутил 3-[2-(3-хлорфеніл)-2Н-тетразол-5-іл]морфолін-4-карбоксилат

Суміш трет-бутил 3-(2Н-тетразол-5-іл)морфолін-4-карбоксилату (701мг, 2,74ммоль), t-бутоксид натрію (264мг, 2,74ммоль), рац-БІНАФ (68,5мг, 0,11ммоль), Pd₂(ДБА)₃ (28,4мг, 0,0274ммоль), (1R,2R)-2-

фенілциклопропанкарбоксилату міді (II)(21,2мг, 0,059ммоль) і тетрафлуорборату біс-(3-хлорфеніл)-йодонію (1200мг, 2,74ммоль) витримують під зворотним холодильником у t-бутанолі (40мл) під аргоном протягом 2год. Розчинник видаляють in vacuo і хроматографія (5 - 20% етилацетату у гексанах) дає зазначену сполуку (безбарвне клейке масло, 840мг, 83,7%). ^1H ЯМР (CDCl_3), δ (1/млн.): 8,14 (s, 1H), 8,03 (dm, 1H), 7,48 (m, 2H), 5,40 (br s, 1H), 4,56 (d, 1H), 3,94 (dd, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,62 (td, 1H), 3,47 (brs, 1H).

Приклад 23

2-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-піперидин

Трифлуороцтову кислоту (5мл) додають до трет-бутилового естеру 2-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти (500мг, 1,38ммоль) у ДХМ (5мл) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1год., концентрують до сухості і залишок розчиняють у гідроксиді натрію (1N водн., 30мл). Водну фазу екстрагують ДХМ (3×30мл), об'єднані органічні фази промивають водою (30мл) і розсоллом (30мл), сушать (сульфат натрію), фільтрують і концентрують in vacuo, отримуючи зазначену сполуку як світло-жовте масло (292мг, 81%). ^1H ЯМР (CDCl_3), δ (1/млн.): 7,75 (dd, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 3,94 (dd, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,00-1,53 (m, 6H).

Приклад 24

3-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-морфолін

Трифлуороцтову кислоту (2мл) додають до трет-бутилового естеру 3-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-морфолін-4-карбонової кислоти (236мг, 0,65ммоль) у ДХМ (2мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1год., концентрують до сухості і залишок розчиняють у гідроксиді натрію (1N водн., 30мл). Водну фазу екстрагують ДХМ (3×30мл), об'єднані органічні фази промивають водою (30мл) і розсоллом (30мл), сушать (сульфат натрію), фільтрують і концентрують in vacuo, отримуючи зазначену сполуку як світло-жовте масло (171мг, 99%). ^1H ЯМР (CDCl_3), δ (1/млн.): 7,72 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 4,18 (dd, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,87 (dt, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,10 (bs, 1H).

Приклад 25

3-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-морфолін

Розчин трет-бутилового естеру 3-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-морфолін-4-карбонової кислоти (783мг, 2,19ммоль) розчиняють у мінімальній кількості ДХМ і потім охолоджують до 0°C у льодяній ванні. Додають 1:1 розчин трифлуороцтової кислоти:ДХМ (10мл) і суміш перемішують при 0°C протягом 15хв., потім суміш підігрівають до кімнатної температури протягом 45хв. Додають льодяну воду (20мл) і суміш нейтралізують насиченим бікарбонатом натрію. Продукт екстрагують ДХМ (2×25мл) і промивають розсоллом (2×25мл), сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і концентрують in vacuo. Хроматографія (силікагель) дає зазначену сполуку (429мг, 74%). ^1H ЯМР (CDCl_3), δ (1/млн.): 8,11 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,47 (m, 2H), 3,6-4,4 (m, 6H), 3,0-3,3 (m, 2H).

Приклад 26

а) 2-[2-(3-хлорфеніл)-2Н-тетразол-5-іл]-піперидин

Трет-бутил 2-[2-(3-хлорфеніл)-2Н-тетразол-5-іл]піперидин-1-карбоксилат (237мг, 0,651ммоль) змішують з трифлуороцтовою кислотою (0,85мл) і ДХМ (0,85мл) при 0°C протягом 0,5год. Суміш вливають у насичений карбонат натрію і екстрагують ДХМ. Хроматографія (20 - 100% етилацетату у гексанах) дає 2-[2-(3-хлорфеніл)-2Н-тетразол-5-іл]піперидин (біла тверда речовина, 113мг, 65,8%). ^1H ЯМР (CDCl_3), δ (1/млн.): 8,16 (s, 1H), 8,03 (dm, 1H), 7,46 (m, 2H), 4,17 (dm, 1H), 3,21 (dm, 1H), 2,84 (tm, 1H), 2,18 (dm, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,8 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,59 (m, 2H).

Наступну сполуку приготтовують у такий же спосіб:

б) 3-[2-(3-хлорфеніл)-2Н-тетразол-5-іл]морфолін

Трет-бутил 3-[2-(3-хлорфеніл)-2Н-тетразол-5-іл]морфолін-4-карбоксилат (840мг, 2,296ммоль) змішують з трифлуороцтовою кислотою (6мл) і ДХМ (6мл) при 0°C 1,5год. Суміш вливають у насичений карбонат натрію і екстрагують ДХМ, сушать і концентрують, отримуючи зазначену сполуку (блідо-жовте клейке масло, 550мг, 90%). ^1H ЯМР (CDCl_3), δ (1/млн.): 8,18 (s, 1H), 8,06 (dm, 1H), 7,52 (m, 2H), 4,45 (dd, 1H), 4,24 (dd, 1H), 3,92 (dt, 1H), 3,87 (dd, 1H), 3,72 (ddd, 1H), 3,14 (m, 2H), 2,11 (brs, 1H).

Приклад 27

Метиламід 2-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-піперидин-1-карботіо-кислоти

Метилізотіоціанат (63мг, 0,86ммоль) додають до 2-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-піперидину (150мг, 0,57ммоль) у CH_2Cl_2 (4мл) і отриману суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 12год., потім концентрують in vacuo і залишок перетирають з 50%-м діетилетером у гексанах, ізолюючи бажану сполуку як білувату тверду речовину (кількість згідно з розрахунком).

Приклад 28

Метиламід 3-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-морфолін-4-карботіо-кислоти

Метилізотіоціанат (46,2мг, 0,63ммоль) додають до 3-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-морфоліну (145мг, 0,55ммоль) у CHCl_3 (4мл) і отриману суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 12год., потім концентрують in vacuo і залишок перетирають з 50%-м діетилетером у гексанах, ізолюючи зазначену сполуку як білувату тверду речовину (181мг, 97%). ^1H ЯМР (CDCl_3), δ (1/млн.): 7,78 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,28 (m, 1H), 5,80 (m, 1H), 4,57 (d, 1H), 4,29 (d, 1H), 4,09 (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 3,75 (dt, 1H), 3,45 (dt, 1H), 3,23 (d, 3H).

Приклад 29

Метиламід 3-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-морфолін-4-карботіо-кислоти

Метилізотіоціанат (161мг, 2,2ммоль) і Et_3N (0,61мг, 4,4ммоль) додають до розчину 3-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-морфоліну (294мг, 1,1ммоль) у CH_2Cl_2 (4мл) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 12год.,

потім концентрують in vacuo. Хроматографія дає зазначену сполуку як в'язке масло (313мг, 84%). ^1H ЯМР (CDCl_3), δ (1/млн.): 8,06 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,45 (t, 1H), 6,88 (dd, 1H), 6,01 (br, m, 1H), 4,57 (d, 1H), 3,99 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,67 (ddd, 1H), 3,26 (d, 3H).

Приклад 30

Трет-бутиловий естер 3-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-4-метилтіокарбамоїлпіперазин-1-карбонової кислоти

Метилізотіоціанат (256мг, 3,50ммоль) додають до розчину трет-бутилового естеру 3-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперазин-1-карбонової кислоти (1,11г, 3,04ммоль) у хлороформі (17мл) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом ночі суміш концентрують і хроматографія (силікагель, 1:3:4 етилацетат:гексани:ДХМ до 1,5:2,5:4 етилацетат:гексани:ДХМ) дає зазначену сполуку (796мг, 60%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ (1/млн.): 8,05 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 6,01 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,51 (m, 1H), 3,25 (m, 3H), 3,07 (m, 1H), 1,30 (bs, 9H).

Приклад 31

Метиламід 2-[2-(3-хлорфеніл)-2H-тетразол-5-іл]-піперидин-1-карботіо-кислоти

2-([2-(3-хлорфеніл)-2H-тетразол-5-іл]піперидин-1-іл)метилпіридин (600мг, 2,38ммоль) змішують з метилізотіоціанатом (250мг, 3,41ммоль) у хлороформі (10мл) при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрують і перетирають з етером, отримуючи зазначену сполуку як білу тверду речовину (676мг, 88%). ^1H ЯМР (CDCl_3), δ (1/млн.): 8,13 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 6,93 (w, 1H), 6,06 (w, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,23 (d, 3H), 2,46 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,60-1,95 (m, 4H).

