



УКРАЇНА

(19) UA (11) 60368 (13) C2

(51) 7 C07D211/60, 401/04, 413/04,  
413/14, 471/14, A61K31/445МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ІНГІБІТОРИ FKBP

1

2

(21) 2001010434

(22) 01 07 1999

(24) 15 10 2003

(86) PCT/IB99/01227, 01 07 1999

(31) 9815696 1

(32) 20 07 1998

(33) GB

(46) 15 10 2003, Бюл. № 10, 2003 р

(72) Уайтс Мартін Джеймс, GB, Палмер Майкл  
Джон, GB, Кемп Марк Ян, GB, Маккенні Малкольм  
Крістіан, GB, Мегаєр Роберт Джон, GB, Блейк  
Джеймс Френсіс, US

(73) ПФАЙЗЕР, ІНК, US

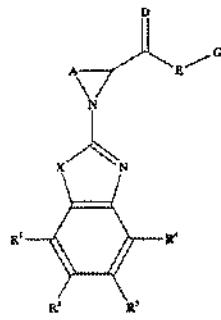
(56) EP-A-0 295 656

WO-A-98/13355

EP-A-0 657 451

US-A-5 721 256

(57) 1. Сполука формули (I)

або її фармацевтично прийнятна сіль або її соль-  
вати, в якій $X \in O, S, NH$  або  $N(C_1 \text{ алкิล})$ , $R^1, R^2, R^3$  і  $R^4$  кожний незалежно  $H, OH, OCO(C_1 \text{ алкил}), CO_2(C_1 \text{ алкил}), CONH_2, CONH(C_1 \text{ алкил}),$   
 $CON(C_1 \text{ алкил})_2$ , галоген,  $C_3$  циклоалкิล,  $C_3$   
циклоалкілокси,  $C_2$  алкеніл, арил<sup>1</sup>,  $C_1$  алкіль, не-  
обов'язково, заміщений одним або більшою кількі-  
стю замісників, що вибирають з галогену і  $C_3$   
циклоалкілу, і  $C_1$  алкокси, необов'язково, заміще-  
на одним або більшою кількістю замісників, що  
вибирають з фтору і  $C_3$  циклоалкілу, $A$  є нерозгалуженим  $C_3$  алкіленом, необов'язково,  
заміщеним до трьох  $C_1$  алкільних груп, $D \in O$  або  $S$ , $E \in O, S, NH, N(C_1 \text{ алкіль})$  або  $CR^{11}R^{12}$ , $G \in C_{14}$  алкілом або  $C_{24}$  алкенілом, кожний з яких,  
необов'язково, заміщений одним або більшою кі-п'якістю замісників, що вибирають з галогену, ари-  
лу,  $C_{14}$  алкокси, циклоалкілу, гет і  $NR^5R^6$ ,  
 $R^5$  і  $R^6$  кожний незалежно  $H$  або  $C_1$  алкіль, або узяті  
разом з атомом азоту, до якого вони приєднані,  
утворюють 4-7-членне гетероциклічне кільце, що  
необов'язково містить інший гетероамісник, що  
вибирають з  $NR^7, O$  і  $S(O)_p$ , і кожне 4-7-членне  
гетероциклічне кільце, необов'язково, заміщене до  
3 замісників, що незалежно вибирають з  $C_1$  алкілу  
і  $C_1$  алкокси, $R^7 \in H, C_1$  алкілом,  $C_2$  алкенілом,  $COR^8, SO_2R^8,$   
 $CONR^9R^{10}, CO_2R^8$  або  $SO_2NR^9R^{10}$ , $R^8 \in C_3$  циклоалкілом,  $C_2$  алкенілом, арилом<sup>1</sup> або  
 $C_1$  алкілом, необов'язково, заміщеним  $C_3$   
циклоалкілом або арилом<sup>1</sup>, $R^9$  і  $R^{10}$  кожний, незалежно,  $H, C_2$  алкеніл,  $C_3$   
циклоалкіл або  $C_1$  алкіль, необов'язково, заміще-  
ний  $C_3$  циклоалкілом або арилом, $R^{11}$  і  $R^{12}$  кожний, незалежно,  $H$ , арил,  $C_2$  алкеніл  
або  $C_1$  алкіль, де згадані  $C_2$  алкенільна і  $C_1$   
алкільна групи, необов'язково, заміщені одним  
або більшою кількістю замісників, що незалежно  
вибирають з галогену,  $NO_2, C_1$  алкілу,  $C_2$   
алкенілу, циклоалкілу,  $OH, C_1$  алкокси,  $C_2$   
алкенілокси, фенілокси, бензілокси,  $NH_2$ , арилу і  
гет, $p \in 0, 1$  або  $2$ ,де "арил" означає феніл або нафтил, кожний з  
яких, необов'язково, заміщений до 3 замісників, що  
незалежно вибирають з  $C_1$  алкілу, необов'язково,  
заміщеного одним або більшою кількістю атомів  
галогену або  $C_3$  циклоалкільними групами,  $C_2$   
алкенілу,  $C_1$  алкокси,  $C_2$  алкенілокси,  $OH$ , гало-  
гену,  $NO_2$ , фенілокси, бензілокси, фенілу і  $NH_2$ ,"арил<sup>1</sup>" означає феніл, нафтил або бензил, кожний  
з яких, необов'язково, заміщений 1 або 2 замісни-  
ками, що незалежно вибирають з  $C_1$  алкілу, не-  
обов'язково, заміщеного одним або більшою кіль-  
кістю атомів галогену або  $C_3$  циклоалкільними  
групами,  $C_1$  алкокси і галогену,"циклоалкіл" є  $C_3$  циклоалкілом, необов'язково,  
заміщеним до 3 замісників, що незалежно виби-  
рають з  $C_2$  алкенілу,  $C_1$  алкокси,  $C_2$  алкенілокси,  
 $OH$ , галогену і  $C_1$  алкілу, необов'язково, заміщено-  
го одним або більшою кількістю атомів галогену,і "гет" означає 5-6-членний моноцикл, або 8-, 9-  
або 10-членний біциклічний гетероцикл, що міс-  
тить від 1 до 3 гетероатомів, що незалежно виби-