Приклад 32

Метилловий естер 2-[5-(3-хлорфеніл)ізоксазол-3-іл]-N-метилпіперидин-1-карбоксимідотіо-кислоти

Йодметан (50мкл, 0,80ммоль) додають до метиламіду 2-[5-(3-хлорфеніл)ізоксазол-3-іл]-піперидин-1-карботіо-кислоти (181мг, 0,54ммоль) у метанолі (4мл) і отриману суміш перемішують при 75°C протягом 3год. Суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють насиченим бікарбонатом натрію (водн., 30мл) і екстрагують ДХМ (3×20мл). Об'єднані органічні фази промивають розсоллом (30мл), сушать (сульфат натрію), фільтрують і концентрують in vacuo, отримуючи зазначену сполуку у вигляді жовтого масла (0,19г, 100%). ^1H ЯМР (CDCl_3), δ (1/млн.): 7,73 (dd, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 5,37 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,32 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Приклад 33

Метилловий естер 3-[5-(3-хлорфеніл)ізоксазол-3-іл]-N-метилморфолін-4-карбоксимідотіо-кислоти

Подметан (50мкл, 0,80ммоль) додають до метиламіду 3-[5-(3-хлорфеніл)ізоксазол-3-іл]-морфолін-4-карботіо-кислоти (181мг, 0,54ммоль) у метанолі (4мл) і отриману суміш перемішують при 75°C протягом 3год. Суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють насиченим бікарбонатом натрію (водн., 30мл) і екстрагують ДХМ

(3×20мл). Об'єднані органічні фази промивають розсоллом (30мл), сушать (сульфат натрію), фільтрують і концентрують in vacuo, отримуючи зазначену сполуку у вигляді жовтого масла (0,19г, 100%). ^1H ЯМР (CDCl_3), δ (1/млн.): 7,73 (dd, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 5,37 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,32 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Приклад 34

Метилловий естер 3-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-метилморфолін-4-карбоксимідотіо-кислоти

Йодметан (212мг, 1,5ммоль) додають до розчину метиламіду 3-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-морфолін-4-карботіо-кислоти (313мг, 0,92ммоль) у метанолі (10мл) і суміш перемішують при 75°C протягом 3год. Суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють насиченим бікарбонатом натрію (водн., 30мл) і екстрагують ДХМ (3×20мл). Об'єднані органічні фази промивають розсоллом (30мл), сушать (сульфат натрію), фільтрують і концентрують in vacuo, отримуючи зазначену сполуку як білу тверду речовину (248мг, 76%). ^1H ЯМР (CDCl_3), δ (1/млн.): 8,08 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,43 (t, 1H), 5,47 (dd, 1H), 4,36 (d, 1H), 3,40-4,00 (m, 5H), 3,21 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Приклад 35

Трет-бутиловий естер 3-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-4-(метилімінометилсульфанілметил)-піперазин-1-карбонової кислоти

Трет-бутиловий естер 3-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-4-метилтіокарбамоїл-піперазин-1-карбонової кислоти (796мг, 1,82ммоль) і йодметан (0,170мл, 2,73ммоль) у метанолі (11мл) нагрівають при 75°C у герметичній колбі протягом 2год. Після охолодження суміш концентрують і залишок розчиняють у ДХМ. Органічний шар промивають насиченим бікарбонатом натрію, сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Хроматографія (силікагель, 25% етилацетату у гексанах) дає зазначену сполуку (632мг, 77%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ . (1/млн.): 8,08 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 5,51 (m, 1H), 4,49 (m, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,15 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,38 (bs, 9H).

Приклад 36

Метилловий естер 2-[2-(3-хлорфеніл)-2H-тетразол-5-іл]-N-метилпіперидин-1-карбоксимідотіо-кислоти

Метиламід 2-[2-(3-хлорфеніл)-2H-тетразол-5-іл]-піперидин-1-карботіо-кислоти (676мг, 2,0ммоль) змішують з йодметаном (0,4мл) у метанолі (15мл) у герметичній колбі при 80°C протягом 2год. Реакційну суміш концентрують у роторному випарювачі. Залишок підлужують насиченим бікарбонатом натрію і екстрагують ДХМ. Органічний шар сушать з MgSO_4 , отримуючи зазначену сполуку як клейке блідожовте масло (700мг, 100%). ^1H ЯМР (CDCl_3), δ (1/млн.): 8,15 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,48 (m, 2H), 5,75 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,22 (m, s, 4H), 2,04 (s, m, 4H), 2,10 (m, 1H), 1,69 (m, 4H).

Приклад 37

а) 4-[5-{2-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-піридин-1-іл}-4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-піридин

Гідразид ізонікотинової кислоти (42,3мг, 0,31ммоль) додають до метилового естеру 2-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-N-метил-1-піридин-1-карбоксимідотіо-кислоти (90мг, 0,26ммоль) в етанолі (1,5мл). Суміш перемішують при 75°C протягом 12 год. і потім розбавляють ДХМ (8мл). Органічну фазу промивають водою (4×10мл) і потім розсолом (10мл), сушать (сульфат натрію), фільтрують і концентрують *in vacuo*. Хроматографія (силікагель, 10% метанолу в етилацетаті) дає жовте масло, яке перетирають з 30% гексанів у діетилетері, отримуючи зазначену сполуку як білувату тверду речовину (50мг). ¹H ЯМР (CDCl₃), δ (1/млн.): 8,72 (d, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,59 (m, 3H), 7,36 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 4,79 (dd, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,28 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,90-1,73 (m, 4H).

Наступні сполуки приготують у такий же спосіб:

б) 3-[5-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-4-(5-піридин-4-іл-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)-морфолін; вихід 40,2мг, 24%, жовтий порошок; ¹H ЯМР CDCl₃ (300МГц): 3,37 (m, 1H); 3,59 (m, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,97 (m, 1H); 4,08 (m, 2H); 4,32 (dd, J=11,7Гц, 3,3Гц, 1H); 5,00 (m, 1H); 7,45 (t, J=8Гц, 7,56 (d, J=8Гц, 1H); 7,62 (d, J=4,8Гц, 2H); 7,94 (d, J=7,8Гц, 1H); 8,04 (m, 1H); 8,75 (br.s, 2H)

Енантіомери відокремлюють, використовуючи колонку Chiralpak AD 4,6 X 250мм, з елюентом iPrOH/0,05% Et₃NH при витраті 1мл/хвил., отримуючи 12,5мг енантімеру 1, Rt 7,39хвил. і 12,7мг енантімеру 2, Rt 12,57хвил.

с) 3-[5-(3-хлорфеніл)ізоксазол-3-іл]-4-(4-циклопропіл-5-піридин-3-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-морфолін; вихід 63,5мг, 27%, білувата тверда речовина; ¹H ЯМР CDCl₃ (300МГц): 9,07 (s, 1H) 8,71 (dd, 1H), 8,16 (dt, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,41 (m, 3H), 6,83 (s, 1H), 5,18 (t, 1H), 4,25 (d, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 1,30 (m, 1H), 1,14 (m, 2H), 0,60 (m, 1H).

Енантіомери відокремлюють, використовуючи колонку Chiralpak AD 4,6 X 250мм, з елюентом iPrOH при витраті 1мл/хвил. і отримують енантімер 1 як білувату тверду речовину, 14,4мг, Rt 5,9хвил., і енантімер 2 як білувату тверду речовину, 16,7мг, Rt 23,7хвил.

д) 3-[5-(3-хлорфеніл)ізоксазол-3-іл]-4-(4-циклопропіл-5-піридин-4-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-морфолін; вихід 103,4мг, 43%, біла тверда речовина; ¹H ЯМР CDCl₃ (300МГц): 8,75 (d, 2H), 7,76 (m, 3H), 7,64 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 5,19 (t, 1H), 4,25 (d, 2H), 4,13 (m, 1H), 3,99 (td, 1H), 3,73 (td, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 1,28 (m, 1H), 1,15 (m, 2H), 0,62 (m, 1H).

е) 3-[5-(3-хлорфеніл)ізоксазол-3-іл]-4-(4-метил-5-піридин-3-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-морфолін; вихід 85,0мг, 35%, біла тверда речовина; ¹H ЯМР CDCl₃ (300МГц): 8,90 (d, 1H), 8,72 (m, 1H), 8,05 (dt, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,41 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,25 (dd, 1H), 4,08 (m, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 3,40 (m, 1H).

ф) 3-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-4-[5-(6-метокси-піридин-3-іл)-4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-морфолін; вихід 73,2мг, 29%, білувата тверда речовина; ¹H ЯМР CDCl₃ (300МГц): 8,40 (d, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,20 (dd, 1H), 4,04 (m, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,44 (m, 1H), 3,36 (m, 1H).

г) 3-[3-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-[5-(2-метоксипіридин-4-іл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]-морфолін; вихід 26,6мг, 5,8%, жовте масло; ¹H ЯМР CDCl₃ (300МГц): 8,31 (d, 1H), 8,04 (t, 1H), 7,95 (dt, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,14 (dd, 1H), 4,38 (dd, 1H), 4,19 (dd, 1H), 4,05 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,7 (m, 1H), 3,34 (m, 1H).

h) 3-[3-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-[5-(2-метилпіридин-4-іл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]-морфолін; вихід 42,3мг, 9,6%, жовте масло; ¹H ЯМР CDCl₃ (300МГц): 8,64 (br, 1H), 8,02 (t, 1H), 7,94 (dt, 1H), 7,44 (m, 4H), 5,14 (dd, 1H), 4,38 (dd, 1H), 4,19 (dd, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,7 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 2,66 (s, 3H).

i) 3-[3-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-[5-(5-флуорпіридин-3-іл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]-морфолін; вихід 285мг, 63,9%, жовте масло; ¹H ЯМР CDCl₃ (300МГц): 8,72 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,03 (t, 1H), 7,94 (dt, 1H), 7,82 (dq, 1H), 7,45 (m, 2H), 5,14 (dd, 1H), 4,38 (dd, 1H), 4,19 (dd, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,7 (m, 1H), 3,38 (m, 1H).

j) 3-[5-(3-хлорфеніл)ізоксазол-3-іл]-4-[5-(5-флуорпіридин-3-іл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]-морфолін; вихід 40мг, 38%, білувата тверда речовина; ¹H ЯМР CDCl₃ (300МГц): 8,73 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,08 (m, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,45 (m, 2H)

к) 3-[3-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-(4-метил-5-піридин-2-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-морфолін; вихід 68мг, 14,3%, жовте масло; чистота 90% згідно з ЯМР; ¹H ЯМР CDCl₃ (300МГц): 8,64 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,78 (td, 1H), 7,28 (m, 3H), 5,14 (dd, 1H), 4,38 (dd, 1H), 4,19 (dd, 1H), 4,03 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,66 (m, 1H), 3,34 (m, 1H).

l) 4-[5-(5-флуорпіридин-3-іл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]-3-[3-(3-йодфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-морфолін; вихід 103мг, 36,2%, прозоре масло; ¹H ЯМР CDCl₃ (300МГц): 8,74 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,38 (t, 1H), 8,02 (dt, 1H), 7,84 (dq, 2H), 7,21 (t, 1H), 5,14 (dd, 1H), 4,38 (dd, 1H), 4,19 (dd, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,70 (m, 1H), 3,38 (m, 1H).

м) 3-[3-(3-йодфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-4-(4-метил-5-піридин-4-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-морфолін; вихід 99,6мг, 37,3%, прозоре масло; ¹H ЯМР CDCl₃ (300МГц): 8,78 (dd, 2H), 8,38 (t, 1H), 8,02 (dt, 1H), 7,84 (dt, 1H), 7,63 (dd, 2H), 7,21 (t, 1H), 5,14 (dd, 1H), 4,38 (dd, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,71 (m, 1H), 3,37 (m, 1H).

н) 3-[5-(3-хлорфеніл)ізоксазол-3-іл]-4-[5-(2-метилпіридин-4-іл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]-морфолін; вихід 5,6мг, 5%, жовте масло; ¹H ЯМР CDCl₃ (300МГц): 8,64 (d, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,38 (m, 3H), 6,66 (s, 1H), 4,81 (m,

1H), 4,24 (m, 1H), 4,09 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,52 (m, 2H), 2,63 (s, 3H)

Приклад 38

3-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-4-(4-метил-5-піридин-4-іл-4H-[1,2,4]триазол-3-іл)-морфолін

Гідразид ізонікотинової кислоти (56,1мг, 0,41ммоль) додають до метилового естеру 3-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-N-метилморфолін-4-карбоксимідотіо-кислоти (96мг, 0,27ммоль) в етанолі. Отриману суміш залишають перемішуватись при 75°C на 12год. і потім розбавляють ДХМ (8мл). Органічну фазу промивають водою (4×10мл) і потім розсолом (10мл), сушать (сульфат натрію), фільтрують і концентрують in vacuo. Хроматографія (силікагель, 10% метанолу в етилацетаті) дає жовте масло, яке перетирають з 30% гексану у діетилетері, отримуючи зазначену сполуку як білу тверду речовину (46мг). ¹H ЯМР (CDCl₃), δ (1/млн.): 8,76 (d, 2H), 7,72 (dd, 1H), 7,62 (m, 3H), 7,42 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 4,82 (dd, 1H), 4,25 (dd, 1H), 4,07 (m, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,45 (m, 2H).

Енантіомери відокремлюють, використовуючи колонку Chiralpak AD 4,6 X 250мм, з елюентом IPeOH при витраті 1мл/хвил., і отримують енантіомер 1 як білу тверду речовину, 9мг, Rt 5,6хвил., і енантіомер 2 як білу тверду речовину, 9мг, Rt 9,9хвил.

Приклад 39

3-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-4-[5-(4-дифлуорметоксибензил)-4-метил-4H-[1,2,4]триазол-3-іл]-морфолін

Піридин (30мкл) і гідразид 4-дифлуорметоксибензойної кислоти (57,9мг, 0,29ммоль) додають до розчину метилового естеру 3-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-N-метилморфолін-4-карбоксимідотіо-кислоти (960мг, 0,27ммоль) в етанолі. Суміш перемішують при 75°C протягом 48год. і потім розбавляють ДХМ (8мл). Органічну фазу промивають водою (4×10мл) і потім розсолом (10мл), сушать (сульфат натрію), фільтрують і концентрують in vacuo. Хроматографія (силікагель, 10% ДХМ в етилацетаті) дає зазначену сполуку як прозоре масло (18мг). ¹H ЯМР (CDCl₃), δ (1/млн.): 7,67 (m, 4H), 7,39 (m, 2H), 7,23 (d, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,58 (t, 1H), 4,80 (dd, 1H), 4,25 (dd, 1H), 4,07 (m, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,40 (m, 2H).

Приклад 40

3-[3-хлорфеніл]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-4-(4-метил-5-піридин-4-іл-4H-[1,2,4]триазол-3-іл)-морфолін

Піридин (30мкл) і гідразид ізонікотинової кислоти (60мг, 0,29ммоль) додають до метилового естеру 3-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-метилморфолін-4-карбоксимідотіо-кислоти (101мг, 0,44ммоль) в етанолі і суміш перемішують при 75°C протягом 48год. Суміш розбавляють ДХМ (8мл), органічну фазу промивають водою (4×10мл) і потім розсолом (10мл), сушать (сульфат натрію), фільтрують і концентрують in vacuo. Хроматографія (силікагель, 10% ДХМ в етилацетаті) дає зазначену сполуку як прозоре масло (40мг, 33%). ¹H ЯМР (CDCl₃), δ (1/млн.): 8,78 (d, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,46 (dd, 1H), 7,40 (t,

1H), 5,14 (dd, 1H), 4,35 (d, 1H), 4,14 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,73 (m, 1H), 3,39 (m, 1H).

Приклад 41

3-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-4-[5-(4-дифлуорметоксибензил)-4-метил-4H-[1,2,4]триазол-3-іл]-морфолін

Метилловий естер 3-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-N-метилморфолін-4-карбоксимідотіо-кислоти (100мг, 0,28ммоль), гідразид 4-дифлуорметоксибензойної кислоти (60,2мг, 0,30ммоль) і піридин (4 краплі) в етанолі (10мл) нагрівають при 75°C протягом 24год. Після охолодження реакційну суміш розбавляють етилацетатом і потім промивають водою (5 разів) і розсолом, сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Хроматографія (силікагель, 1-2% метанолу у ДХМ) дає зазначену сполуку (99,5мг, 73%). ¹H ЯМР (CDCl₃), δ (1/млн.): 8,03 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 6,59 (t, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,36 (m, 1H).

Приклад 42

Трет-бутиловий естер 3-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-4-(4-метил-5-піридин-4-іл-4H-[1,2,4]триазол-3-іл)-ліперазин-1-карбонової кислоти

Трет-бутиловий естер 3-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-4-(метиліміно-метилсульфанілметил)-піперазин-1-карбонової кислоти (211,6мг, 0,47ммоль) і гідразид ізонікотинової кислоти (96,5мг, 0,70ммоль) в етанолі (6мл) нагрівають при 80°C протягом 24год. Після охолодження суміш розбавляють етилацетатом і промивають водою (5 разів) і розсолом, сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Хроматографія (силікагель, 0 - 5% 2М метанолового амонію у 1:1 етилацетаті :ДХМ) дає зазначену сполуку (168,5мг, 69%, безбарвне масло). ¹H ЯМР (CDCl₃), δ (1/млн.): 8,77 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 5,08 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,75 (m, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,32 (m, 1H), 1,43 (bs, 9H).

Приклад 43

2-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-1-(4-метил-5-піридин-4-іл-4H-[1,2,4]триазол-3-іл)-піперазин

Трифлуороцтову кислоту (1,5мл) додають до розчину трет-бутилового естеру 3-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-4-(4-метил-5-піридин-4-іл-4H-[1,2,4]триазол-3-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти (164мг, 0,31ммоль) у ДХМ (3мл) при 0°C і перемішують протягом 2,5год. Суміш концентрують, залишок розбавляють ДХМ і потім промивають насиченим бікарбонатом натрію, сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і концентрують, отримуючи зазначену сполуку (109мг, 83 %, тверда біла піна). ¹H ЯМР (CDCl₃), δ (1/млн.): 8,75 (m, 2H), 8,02 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 5,01 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,62 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,22 (m, 3H).

Приклад 44

2-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-4-метил-1-(4-метил-5-піридин-4-іл-4H-[1,2,4]триазол-3-іл)-піперазин

Мурашину кислоту (0,1мл), формальдегід (37%-й (за масою) розчин у воді, 0,1мл) і ціаноборгидрид натрію (1,0М у ТГФ, 0,1мл) додають до розчину 2-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-1-(4-метил-5-піридин-4-іл-4Н-1,2,4)триазол-3-іл]-піперазину (50,3мг, 0,12ммоль) у метанолі (0,8мл) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 30хв. суміш розбавляють водою і екстрагують хлороформом (4 рази), сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Хроматографія (силікагель, 1 - 5% 2М метанольного амонію у ДХМ) дає зазначену сполуку (90%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ (1млн.): 8,77 (m, 2H), 8,03 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 5,21 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,70 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,09 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,41 (s, 3H).

Приклад 45

Трет-бутиловий естер 3-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-4-[5-(4-дифлуорметоксибензил)-4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-піперазин-1-карбонової кислоти

Трет-бутиловий естер 3-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-4-(метилімінометил-сульфанілметил)-піперазин-1-карбонової кислоти (211,3мг, 0,47ммоль), гідрозид 4-дифлуорметоксибензойної кислоти (99,2мг, 0,49ммоль) і піридин (8 крапель) в етанолі нагрівають при 75°C протягом 3 днів. Після охолодження реакційну суміш розбавляють етилацетатом і потім промивають водою (5 разів) і розсолем, сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Хроматографія (силікагель, етилацетат: гексани:ДХМ 3:1:4 до 100% етилацетату) дає зазначену сполуку.