(13) C2

(11) 60368

(19) UA

рають з N, O і S, який, необов'язково, заміщений до 3 замісників, що незалежно вибирають з  $C_1$  алкілу, необов'язково, заміщеного одним або більшою кількістю атомів галогену або  $C_3$  циклоалкільними групами,  $C_2$  алкенілу,  $C_1$  алкокси,  $C_2$  алкенілокси, OH, галогену,  $NO_2$ , фенілокси, бензилокси і  $NH_2$ , за умови, що сполука не є метил 1-(5-хлор-2-бензоксазол)пропіном

2 Сполука згідно з пунктом 1, в якій X є O або NH

3 Сполука згідно з будь-яким з попередніх пунктів, в якій принаймні два  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $R^4$  є H

4 Сполука згідно з будь-яким з попередніх пунктів, в якій  $R^1$  є H, галогеном або  $CO_2(C_1$  алкіл)

5 Сполука згідно з будь-яким з попередніх пунктів, в якій  $R^2$  є H, галогеном,  $C_3$  циклоалкілом,  $C_3$  циклоалкілокси,  $C_2$  алкенілом,  $C_1$  алкілом, необов'язково, заміщеним одним або більшою кількістю замісників, що вибирають з галогену і  $C_3$  циклоалкілу, або  $C_1$  алкокси, необов'язково, заміщеним одним або більшою кількістю замісників, що вибирають з фтору і  $C_3$  циклоалкілу

6 Сполука згідно з будь-яким з попередніх пунктів, в якій  $R^3$  є H, галогеном,  $C_3$  циклоалкілом,  $C_3$  циклоалкілокси,  $C_2$  алкенілом,  $C_1$  алкілом, необов'язково, заміщеним одним або більшою кількістю замісників, що вибирають з галогену і  $C_3$  циклоалкілу, або  $C_1$  алкокси, необов'язково, заміщеним одним або більшою кількістю замісників, що вибирають з фтору і  $C_3$  циклоалкілу

7 Сполука згідно з будь-яким з попередніх пунктів, в якій X є O або NH, і  $R^2$  та  $R^3$  є кожний незалежно H, галогеном або  $CF_3$

8 Сполука згідно з будь-яким з попередніх пунктів, в якій  $R^4$  є H, галогеном або  $C_1$  алкілом

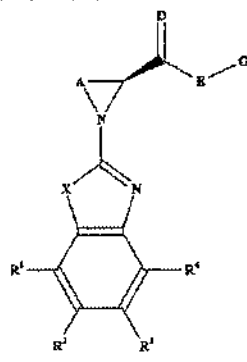
9 Сполука згідно з будь-яким з попередніх пунктів, в якій A є нерозгалуженим  $C_3$  алкіленом

10 Сполука згідно з будь-яким з попередніх пунктів, в якій D є O

11 Сполука згідно з будь-яким з попередніх пунктів, в якій E є NH

12 Сполука згідно з будь-яким з попередніх пунктів, в якій G є  $C_{1-14}$  алкілом або  $C_{2-14}$  алкенілом, кожний з яких є моно- або дизаміщеним замісником, що незалежно вибирають з гет, арилу, циклоалкілу або  $NR^5R^6$

13 Сполука згідно з будь-яким з попередніх пунктів, в якій сполука має стереохімію показану в формулі (IB) нижче



(IB)

14 Сполука згідно з будь-яким з попередніх пунктів, в якій  $R^1$  є H або  $CO_2CH_3$

15 Сполука згідно з будь-яким з пунктів 1-6 і 8-14, в якій  $R^2$  є H, галогеном,  $C_1$  алкілом, необов'язко-

во, заміщеним одним або більшою кількістю замісників, що вибирають з галогену і  $C_3$  циклоалкілу, або  $C_1$  алкокси, необов'язково, заміщеним одним або більшою кількістю  $C_3$  циклоалкільних груп

16 Сполука згідно з будь-яким з пунктів 1-6 і 8-14, в якій  $R^3$  є H, галогеном,  $C_1$  алкілом, необов'язково, заміщеним одним або більшою кількістю замісників, що вибирають з галогену і  $C_3$  циклоалкілу, або  $C_1$  алкокси, необов'язково, заміщеним одним або більшою кількістю  $C_3$  циклоалкільних груп

17 Сполука згідно з будь-яким з попередніх пунктів, в якій  $R^4$  є H або  $CH_3$

18 Сполука згідно з будь-яким з попередніх пунктів, в якій A є  $(CH_2)_4$

19 Сполука згідно з будь-яким з попередніх пунктів, в якій G є  $C_{2-4}$  алкілом або  $C_{2-4}$  алкенілом, кожний з яких є на кінці монозаміщеним  $NR^5R^6$

20 Сполука згідно з будь-яким з пунктів 1-6 і 8-19, в якій  $R^2$  є H, галогеном,  $C_1$  алкілом, необов'язково, заміщеним одним або більшою кількістю атомів галогену, або  $C_1$  алкокси

21 Сполука згідно з будь-яким з пунктів 1-6 і 8-20, в якій  $R^3$  є H, галогеном,  $C_1$  алкілом, необов'язково, заміщеним одним або більшою кількістю атомів галогену, або  $C_1$  алкокси