Приклад 46

2-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-1-[5-(4-дифлуорметоксибензил)-4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-піперазин

Трифлуороцтову кислоту (1,5мл) додають до розчину трет-бутилового естеру 3-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-4-[5-(4-дифлуорметоксибензил)-4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-піперазин-1-карбонової кислоти при 0°C і перемішують протягом 2,5год. Суміш концентрують, залишок розбавляють ДХМ і потім промивають насиченим бікарбонатом натрію, сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Хроматографія (силікагель, 3 - 4% 2М метанольного амонію у ДХМ) дає зазначену сполуку (біла тверда речовина, 31% у двох операціях). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ (1млн.): 8,05 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 6,59 (t, 1H), 5,01 (m, 1H), 3,63 (m, 5H), 3,39 (m, 1H), 3,20 (m, 3H).

Приклад 47

2-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-1-[5-(4-дифлуорметоксибензил)-4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-4-метилпіперазин

Мурашину кислоту (0,1мл), формальдегід (37% (за масою) у воді, 0,1мл) і ціаноборгидрид натрію (1,0М у ТГФ, 0,1мл) додають до розчину 2-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-1-[5-(4-дифлуорметоксибензил)-4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл]-піперазину (27,3мг, 0,056ммоль) у метанолі (0,8мл) при кімнатній температурі. Після перемішування протягом 30хв. суміш розбавляють

водою і екстрагують хлороформом (3 рази), сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Хроматографія (силікагель, 1 - 3% метанолу у ДХМ) дає зазначену сполуку (57%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ (1млн.): 8,03 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 6,59 (t, 1H), 5,20 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,40 (s, 3H).

Приклад 48

2-[2-(3-хлорфеніл)-2Н-тетразол-5-іл]-1-[5-[4-(дифлуорметокси)бензил]-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піперидин

Метиловий естер 2-[2-(3-хлорфеніл)-2Н-тетразол-5-іл]-N-метил-піперидин-1-карбоксимідотіо-кислоти (70мг, 0,2ммоль) змішують з гідрозидом (4-дифлуорметокси-бензойної кислоти 40,4мг, 0,2ммоль) в етанолі при 80°C протягом ночі. Реакційну суміш розбавляють водою і екстрагують ДХМ. Шар ДХМ сушать і очищають хроматографією (етилацетат), отримуючи зазначену сполуку (37мг, 38%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ (1млн.): 8,09 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,24 (d, 2H), 6,58 (t, 1H), 5,10 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 1,70-2,30 (m, 6H).

Приклад 49

4-(5-[2-[2-(3-хлорфеніл)-2Н-тетразол-5-іл]піперидин-1-іл]-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин

Метиловий естер 2-[2-(3-хлорфеніл)-2Н-тетразол-5-іл]-N-метил-піперидин-1-карбоксимідотіо-кислоти (70мг, 0,2ммоль) змішують з гідрозидом ізонікотинової кислоти (33,2мг, 0,2ммоль) в етанолі при 80°C протягом ночі. Реакційну суміш розбавляють водою і екстрагують ДХМ. Шар ДХМ сушать і очищають хроматографією (етилацетат), отримуючи зазначену сполуку (34мг, 40,3%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ (1млн.): 8,74 (d, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,45 (m, 2H), 5,11 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 1,70-2,30 (m, 6H).

Приклад 50

2-[2-(3-хлорфеніл)-2Н-тетразол-5-іл]-1-[5-(4-метоксибензил)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піперидин

Метиловий естер 2-[2-(3-хлорфеніл)-2Н-тетразол-5-іл]-N-метил-піперидин-1-карбоксимідотіо-кислоти (70мг, 0,2ммоль) змішують з гідрозидом 4-метоксибензойної кислоти (33,2мг, 0,2ммоль) в етанолі при 80°C протягом ночі. Реакційну суміш розбавляють водою і екстрагують ДХМ. Шар ДХМ сушать і очищають хроматографією (етилацетат), отримуючи зазначену сполуку (20,2мг, 22,4%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ (1млн.): 8,09 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,99 (d, 2H), 5,10 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 1,70-2,30 (m, 6H).

Приклад 51

4-(5-[2-[2-(3-хлорфеніл)-2Н-тетразол-5-іл]піперидин-1-іл]-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)фенілдиметиламін

Метиловий естер 2-[2-(3-хлорфеніл)-2Н-тетразол-5-іл]-N-метилпіперидин-1-карбоксимідотіо-кислоти (70мг, 0,2ммоль) змішують з гідрозидом 4-метоксибензойної кислоти

(27,4мг, 0,2ммоль) в етанолі при 80°C протягом ночі. Реакційну суміш розбавляють водою і екстрагують ДХМ. Шар ДХМ сушать і очищають хроматографією (етилацетат), отримуючи зазначену сполуку (20,2мг, 21,6%). ¹H ЯМР (CDCl₃), δ (1/млн.): 8,10 (s, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,48 (m, 4H), 6,75 (d, 2H), 5,09 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,70-2,30 (m, 6H).

Енантіомери відокремлюють, використовуючи колонку Chiralpak AD 4,6 X 250мм, з елюентом IPrOH при витраті 2мл/хвил., і отримують енантіомер 1 як білу піну, 2,6мг, Rt 6,3хвил., і енантіомер 2 як білу піну, 2,6мг, Rt 7,1хвил.

Приклад 52

[4-(5-{2-[2-(3-хлорфеніл)-2H-тетразол-5-іл]-піперидин-1-іл}-4-метил-4H-[1,2,4]-триазол-3-іл)-бензил]-диметиламін

Метилловий естер 2-[2-(3-хлорфеніл)-2H-тетразол-5-іл]-N-метилпіперидин-1-карбоксимідотіо-кислоти (49,9мг, 0,1422ммоль) змішують з гідразидом 4-(диметиламінометил)-бензойної кислоти (30мг, 0,156ммоль) в етанолі (1,2мл) при 100°C протягом ночі. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом, промивають водою (×3), очищають хроматографією (2 ~ 3% 2М метанольного амонію у хлороформі), отримуючи зазначену сполуку (9,2мг, 13,5%) як білувату тверду речовину. ¹H ЯМР (CDCl₃), δ (1/млн.): 8,09 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,45 (m, 4H), 5,11 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,48 (s plus m, 3H), 3,30 (m, 1H), 2,28 (s, 6H), 1,60-2,20 (m, 6H).

Приклад 53

{2-[4-(5-{2-[2-(3-хлорфеніл)-2H-тетразол-5-іл]-піперидин-1-іл}-4-метил-4H-[1,2,4]триазол-3-іл)-феноксид-етил]-диметиламін

Метилловий естер 2-[2-(3-хлорфеніл)-2H-тетразол-5-іл]-N-метилпіперидин-1-карбоксимідотіо-кислоти (85мг, 0,242ммоль) змішують з гідразидом 4-(2-диметиламіноетокси)-бензойної кислоти (75,7мг, 0,339ммоль) в етанолі (1,2мл) при 100°C протягом ночі. Реакційну суміш розбавляють ДХМ, промивають водою (×3) і очищають хроматографією (2 ~ 3% 2М метанольного амонію в хлороформі), отримуючи зазначену сполуку (32мг, 26%) як жовте клейке масло. ¹H ЯМР (CDCl₃), δ (1/млн.): 8,09 (s, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,01 (d, 2H), 5,09 (m, 1H), 4,11 (t, 2H), 3,62 (v, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 2,76 (t, 2H), 2,36 (s, 6H), 1,60-2,30 (m, 6H).

Приклади 54a і 54b

(R)-3-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-4-(4-метил-5-піридин-4-іл-4H-[1,2,4]триазол-3-іл)-морфолін

(S)-3-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-4-(4-метил-5-піридин-4-іл-4H-[1,2,4]триазол-3-іл)-морфолін

Ці два енантіомери ізолюють з рацемічного 3-[3-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-4-(4-метил-5-піридин-4-іл-4H-[1,2,4]триазол-3-іл)-морфоліну, використовуючи хіральну колонку PXBP (Chiralpak AD) з гексан/ізопропанол (20:80); енантіомер 1 має час ретенції 7,5хвил., а енантіомер 2 має час ретенції 8,7хвил..

Приклади 55a і 55b

(R)-2-[2-(3-хлорфеніл)-2H-тетразол-5-іл]-1-[5-[4-(дифлуорметокси)феніл]-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піперидин

(S)-2-[2-(3-хлорфеніл)-2H-тетразол-5-іл]-1-[5-[4-(дифлуорметокси)феніл]-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піперидин

2-[2-(3-хлорфеніл)-2H-тетразол-5-іл]-1-[5-[4-(дифлуорметокси)феніл]-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піперидин розділяють на Chiralpak AD (4,6 X 250) з етанолом:ізопропанолом (1:1) при витраті 1,0мл/хвил., отримуючи два енантіомери: 13,3 мг (Rt=14,2хвил.) і 11,9 мг (Rt=18,7хвил.).

Приклади 56a і 56b

(R)-4-(5-{2-[2-(3-хлорфеніл)-2H-тетразол-5-іл]піперидин-1-іл}-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин

(S)-4-(5-{2-[2-(3-хлорфеніл)-2H-тетразол-5-іл]піперидин-1-іл}-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин

Ці продукти розділяють на Chiralpak AD (4,6 X 250) з етанолом:ізопропанолом (1:1) при витраті 1,0мл/хвил. і отримують два енантіомери: 9,5 мг (Rt=11,6хвил.) і 10,8мг (Rt=16,8хвил.).

Приклад 57

5-флуорнікотингідразид

Гідразинмоногідрат 98% (4,9мл, 101,1ммоль) додають до розчину етил-5-флуор-нікотинату (1,71г, 10,1ммоль) в EtOH (35мл) під аргоном. Реакцію залишають перемішуватись при кімнатній температурі на 5год. Реакцію концентрують і перетирають з гексаном, отримуючи зазначену сполуку (світло-жовта тверда речовина, 1,462г, 93%). ¹H ЯМР CD₃OD δ (1/млн.): 8,82 (a, 1H), 8,65 (m, 1H), 8,01 (dm, 1H).

Приклад 58

2-метилізонікотингідразид

NOBt (950мг, 6,99ммоль) і ЕДКІ (1,34г, 6,99ммоль) додають до суспензії 2-хлор-6-метилізонікотинінової кислоти (1г, 5,83ммоль) в ацетонітрилі (15мл) при кімнатній температурі. Через 1год. краплями додають розчин гідразинмоногідрату (0,56мл, 11,66ммоль) і циклогексену (0,15мл, 1,5ммоль) в ацетонітрилі (5мл) при 0°C. Суміш перемішують протягом ночі і залишають нагрітись до кімнатної температури. Розчинник видаляють in vacuo і залишок розбавляють етилацетатом, промивають насиченим бікарбонатом натрію і розсолом, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують, отримуючи 2-хлор-6-метилізонікотингідразид (жовта тверда речовина, 1,1г, використовують без очищення). Балон з гідрогеном приєднують до колби, яка містить 2-хлор-6-метилпіридин-4-карбонову кислоту (1,12г, 6,03ммоль), паладій, 10% (за масою) на активованому карбоні (0,56г), триетиламін (3,4мл) і етанол (20мл) і потім перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрують через броунмілерит, промивають метанолом і концентрують. Залишок перетирають з ДХМ і потім фільтрують, отримуючи 2-метилізонікотингідразид (світло-жовта тверда речовина, сирий продукт використовують без очищення).

Приклад 59

2-Метоксиізонікотингідразид

NOBt (1,73г, 12,79ммоль), і ЕДКІ (2,45г, 12,79ммоль) додають до суспензії 2-хлор-6-метоксизонікотинової кислоти (2г, 10,66ммоль) в ацетонітрилі (25мл) при кімнатній температурі. Через 1год. краплями додають розчин гідразинмонідрату (1,03мл, 21,32ммоль) і циклогексену (0,2мл, 2,0ммоль) в ацетонітрилі (5мл) при 0°C. Суміш перемішують протягом ночі і залишають нагрітись до кімнатної температури. Розчинник видаляють in vacuo і залишок розбавляють етилацетатом, промивають насиченим бікарбонатом натрію і розсоллом, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують, отримуючи 2-хлор-6-метоксизонікотингідрозид (блідо-жовта тверда речовина, 2,03г, 95%). Балон з воднем приєднують до колби, яка містить 2-хлор-6-метилпіридин-4-карбоную кислоту (1,83г, 9,07ммоль), паладій 10% (за масою) на активованому карбоні (0,91г), триетиламін (5,5мл) і етанол (30мл) і потім перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрують через бромлітерит, промивають метанолом і концентрують. Залишок перетирають з ДХМ і потім фільтрують, отримуючи 2-метоксизонікотингідрозид (світло-жовта тверда речовина, сирий продукт використовують без очищення, сирий продукт використовують без очищення).

Приклад 60

3-[2-(3-хлорфеніл)-2Н-тетразол-5-іл]-N-метилморфолін-4-карботіоамід

З перемішуванням до розчину 3-[2-(3-хлорфеніл)-2Н-тетразол-5-іл]морфоліну (550мг, 2,07ммоль) у хлороформі (8мл) додають метилізотіоціанат (227мг, 3,1ммоль). Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, концентрують і перетирають з діетилетером, отримуючи зазначену сполуку (біла тверда речовина, 608мг, 86,7%). ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ (1/млн.): 8,13 (s, 1H), 8,03 (dm, 1H), 7,5 (m, 2H), 6,69 (m, 1H), 6,04 (m, 1H), 4,58 (d, 1H), 4,02 (m, 3H), 3,74 (m, 2H), 3,24 (d, 3H).

Приклад 61

Метил 3-[2-(3-хлорфеніл)-2Н-тетразол-5-іл]-N-метилморфолін-4-карбімідотіоат

До розчину 3-[2-(3-хлорфеніл)-2Н-тетразол-5-іл]-N-метилморфолін-4-карботіоаміду (608мг, 1,79ммоль) у метанолі (12мл) додають CH₃I (224мкл, 3,59ммоль). Розчин нагрівають до флегми протягом 1,5год., потім охолоджують до кімнатної температури, розбавляють ДХМ і промивають NaHCO₃ (водн.). Водну фазу екстрагують ДХМ і об'єднану органіку сушать (Na₂SO₄), фільтрують і концентрують під зниженим тиском, отримуючи зазначену сполуку згідно з розрахунком. ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ (1/млн.): 8,15 (s, 1H), 8,04 (dm, 1H), 7,48 (m, 2H), 5,65 (t, 1H), 4,45 (dd, 1H), 4,03 (dd, 1H), 3,93 (dt, 1H), 3,79 (dm, 1H), 3,72 (td, 1H), 3,59 (tm, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

Приклад 62

Трет-бутиловий естер 3-(N-гідроксиагбамімідоіл)-морфолін-4-карбоную кислоти

Трет-бутиловий естер 3-ціаноморфолін-4-карбоную кислоти (600мг, 2,83ммоль) у метанолі

(20мл) додають до розчину пдоксиламінгідрохлориду (982мг, 14,13ммоль) і карбонату натрію (1,498г, 14,19ммоль) в деіонізованій воді (20мл). Отриманий розчин нагрівають до флегми протягом ночі, потім охолоджують до кімнатної температури і метанол видаляють in vacuo. Продукт екстрагують двічі етилацетатом, потім ще раз після додання хлориду натрію до насичення водної фази. Розчинник видаляють in vacuo, отримуючи зазначену сполуку (клейка білувата тверда речовина, 466,8мг, 67%). ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ (1/млн.): 1,50 (s, 9H); 3,23 (td, J=11Гц, 3Гц, 1H); 3,55 (m, 2H); 3,81 (m, 2H); 4,58 (s, broad, 1H); 4,92 (s, broad, 1H).

Приклад 63

Трет-бутиловий естер 3-[5-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-морфолін-4-карбоную кислоти

З перемішуванням до розчину трет-бутилового естеру 3-(N-гідроксиагбамімідоіл)-морфолін-4-карбоную кислоти (300мг, 1,22ммоль), 3-хлорбензойної кислоти (193,4мг, 1,24ммоль) і NOBt (181,8мг, 1,35ммоль) у ДМФ (4мл) додають ЕДКІ (236,8мг, 1,24ммоль). Розчин перемішують протягом ночі при кімнатній температурі, потім розбавляють ДХМ і промивають водою. Водну фазу екстрагують ДХМ і об'єднану органіку сушать (Na₂SO₄), фільтрують і концентрують під зниженим тиском. Сирий інтермедіат фільтрують через силікагель з 10% метанолу у ДХМ для видалення залишків NOBt. Елюент концентрують під зниженим тиском, потім розчиняють у ДМФ (3мл) і нагрівають до 130°C протягом 90хвил. Видалення розчинника in vacuo дає зазначену сполуку (300мг, 67%). ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ (1/млн.): 1,51 (s, 9H); 3,54 (m, 3H); 3,89 (m, 2H); 4,51 (m, 2H); 7,47 (m, 1H); 7,58 (m, 1H); 8,02 (m, 2H).

Приклад 64

3-[5-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-морфолін

Розчин трифлуороцтової кислоти (4мл) у ДХМ (2мл) додають до розчину трет-бутилового естеру 3-[5-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-морфолін-4-карбоную кислоти (прибл. 200мг) у ДХМ (2мл). Отриманий розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвил, потім розбавляють ДХМ і невеликою кількістю води. Водну фазу нейтралізують твердим бікарбонатом натрію, потім додають деіонізовану воду і органічну фазу відокремлюють. Водну фазу екстрагують ДХМ і об'єднану органіку сушать, фільтрують і концентрують під зниженим тиском, отримуючи зазначену сполуку (144,9мг, згідно з розрахунком). ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ (1/млн.): 3,10 (m, 2H); 3,72 (m, 1H); 3,85 (m, 2H); 4,18 (dd, J=11Гц, 3Гц, 1H); 4,27 (dd, J=8Гц, 3Гц, 1H); 7,49 (t, J=8Гц, 1H); 7,60 (m, 1H); 8,04 (m, 2H).

Приклад 65

Метиламід 3-[5-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-морфолін-4-карботіоїкациду

З перемішуванням до розчину 3-[5-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-морфолін (184,8мг, 0,696ммоль) у хлороформі (5мл) додають метилізотіоціанат (54,7мкл, 0,800ммоль). Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, розбавляють ДХМ і промивають водою. Вод-

ну фазу екстрагують ДХМ і об'єднану органіку сушать (Na_2SO_4) фільтрують і концентрують під зниженим тиском. Сирий продукт хроматографують у 60% етилацетату у гексанах, отримуючи зазначену сполуку як білуваті кристали. ^1H ЯМР (300МГц , CDCl_3) δ (1/млн.): 3,06 (d, $J=4,2\text{Гц}$, 3H); 3,61 (квінтет d, $J=12\text{Гц}$, 3Гц, 2H); 3,92 (m, 3H); 4,51 (d, $J=12\text{Гц}$, 1H); 6,51 (s, broad, 2H); 7,42 (t, $J=7,5\text{Гц}$, 1H); 7,51 (m, 1H); 7,92 (m, 1H); 8,01 (m, 1H).