22 Сполука згідно з будь-яким з попередніх пунктів, в якій G є  $C_{2-4}$  алкілом або  $C_{2-4}$  алкенілом, кожний з яких є на кінці монозаміщеним  $NR^5R^6$ , де  $R^5$  і  $R^6$  є, або кожен незалежно H або  $C_1$  алкіл, або узяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-7-членне кільце, що, необов'язково, містить інший гетерозамісник, який вибирають з  $NR^7$  або O, і кожне кільце, необов'язково, заміщене до трьох замісників, що незалежно вибирають з  $C_1$  алкілу і  $C_1$  алкокси, і де  $R^7$  є H,  $C_1$  алкілом,  $CO_2R^8$  або  $CONR^9R^{10}$

23 Сполука згідно з будь-яким з пунктів 1-6 і 8-22, в якій  $R^2$  є H, F, I, Br, Cl,  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ ,  $CH_2CHC(CH_3)_2$ ,  $CF_3$ ,  $OCH_3$  або  $OCH(CH_3)_2$

24 Сполука згідно з будь-яким з пунктів 1-6 і 8-23, в якій  $R^3$  є H, F, I, Br, Cl,  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ ,  $CH_2CHC(CH_3)_2$ ,  $CF_3$ ,  $OCH_3$  або  $OCH(CH_3)_2$

25 Сполука згідно з будь-яким з попередніх пунктів, в якій G є  $(CH_2)_mNR^5R^6$ , де m є 2, 3 або 4, і  $R^5$  і  $R^6$  або обидва H, або узяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 6-членне кільце, що необов'язково містить інший гетерозамісник в 4-позиції, відносно до атому азоту кільця безпосередньо приєднаного до  $(CH_2)_m$  замісника, кожний гетерозамісник вибирають з NH,  $NCOCH_3$ ,  $NCH_3$ ,  $NCONHCH(CH_3)_2$  або O, і атоми кільця, що розташовані безпосередньо біля атому азоту до якого приєднаний  $(CH_2)_m$  замісник, заміщені до 2  $CH_3$  замісників

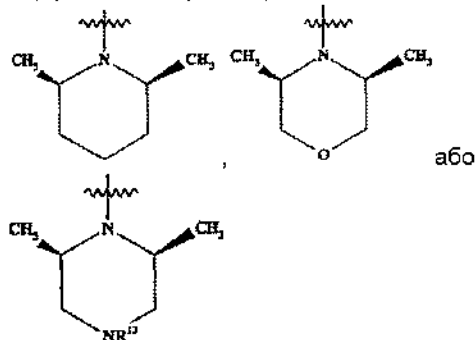
26 Сполука згідно з будь-яким з попередніх пунктів, в якій  $R^2$  є H, F, Cl, Br, I або  $CF_3$

27 Сполука згідно з будь-яким з попередніх пунктів, в якій  $R^3$  є H, F, Cl, Br, I або  $CF_3$

28 Сполука згідно з будь-яким з попередніх пунктів, в якій G є  $(CH_2)_2NR^5R^6$ , де  $R^5$  і  $R^6$  обидва H, або узяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 6-членне кільце, що необов'язково містить інший гетерозамісник в 4-позиції, відносно до атому азоту кільця безпосередньо приєднаного до  $(CH_2)_m$  замісника, кожний гетерозамісник вибирають з NH,  $NCOCH_3$ ,  $NCH_3$ ,

NCNHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> або O, і атоми кільця, що розташовані безпосередньо біля атому азоту до якого приєднаний (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> замісник, заміщені до 2 CH<sub>3</sub> замісників

29 Сполука згідно з будь-яким з попередніх пунктів, в якій G є (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, де NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> є піперидино, морфоліно, піперазіно,



де R<sup>13</sup> є H, COCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub> або CONHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