Приклад 66

Метилловий естер 3-[5-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-N-метилморфолін-4-карбоксимідотіоїкислоти

До розчину метиламіду 3-[5-(3-хлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-морфолін-4-карботіоїкислоти (137,6мг, 0,41ммоль) у метанолі (3мл) додають CH_3I (50,6мкл, 0,82ммоль). Розчин нафівують до флегми протягом 1,5год., потім охолоджують до кімнатної температури, розбавляють ДХМ і промивають NaHCO_3 (водн.) Водну фазу екстрагують ДХМ і об'єднану органіку сушать (Na_2SO_4), фільтрують і концентрують під зниженим тиском, отримуючи зазначену сполуку у кількості згідно з розрахунком. ^1H ЯМР (300МГц , CDCl_3) δ (1/млн.): 2,34 (s, 3H); 3,24 (s, 3H); 3,61 (квінтет d, $J=12\text{Гц}$, 3,3Гц, 2H); 3,80 (d, $J=12\text{Гц}$, 1H); 3,91 (m, 2H); 4,40 (dd, $J=12\text{Гц}$, 2Гц, 1H); 5,46 (s, broad, 1H); 7,43 (t, $J=8,1\text{Гц}$, 1H); 7,52 (m, 1H); 7,96 (d, $J=7,5\text{Гц}$, 1H); 8,07 (m, 1H).

Приклад 67

Трет-бутил 3-[3-(3-йодфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]морфолін-4-карбоксилат

Ізобутилхлорформат (1,56мл, 12,0ммоль) додають до розчину 4-трет-бутилового естеру морфолін-3,4-дикарбонової кислоти (2,528г, 10,9ммоль) і триетиламіну (3,8мл, 27,3ммоль) у ТГФ (35мл) при 0°C і суміш перемішують протягом 2год.. Додають 3-йод-N-гідрокси-бензамідин (2,86г, 10,9ммоль), суміш перемішують 1год. при кімнатній температурі і розчинник видаляють in vacuo. Ациклічний естер (інтермедіат) використовують без очищення. Додають ДМФ (25мл) і суміш нафівують при 120°C протягом ночі. Продукт екстрагують етилацетатом і органічний шар промивають водою і розсолом, сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і концентрують in vacuo. Хроматофазія (силікагель, 10 - 20% етилацетату у гексані) дає зазначену сполуку (світложовте масло, 3,0403г, 61%, суміш ро-тамерів). ^1H ЯМР (CDCl_3) (1/млн.): 8,44 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,23 (t, 1H), 5,41 (br s, 0,5H), 5,24 (br s, 0,5H), 4,52 (br s, 1H), 3,9 (m, 3H), 3,6 (t, 1H), 3,49 (m, 1H), 1,53 (s, 4,5H), 1,46 (s, 4,5H).

Приклад 68

3-[3-(3-йодфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]морфолін

Розчин трифлуороцтової кислоти (9,6мл) in ДХМ (25мл) додають до розчину трет-бутил 3-[3-(3-йодфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]морфолін-4-карбоксилату (3,04г, 6,05ммоль) у ДХМ (30мл), суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі і концентрують до сухості. Залишок розчиняють в етилацетаті і промивають гідроксидом натрію (1N водн, 15мл). Органічну фазу промивають розсолом, сушать (сульфат натрію), фі-

льтрують і концентрують in vacuo. Хроматографія (силікагель, 5% 2М метанольного амонію у ДХМ) дає зазначену сполуку (жовте масло, 2,1599г, 91%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ (1/млн.): 8,48 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,24 (t, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,2 (d, 1H), 3,86-3,99 (m, 2H), 3,74 (t, 1H), 3,18 (d, 1H), 3,05 (t, 1H).

3-[3-(3-йодфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-N-метилморфолін-4-карботіоамід

Метилізотіоціанат (575мг, 7,86ммоль) додають до 3-[3-(3-йодфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]морфоліну (2,16г, 6,05ммоль) у CHCl_3 (50мл), отриману суміш перемішують при 60°C протягом 7год. і залишають при кімнатній температурі на добу Суміш концентрують in vacuo і залишок перетирають з діетиленетером у гексанах, ізолюючи зазначену сполуку (жовте масло, 2,6г, 100%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ (1/млн.): 8,38 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,2 (t, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,18 (m, 1H), 4,56 (d, 1H), 3,99 (m, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,03 (d, 3H).

Приклад 70

Метил 3-[3-(3-йодфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-N-метилморфолін-4-карботіоамідотіоат

Йодметан (0,11мл, 1,74ммоль) додають до 3-[3-(3-йодфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-N-метилморфолін-4-карботіоаміду (465мг, 1,08ммоль) у метанолі (5мл) і отриману суміш перемішують при 75°C протягом 4год. Суміш охолоджують до кімнатної температури, концентрують in vacuo, розбавляють насиченим бікарбонатом натрію (водн.) і екстрагують ДХМ. Об'єднані органічні фази сушать (сульфат натрію), фільтрують і концентрують in vacuo, отримуючи зазначену сполуку у вигляді жовтого масла (460мг, 96%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ (1/млн.): 7,44 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 5,46 (m, 1H), 4,36 (dm, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,65-3,86 (m, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

Приклад 71

Трет-бутиловий естер 2-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-піролідін-1-карбонової кислоти

Розчин трет-бутилового естеру 2-формілпіролідін-1-карбонової кислоти (4,2г, 21,1ммоль) [від PharmaCore, Inc., 4180 Mendenhall Oaks Parkway, Suite 160, High Point, NC 27265, USA або синтезованого за процедурою Beak et. al. J. Org. Chem. 1993, 58,1109] у сухому піридині (8мл) додають до льодяного розчину гідроксиламіногідрохлориду (1,90г, 27,4ммоль) у сухому піридині (25мл). Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Додають воду (500мл) і розчин екстрагують ДХМ ($3 \times 200\text{мл}$). Об'єднані органічні шари промивають розсолом, сушать (сульфат натрію), фільтрують і концентрують in vacuo. Залишок розчиняють у сухому ДМФ (50мл) і нагрівають до 40°C . Додають розчин N-хлорсукцинімиду (3,10г, 23,2ммоль) у сухому ДМФ (30мл) і реакцію перемішують при 40°C протягом 1,5год. і потім при кімнатній температурі протягом ночі. Додають ще 844 мг (6,3ммоль) N-хлорсукцинімиду і реакцію перемішують при 40°C протягом 1,5год. Реакційну суміш залишають охолонути, розбавляють діетиленетером (500мл) і промивають водою ($3 \times 300\text{мл}$) і потім розсолом (100мл). Органічний шар сушать (сульфат натрію), фільтрують і концентрують in

васио. Залишок розчиняють у сухому ДХМ (30мл) і додають до льодяного розчину 1-хлор-3-етинілбензолу і триетиламіну у сухому ДХМ (25мл). Реакцію перемішують протягом ночі при кімнатній температурі і розчинник видаляють in vacuo. Залишок розчиняють в етилацетаті (300мл) і промивають водою (3x100мл) і розсоллом (100мл). Органічний шар сушать (сульфат натрію), фільтрують і концентрують in vacuo. Залишок очищають флеш-хроматографією (гептан:етилацетат 8:1-4:1), отримуючи зазначену сполуку (3,48г, 48%) у вигляді масла, яке з часом твердіє. ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3 , ротамери) δ (1/млн.): 1,10-1,69 (m, 9H); 1,71-2,44 (m, 4H); 3,34-3,68 (m, 2H); 4,90-5,10 (m, 1H); 6,40-6,55 (m, 1H); 7,37 (bs, 2H); 7,67 (m, 1H); 7,72 (bs, 1H).

Приклад 72

5-(3-хлорфеніл)-3-піролідін-2-іл-ізоксазол

Трет-бутиловий естер 2-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-піролідін-1-карбонової кислоти (3,45г, 9,9ммоль) розчиняють у ДХМ (15мл) і додають трифлуороцтову кислоту (15мл). Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год. і потім концентрують in vacuo. Залишок розчиняють у ДХМ (200мл) і промивають 1М водним NaOH (200мл). Водний шар екстрагують ДХМ (2x100мл) і об'єднані органічні шари промивають водою (100мл) і розсоллом (100мл), сушать (сульфат натрію), фільтрують і концентрують in vacuo, отримуючи зазначену сполуку (2,12г, 86 %). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ (1/млн.): 1,88 (m, 3H); 2,1 (s, 1H); 3,62 (m, 1H); 3,12 (m, 1H); 4,32 (dd, 1H); 6,51 (s, 1H); 7,35 (m, 1H); 7,61 (m, 1H); 7,72 (s, 1H).

Приклад 73

Метиламід 2-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-піролідін-1-карботіо-кислоти

Метилізотіоціанат (329мг, 4,5ммоль) додають до 5-(3-хлорфеніл)-3-піролідін-2-іл-ізоксазолу (746мг, 3,0ммоль) у сухому ДХМ (20мл) при кімнатній температурі. Реакцію перемішують протягом ночі і концентрують in vacuo. Залишок очищають флеш-хроматографією з градієнтом 20 - 80% етилацетату у гептані, отримуючи зазначену сполуку (580мг, 60%). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ (1/млн.): 2,21 (m, 3H); 2,37 (m, 1H); 3,11 (d, 3H); 3,79 (m, 2H); 5,53 (bs, 1H); 6,57 (s, 1H); 7,39 (m, 1H); 7,68 (m, 1H); 7,73 (m, 1H).

Приклад 74

Циклопропіламід 2-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-піролідін-1-карботіо-кислоти

Циклопропілізотіоціанат (446мг, 4,5ммоль) додають до 5-(3-хлорфеніл)-3-піролідін-2-іл-ізоксазолу (746мг, 3,0ммоль) у сухому ДХМ (20мл) при кімнатній температурі. Реакцію перемішують протягом ночі і концентрують in vacuo. Залишок очищають флеш-хроматографією з градієнтом 20-80% етилацетату у гептані, отримуючи зазначену сполуку (585мг, 56%). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ (1/млн.): 0,55 (m, 2H); 0,83 (m, 2H); 2,20 (m, 3H); 2,39 (m, 1H); 3,03 (m, 1H); 3,80 (m, 2H); 5,45 (bs, 1H); 5,87 (bs, 1H); 6,65 (bs, 1H); 7,40 (m, 2H); 7,64 (m, 1H); 7,75 (bs, 1H).

Приклад 75

Метилловий естер 2-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-N-метилпіролідін-1-карбоксимідотіо-кислоти

Суспензію метиламіду 2-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-піролідін-1-карботіо-кислоти (520мг, 1,61ммоль) і метилйодиду (344мг, 2,42ммоль) у сухому метанолі (10мл) нагрівають одноузловим мікрохвильовим опромінюванням у герметичному резервуарі при 110°C протягом 15хвил. Після охолодження отриманий розчин розбавляють насиченим водним бікарбонатом натрію (50мл) і екстрагують ДХМ (3x70мл). Об'єднані органічні шари промивають розсоллом, сушать (сульфат натрію), фільтрують і концентрують in vacuo, отримуючи зазначену сполуку у вигляді масла (533мг, 98%).

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ (1/млн.): 2,00 (m, 3H); 2,12 (m, 1H); 2,26 (s, 3H); 3,23 (s, 3H); 3,63 (m, 1H); 3,71 (m, 1H); 5,39 (m, 1H); 6,39 (s, 1H); 7,37 (m, 2H); 7,63 (m, 1H); 7,72 (bs, 1H).

Приклад 76

а) Метилловий естер 2-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-N-циклопропілпіролідін-1-карбоксимідотіо-кислоти

Суспензію циклопропіламід 2-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-піролідін-1-карботіо-кислоти (546мг, 1,57ммоль) і метилйодиду (335мг, 2,36ммоль) у сухому метанолі (10мл) нагрівають одноузловим мікрохвильовим опромінюванням у герметичному резервуарі при 75°C протягом 2 год. Після охолодження отриманий розчин розбавляють насиченим водним бікарбонатом натрію (40мл) і екстрагують ДХМ (3x50мл). Об'єднані органічні шари промивають розсоллом, сушать (сульфат натрію), фільтрують і концентрують in vacuo, отримуючи зазначену сполуку у вигляді масла (563мг, 99%). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ (1/млн.): 0,51 (m, 1H); 0,60 (m, 1H); 0,69 (m, 2H); 1,96 (m, 2H); 2,12 (m, 1H); 2,29 (m, 1H); 2,33 (m, 3H); 3,10 (m, 1H); 3,59 (m, 1H); 3,66 (m, 1H); 5,28 (m, 1H); 6,37 (s, 1H); 7,35 (m, 2H); 7,61 (m, 1H); 7,70 (bs, 1H).

Наступні сполуки приготавляють у такий же спосіб:

б) 4-[5-(5-{2-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-піролідін-1-іл}-4-циклопропіл-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)-піридин-2-іл]-морфолін; вихід 24мг, 23%, білувата тверда речовина; ^1H ЯМР CDCl_3 (500МГц): 8,54 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 6,67 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,54 (dd, 1H), 4,06 (ddd, 1H), 3,83 (m, 4H), 3,61 (m, 1H), 3,58 (m, 4H), 3,21 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,11 (m, 2H), 0,99 (m, 1H), 0,52 (m, 1H)

с) 4-[5-(5-{2-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-піролідін-1-іл}-4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)-піридин-2-іл]-морфолін; вихід 41мг, 34%, світло-жовта тверда речовина; ^1H ЯМР CDCl_3 (500МГц): 8,38 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,41 (t, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,83 (m, 4H), 3,59 (m, 4H), 3,52 (m, 4H), 2,55 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,19 (m, 2H).

д) 3-(5-{2-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-піролідін-1-іл}-4-метил-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)-піридин; вихід 72мг, 64%, білувата тверда речовина; ^1H ЯМР CDCl_3 (500МГц): 8,84 (d, 1H), 8,68 (dd, 1H), 8,01 (dt, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,37 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 5,42 (dd, 1H),

3,90 (dt, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,54 (ddd, 1H), 2,56 (dddd, 1H), 2,24 (m, 3H)

е) 4-(5-{2-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-піролідин-1-іл}-4-циклопропіл-4Н-[1,2,4]триазол-3-іл)-піридин; вихід 75мг, 68%, білувата тверда речовина; ^1H ЯМР CDCl_3 (500МГц): 8,69 (dd, 2H), 7,70 (m, 3H), 7,59 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,58 (dd, 1H), 4,11 (dt, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,26 (m, 3H), 2,16 (m, 1H), 1,15 (m, 2H), 1,00 (m, 1H), 0,47 (m, 1H).

Приклад 77

4-(5-{2-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-піролідин-1-іл}-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-піридин

Суспензію метилового естеру 2-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-N-метил-піролідин-1-карбоксимідотіо-кислоти (61мг, 0,18ммоль), гідрозиду ізонікотинової кислоти (43,2мг, 0,32ммоль) і піридину (18мг, 0,23ммоль) в етанолі (3мл) нагрівають одновузловим мікрохвильовим опромінюванням у герметичній колбі при 130°C. Після охолодження розчинник випарюють і залишок очищають зворотно-фазовою РХВР, з лінійним градієнтом ацетонітрилу у 0,15%-й водній трифлуороцтової кислоті. Друге очищення зворотно-фазовою РХВР з лінійним градієнтом ацетонітрилу у 0,1М водному ацетаті амонію після сушіння виморожуванням дає зазначену сполуку (18,5мг, 25%) як білу тверду речовину. ^1H ЯМР CDCl_3 (500МГц) δ (1/млн.): 8,71 (d, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,36 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 5,42 (dd, 1H), 3,91 (dt, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,54 (ddd, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,23 (m, 3H).

Приклад 78

3-{5-{2-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-піролідин-1-іл}-4-циклопропіл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-піридин

Суспензію метилового естеру 2-[5-(3-хлорфеніл)-ізоксазол-3-іл]-N-циклопропіл-піролідин-1-карбоксимідотіо-кислоти (76мг, 0,21ммоль), гідрозиду нікотинової кислоти (43,2мг, 0,32ммоль) і піридину (18мг, 0,23ммоль) у 2,5мл 2-пропанолу нагрівають одновузловим мікрохвильовим опромінюванням у герметичній колбі при 150°C. Після охолодження розчинник випарюють і залишок очищають зворотно-фазовою РХВР з лінійним градієнтом ацетонітрилу у 0,1М водному ацетаті амонію, отримуючи зазначену сполуку (50,3мг, 55%) як білувату тверду речовину після сушіння виморожуванням. ^1H ЯМР CDCl_3 (500МГц) δ (1/млн.): 9,00 (d, 1H), 8,65 (dd, 1H), 8,13 (dt, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,38 (m, 3H), 6,53 (s, 1H), 5,58 (dd, 1H), 4,11 (dt, 1H), 3,65 (ddd, 1H), 3,31 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 1,14 (m, 2H), 0,98 (m, 1H), 0,44 (m, 1H).

Приклад 79

а) 3-[2-(3-хлорфеніл)-2Н-тетразол-5-іл]-4-(4-метил-5-піридин-4-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-морфолін

Гідрозид ізонікотинової кислоти (155,5мг, 1,13ммоль) додають до метил 3-[2-(3-хлорфеніл)-2Н-тетразол-5-іл]-N-метилморфолін-4-карбамідотіоату (200мг, 0,567ммоль) в ізопропанолі (4мл). Суміш перемішують при 85-95°C протягом ночі, і потім розбавляють ДХМ (8мл). Органічну

фазу промивають водою і потім розсолом, сушать, фільтрують і концентрують in vacuo. Перетирання з діетилетером дає зазначену сполуку (біла тверда речовина, 212мг, 88%). ^1H ЯМР CDCl_3 , δ (1/млн.): 8,76 (d, 2H), 8,1 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 5,2 (dd, 1H), 4,32 (dd, 1H), 4,12 (m, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,6 (m, 1H), 3,42 (m, 1H).

Наступні сполуки приготують у такий же спосіб:

б) 3-[2-(3-хлорфеніл)-2Н-тетразол-5-іл]-4-(4-метил-5-піридин-3-іл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-морфолін; вихід 89,3мг, 87,4% біла тверда речовина; ^1H ЯМР CDCl_3 , δ (1/млн.): 8,89 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,11 (m, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,47 (m, 3H), 5,2 (dd, 1H), 4,33 (dd, 1H), 4,12 (m, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,59 (m, 1H), 3,46 (m, 1H).

с) 3-[2-(3-хлорфеніл)-2Н-тетразол-5-іл]-4-[5-(3,5-дифлуорфеніл)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]-морфолін; вихід 78,9мг, 71,4% біла тверда речовина; ^1H ЯМР CDCl_3 , δ (1/млн.): 8,1 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 6,94 (tm, 1H), 5,18 (dd, 1H), 4,32 (dd, 1H), 4,11 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,57 (dm, 1H), 3,41 (m, 1H).

Фармакологія

Фармакологічні якості сполук винаходу можуть бути аналізовані стандартними аналізами на функціональну активність. Приклади аналізів рецептора глутамату є добре відомими і описані, [наприклад, у Aramori et al., Neuron 8:757 (1992), Tanabe et al., Neuron 8:169 (1992), Miller et al., J. Neuroscienc 15: 6103 (1995), Balazs, et al., J. Neurochem 69:151 (1997)]. Методологія цих публікацій включена в даний опис посиланням. Сполуки винаходу можуть бути вивчені засобами аналізу з вимірюванням мобілізації внутрішньоклітинного кальцію $[\text{Ca}^{2+}]_i$ у клітинах, що експресують mgluR5.

Протягом аналізу ФМВПЗ клітини, що експресують mgluR5d людини, як це описано у [WO97/05252], були посіяні у покритих колагеном 96-коміркових планшетах з прозорим дном і чорними боками, і через 24год. після цього був проведений аналіз на мобілізацію $[\text{Ca}^{2+}]_i$.