30 Сполука згідно з пунктом 1, яку вибирають з  
(2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-N<sup>2</sup>-(2-піперидиноетил)-2-піперидинкарбоксаміду,  
(2S)-N<sup>2</sup>-(2-аміноетил)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксаміду,  
(2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]етил-2-піперидинкарбоксаміду,  
(2S)-1-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-іл)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]етил-2-піперидинкарбоксаміду,  
(2S)-1-(5-хлор-1,3-бензоксазол-2-іл)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]етил-2-піперидинкарбоксаміду,  
(2S)-1-(5-трифторметил-1,3-бензоксазол-2-іл)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]етил-2-піперидинкарбоксаміду,  
(2S)-1-[6-(2-метилпропіл)-1,3-бензоксазол-2-іл]-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]етил-2-піперидинкарбоксаміду,  
(2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперазиніл]етил-2-піперидинкарбоксаміду,  
(2S)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-ацетил-2,6-диметил-1-піперазиніл]етил-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксаміду,  
(2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,4,6-триметил-1-піперазиніл]етил-2-піперидинкарбоксаміду,  
(цис)-4-[2-[(2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидиніл]карбоніламіно]етил]-N<sup>1</sup>-ізопропіл-3,5-диметил-1-піперазинкарбоксаміду,  
(2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-N<sup>2</sup>-[2-(3,5-диметилморфоліно)етил]-2-піперидинкарбоксаміду,  
(2S)-N<sup>2</sup>-3-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]пропіл-1-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксаміду,  
(2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-N<sup>2</sup>-4-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]бутил-1-піперидинкарбоксаміду,  
(2S)-N<sup>2</sup>-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]етил-1-(5-фтор-1,3-бензоксазол-1-іл)-2-

піперидинкарбоксаміду,  
(2S)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]етил-1-[6-трифторметил-1-Н-1,3-бензімідазол-2-іл]-2-піперидинкарбоксаміду,  
(2S)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]етил-1-(1-Н-1,3-бензімідазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксаміду,  
(2S)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]етил-1-[5-метокси-1-Н-1,3-бензімідазол-2-іл]-2-піперидинкарбоксаміду,  
(2S)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]етил-1-(5-фтор-1-Н-1,3-бензімідазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксаміду,  
(2S)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]етил-1-(5-хлор-1-Н-1,3-бензімідазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксаміду,  
(2S)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]етил-1-(5-йод-1-Н-1,3-бензімідазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксаміду,  
(2S)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]етил-1-(5,6-дихлор-1-Н-1,3-бензімідазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксаміду,  
(2S)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-диметилциклогексил]етил-1-(5-метокси-1,3-бензоксазол-2-іл)-піперидинкарбоксаміду,  
(2S)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-диметилциклогексил]етил-1-(5-етил-1,3-бензоксазол-2-іл)-піперидинкарбоксаміду,  
(2S)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-диметилциклогексил]етил-1-(5-ізопропокси-1,3-бензоксазол-2-іл)-піперидинкарбоксаміду,  
(2S)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]етил-1-(5,6-дифтор-1-Н-1,3-бензімідазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксаміду,  
(2S)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]етил-1-(4-метил-1-Н-1,3-бензімідазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксаміду,  
(2S)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]етил-1-(5-метил-1-Н-1,3-бензімідазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксаміду,  
(2S)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]етил-1-(4-фтор-1-Н-1,3-бензімідазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксаміду,  
(2S)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]етил-1-[7-метоксикарбоніл-1,3-бензоксазол-2-іл]-2-піперидинкарбоксаміду,  
(2S)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]етил-1-[5,6-диметил-1,3-бензоксазол-2-іл]-2-піперидинкарбоксаміду,  
метил (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксилату,  
трет-бутил (цис)-[2-[(2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидиніл]карбоніламіно]-етил]-3,5-диметил-1-піперазинкарбоксилату,  
бензил (2S)-1-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксилату,  
етил (2S)-1-(5-фтор-1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксилату,  
бензил (2S)-1-(5-хлор-1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксилату,  
бензил (2S)-1-[5-(трифторметил)-1,3-бензоксазол-2-іл]-2-піперидинкарбоксилату,  
бензил (2S)-1-[6-(ацетилокси)-1,3-бензоксазол-2-іл]-2-піперидинкарбоксилату,  
2-[(2S)-2-[(2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]етиламіно)карбоніл]-1-піперидиніл]-

1,3-бензоксазол-6-іл ацетату,  
(2S)-N-2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]етил-1-(6-гідрокси-1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксаміду,  
метил (2S)-1-(6-бром-1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксилату,  
метил (2S)-1-(6-ізобутил-1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксилату,  
бензил (2S)-1-[7-(метокси)карбоніл-1,3-бензоксазол-2-іл]-2-піперидинкарбоксилату,  
бензил (2S)-1-[5,6-диметил-1,3-бензоксазол-2-іл]-2-піперидинкарбоксилату,  
і їх сольватів і солей

31 Сполука згідно з пунктом 1, яку вибирають з  
(2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]етил-2-піперидинкарбоксаміду,  
(2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,4,6-триметил-1-піперазиніл]етил-2-піперидинкарбоксаміду,  
(цис)-4-[2-[(2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидиніл]карбоніламіно]етил]-N<sup>1</sup>-ізопропіл-3,5-диметил-1-піперазинкарбоксаміду,  
(2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-N<sup>2</sup>-[2-(3,5-диметилморфоліно)етил]-2-піперидинкарбоксаміду,  
(2S)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]етил-1-[5-трифторметил-1-N-1,3-бензімідазол-2-іл]-2-піперидинкарбоксаміду,  
(2S)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]етил-1-(1-N-1,3-бензімідазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксаміду,  
(2S)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]етил-1-[5-метокси-1-N-1,3-бензімідазол-2-іл]-2-піперидинкарбоксаміду,  
(2S)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]етил-1-(5-фтор-1-N-1,3-бензімідазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксаміду,  
(2S)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]етил-1-(5-хлор-1-N-1,3-бензімідазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксаміду,  
(2S)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]етил-1-(5,6-дихлор-1-N-1,3-бензімідазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксаміду,  
(2S)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]етил-1-(4-метил-1-N-1,3-бензімідазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксаміду,  
(2S)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]етил-1-(5,6-диметил-1,3-бензоксазол-1-іл)-2-піперидинкарбоксаміду  
і їх сольватів і солей

32 Сполука згідно з будь-яким з попередніх пунктів, для використання як медикаменту

33 Сполука згідно з будь-яким з пунктів 1-32, для виготовлення медикаменту для лікування нейрональної дегенерації

34 Сполука згідно з будь-яким з пунктів 1-32, для виготовлення медикаменту для стимулювання нейрональної регенерації і росту

35 Сполука згідно з будь-яким з пунктів 1-32, для виготовлення медикаменту для лікування неврологічного захворювання або розладу, такого як нейродегенеративне захворювання

36 Сполука згідно з пунктом 35, де неврологічне захворювання або розлад вибирають з групи, що

складається з сенільної деменції (хвороба Альцгеймера) і інших деменцій, латерального аміотрофічного склерозу і інших форм захворювань моторних нейронів, хвороби Паркінсона, хвороби Хантінгтона, неврологічного дефіциту, викликаного інсультом, всіх форм дегенеративних захворювань, що впливають на центральну або периферичну нервову систему (наприклад, атрофія мозочку, синдроми прогресуючих атаксій), всіх форм м'язової дистрофії, прогресуючої м'язової атрофії, прогресуючої бульбарної м'язової атрофії, фізичних або травматичних ушкоджень центральної або периферичної нервової системи (наприклад, спинного мозку), грижі, синдрому розриву або випадіння інтервертебрального диску, цервікального спондилозу, плексопатії, здавлення плечового сплетіння і підключичної артерії, всіх форм периферичної нейропатії (діабетичної і недіабетичної), тригемінальної невралгії, язикоглоткової невралгії, паралічу Белла, всіх форм аутоімуннопов'язаних захворювань, що приводять до розладів центральної і периферичної нервової системи (наприклад, розсіяний склероз, міастенія gravis, синдром Жиліана-Барра), захворювань нервової системи, викликаних СНІДом, дапсонових тиків, бульбарних і ретробульбарних захворювань оптичного нерву (наприклад, ретинопатія і ретробульбарний неврит), розладів слуху, таких як дзвін у вухах і пронозові захворювання