Експерименти ФМВПЗ виконували, використовуючи лазер на 0,800Вт з швидкістю затвора камери 0,4сек. Кожний експеримент ФМВПЗ починали з 160мкл буфера у кожній комірці планшета. Після кожного додання сполуки, флуоресцентний сигнал виміряли 50 разів з інтервалом 1сек. і потім 3 рази з інтервалом 5сек. Реакцію виміряли як пік реакції у періоді вимірювання.

EC_{50} і IK_{50} визначали з даних на кривих залежності від концентрації (КЗК), побудованих двічі. Дані для агоніста отримували масштабуванням КЗК для всіх реакцій відносно максимальної реакції у планшеті. Антагоністичне блокування дії агоніста нормалізували відносно середньої реакції на дію агоніста у 14 контрольних комірках того ж планшета.

Вторинний функціональний аналіз для mgluR5d був проведений, як описано у [WO97/05252], базуючись на кругообігу інозитол-фосфату (IP_3). Накопичення IP_3 вимірюють і розглядають як показник кругообігу фосфоліпази C,

опосередкованого рецептором. Клітини GHEL, які стабільно експресують рецептори mgluR5d людини, були інкубовані з $[^3H]$ міо-інозітолом протягом ночі, промиті тричі у буферованому ГЕПЕС розсолі і преінкубовані протягом 10хвил. з 10мМ LiCl. Додавали сполуки-агоністи і інкубували протягом 30хвил. при 37°C. Антагоністичну активність визначали преінкубуванням тестової сполуки протягом 15хвил., потім інкубуванням у присутності глютамату (80мкМ) або ДГФГ (30мкМ) протягом 30хвил. Реакцію припиняли додаванням перхлорної кислоти (5%). Зразки збирали і нейтралізували, а інозитолфосфати відокремлювали, використовуючи Gravity-Fed Ion-Exchange Columns.

Далі наведено протокол тестування сполук винаходу в аналізі.

Аналіз на активність антагоніста рецептора Групи I

В аналізі ФМВПЗ клітини, що експресують mgluR5d людини, як це описано у [WO97/05252], були посіяні у покритих колагеном 96-коміркових планшетах з прозорим дном і чорними боками, і через 24год. після цього був проведений аналіз на мобілізацію $[Ca^{2+}]_i$. Клітині культури у 96-коміркових планшетах були навантажені 4 мкМ розчином ацетоксиметилестерної форми флуоресцентного кальцієвого індикатора fluo-3 (Molecular Probes, Eugene, Oregon) у 0,01% плуроні. Всі аналізи проводили у буфері, що містив 127мМ NaCl, 5мМ KCl, 2мМ $MgCl_2$, 0,7мМ NaH_2PO_4 , 2мМ $CaCl_2$, 0,422мг/мл $NaHCO_3$, 2,4мг/мл ГЕПЕС, 1,8мг/мл глюкози і 1мг/мл BSA Fraction IV (pH7,4).

Експерименти ФМВПЗ виконували, використовуючи лазер на 0,800Вт з швидкістю затвора камери 0,4сек. і з довжиною хвилі збудження і випромінювання, відповідно, 488нм і 562нм. Кожний експеримент ФМВПЗ починали з 160мкл буфера у кожній комірці планшета, потім додавали 40мкл з планшета антагоніста і потім 50мкл з планшета агоніста. Після кожного додавання флуоресцентний сигнал виміряли 50 разів з інтервалом 1сек. і потім 3 рази з інтервалом 5сек. Реакцію виміряли як пік реакції у періоді вимірювання.

EC_{50}/IK_{50} визначали з даних на кривих залежності від концентрації (КЗК), побудованих двічі. Дані для агоніста отримували масштабуванням КЗК для всіх реакцій відносно максимальної реакції у планшеті. Антагоністичне блокування дії агоніста нормалізували відносно середньої реакції на дію агоніста у 14 контрольних комірках того ж планшета.

Вимірювання кругообігу інозитолфосфату у цілих клітинах

GHEL, що стабільно експресують рецептор mgluR5d людини, були посіяні у 24-коміркових планшетах з полі-L-лізиновим покриттям у кількості 40×10^4 клітин/комірка у середовищі, яке містило 1 мкмп/комірка $[^3H]$ міо-інозітолу. Клітини інкубували протягом ночі (16год.), потім промивали тричі і інкубували протягом 1год. при 37°C у буферованому ГЕПЕС розсолі (146мМ NaCl, 4,2мМ KCl, 0,5мМ $MgCl_2$, 0,1% глюкози, 20мМ ГЕПЕС, pH7,4) з додаванням 1один./мл глютаматпіруватної трансмінази і 2мМ пірувату. Клітини промивали один раз у буферованому ГЕПЕС розсолі і преінкубували

протягом 10хвил. у буферованому ГЕПЕС розсолі з 10мМ LiCl.

Додавали сполуки-агоністи і інкубували протягом 30хвил. при 37°C. Антагоністичну активність визначали преінкубуванням тестової сполуки протягом 15хвил., потім інкубуванням у присутності глютамату (80мкМ) або ДГФГ (30мкМ) протягом 30хвил. Реакцію припиняли додаванням перхлорної кислоти (5%) на льоду. Зразки збирали у трубки Falcon і інозитолфосфати відокремлювали, використовуючи колонки Dowex, як описано нижче.

Аналіз для інозитолфосфатів з застосуванням Gravity-Fed Ion-Exchange Columns

Приготування іонообмінних колонок

Іонообмінну смолу (Dowex AG1-X8, 200-400 меш, BIORAD) промивали тричі дистильованою водою і зберігали при 4°C. У кожну колонку вносили 1,6мл смоли і промивали 3мл 2,5мМ ГЕПЕС, 0,5мМ ЕДТК, pH7,4.

а) Обробка зразків

Зразки збирали у 15 мілілітрові трубки Falcon і нейтралізували 0,375М ГЕПЕС, 0,75М КОН. Додавали 4мл ГЕПЕС/ЕДТК (2,5/0,5мМ, pH7,4) до осадження перхлорату калію. До приготування колонок Dowex додавали надосадову рідину.

б) Відділення інозитолфосфату

Елюювали гліцерофосфатидилінозитолу 8мл 30мМ формату амонію, потім елюювали повні інозитолфосфати 8мл 700мМ формату амонію/100мМ мурашиної кислоти і збирали елюат у скінтиляційні колби. Додавали 8мл скінтилянту і виконували відлік з елюату.

Один з аспектів винаходу стосується способу інгібування активування mgluR5, який включає обробку клітин, що містять зазначений рецептор, ефективною кількістю сполуки формули I.

Скринінг для сполук, активних проти ТНСФР

Були використані дорослі лабрадори обох статей, навчені стояти у пов'язці Павлова. Були сформовані езофагостомії від слизової до шкіри і собаки були залишені видужати перед початком будь-яких експериментів.

Вимірювання моторики

Після голодування протягом приблизно 17год. без обмеження води через езофагостомію був введений багатоканальний рукавний/бічноотворний пристрій (Dentsleeve, Adelaide, South Australia) для вимірювання тиску у шлунку, нижньому стравохідному сфінктері (НСФ) і стравоході. Пристрій заповнювали водою, використовуючи низькоподатливий манометричний перфузійний насос (Dentsleeve, Adelaide, South Australia). У пероральному напрямку проводили трубку з повітрям для вимірювання ковтків і електрод з сурми для моніторингу pH, на 3см вище НСФ. Всі сигнали підсилювались і надходили до комп'ютера з частотою 10Гц.

Після отримання вимірювань при відсутності моторної активності голодного шлунку/фази III НСФ внутрішньовенно вводили плацебо (0,9% NaCl) або тестову сполуку (0,5мл/кг) у вену передньої лапи. Через 10хвил. після введення у шлунок через центральний канал пристрою вводили поживну їжу (10% пептону, 5% D-глюкози, 5% Intralipid, pH3,0) у кількості 100мл/хвил. до об'єму

30мл/кг. Після інфузії їжі проводили інфузію повітря у кількості 500мл/хвил. до досягнення внутрішньошлункового тиску 10 ± 1 мм Hg, який підтримували на цьому рівні протягом експерименту інфузійним насосом для інфузії повітря або вентиляції повітря з шлунку. Тривалість експерименту від початку годування до кінця інсуфляції повітря становила 45хвил. Процедура викликала надійне ініціювання ТНСФР.

ТНСФР означає зниження тиску у нижньому стравохідному сфінктері (відносно тиску у шлунку) при швидкості зміни >1 мм Hg/сек. Релаксації не повинен передувати глоточний сигнал менш, ніж за 2сек. перед цим, і у цьому випадку релаксацію можна розглядати як викликану ковтанням. Різниця тисків між НСФ і шлунком має бути нижче 2мм Hg, а тривалість повної релаксації має перевищувати 1сек.

Абревіатури

BSA альбумін бичачої сироватки
 CCD розрядний пристрій
 КЗК крива залежності від концентрації
 ДГФГ 3,5-дигідроксифенілгліцин
 ЕДТК етилендіамінтетраоцтова кислота
 ФМВПЗ флуорометричний візуалізований
 планшетний зчитувач
 GHEL GLAST-вмісна нирка ембріону людини
 GLAST транспортер глютаму/аспартату
 ГЕПЕС 4-(2-гідроксиетил)-1-
 піперазинетансульфонова кислота
 (буфер)
 IP₃ інозитолтрифосфат

Результати

Згідно з описаними вище аналізами типові значення IC_{50} становлять 10мкМ менше. Згідно з одним з аспектів винаходу IC_{50} є меншою 2мкМ. В іншому аспекті винаходу IC_{50} є нижче 0,2мкМ і навіть нижче 0,05мкМ.

Сполука	IC_{50} згідно з ФМВПЗ
3-[3-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]4-{5-[4-(дифлуор-метокси)фенілН-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]морфолін	199нМ
4-(5-{2-[2-(3-хлорфеніл)-2Н-тетразол-5-іл]піперидин-1-іл}-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин	40нМ