37 Сполука згідно з пунктом 36, де неврологічним захворюванням або розладом є сенільна деменція (хвороба Альцгеймера) і інші деменції, латеральний аміотрофічний склероз і інші форми захворювань моторних нейронів, хвороба Паркінсона, хвороба Хантінгтона, неврологічний дефіцит, викликаний інсультом, фізичні або травматичні ушкодження центральної або периферичної нервової системи (наприклад, спинного мозку), периферична нейропатія (або діабетична, або недіабетична), розсіяний склероз або розлад слуху, такий як дзвін у вухах

38 Фармацевтична композиція, що включає сполуку згідно з будь-яким з попередніх пунктів, разом з фармацевтично прийнятним ексципієнтом, розріджувачем або носієм і, необов'язково, також містить інший нейротрофічний агент

39 Композиція згідно з пунктом 38, для використання як медикаменту

40 Спосіб лікування людини, що страждає на нейрональну дегенерацію, згідно з яким згаданий людині вводять ефективну кількість сполуки згідно з будь-яким з пунктів 1-37, без застережень, або композиції згідно з пунктом 38

41 Спосіб лікування людини, шляхом стимулювання нейрональної регенерації і росту, згідно з яким згаданий людині вводять ефективну кількість сполуки згідно з будь-яким з пунктів 1-37, без застережень, або композиції згідно з пунктом 38

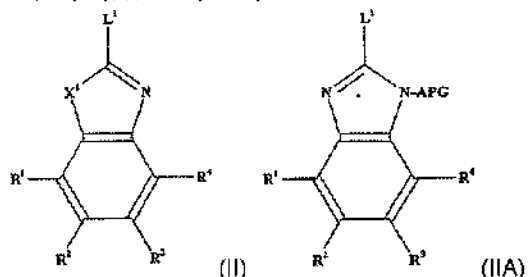
42 Спосіб лікування людини, що страждає на неврологічне захворювання або розлад, таких як нейродегенеративне захворювання, згідно з яким згаданий людині вводять ефективну кількість сполуки згідно з будь-яким з пунктів 1-37, без застережень, або композиції згідно з пунктом 38

43 Спосіб згідно з пунктом 42, в якому неврологічне захворювання або розлад вибирають з групи,

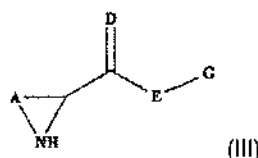
що складається з сенільної деменції (хвороба Альцгеймера) і інших деменцій, латерального аміотрофічного склерозу і інших форм захворювань моторних нейронів, хвороби Паркінсона, хвороби Хантингтона, неврологічного дефіциту, викликаного інсультом, всіх форм дегенеративних захворювань, що впливають на центральну або периферичну нервову систему (наприклад, атрофія мозочку, синдроми прогресуючих атаксій), всіх форм м'язової дистрофії, прогресуючої м'язової атрофії, прогресуючої бульбарної м'язової атрофії, фізичних або травматичних ушкоджень центральної або периферичної нервової системи (наприклад, спинного мозку), грижі, синдрому розриву або випадіння інтервертебрального диска, цервікального спондиліозу, плексопатії, здавлення плечового сплетіння і підключичної артерії, всіх форм периферичної нейропатії (діабетичної і недіабетичної), тригемінальної невралгії, язиковотротої невралгії, паралічу Белла, всіх форм аутоімуннопов'язаних захворювань, що приводять до розладів центральної і периферичної нервової системи (наприклад, розсіяний склероз, міастенія gravis, синдром Джиліана-Барра), захворювань нервової системи, викликаних СНІДом, дапсонових тиків, бульбарних і ретробульбарних захворювань оптичного нерву (наприклад, ретинопатія і ретробульбарний неврит), розладів слуху, таких як дзвін у вухах і прононі захворювання

44 Спосіб згідно з пунктом 43, де нейрологічним захворюванням або розладом є сенільна деменція (хвороба Альцгеймера) і інші деменції, латеральний аміотрофічний склероз і інші форми захворювань моторних нейронів, хвороба Паркінсона, хвороба Хантингтона, неврологічний дефіцит, викликаний інсультом, фізичні або травматичні ушкодження центральної або периферичної нервової системи (наприклад, спинного мозку), периферична нейропатія (або діабетична, або недіабетична), розсіяний склероз або розлад слуху, такий як дзвін у вухах

45 Спосіб одержання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або сольову, як зазначено в пункті 1, згідно з яким проводять реакцію сполуки формули (II) (включаючи її регіоізмери (IIA), де потрібно)

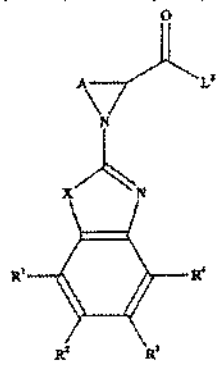


де  $X^1$  є O, S,  $N(C_{1-6} \text{ алкил})$  або N-A3Г, де "A3Г" є аміно-захисною групою, яка може бути легко видалена з одержанням відповідної NH сполуки, і  $L^1$  є придатною групою, що відходить, такою як Cl, Br, I, SH,  $SCH_3$ ,  $SO_2CH_3$ ,  $SO_2CF_3$ ,  $OSO_2CH_3$  або  $OSO_2CF_3$ , з сполукою формули (III)



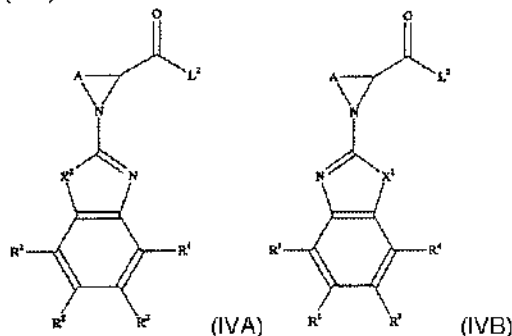
якщо не вказано інше, замісники є такими як зазначено в пункті 1

46 Спосіб одержання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або сольову, як зазначено в пункті 1, в яких  $X$  є O або S, D є O і E є O, S, NH або  $N(C_{1-6} \text{ алкил})$ , згідно з яким проводять реакцію сполуки формули (IV)



в якій  $X$  є O або S, і  $L^2$  є придатною групою, що відходить, такою як азид, мезилат, тозилат, OH, Cl, Br, I, та ін, включаючи де  $COL^2$  замісник є придатним активованим естером, і інші замісники є такими як визначено в пункті 1, з сполукою формули G-E-H або її сіллю, де E має значення, вказане вище, а G, якщо не вказано інше, є таким як визначено в пункті 1

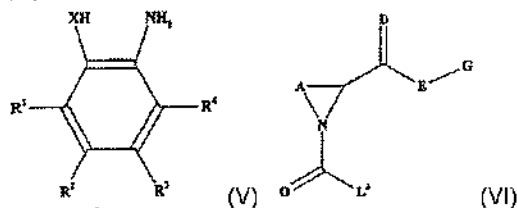
47 Спосіб одержання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або сольову, як зазначено в пункті 1, в якій  $X$  є NH, і інші замісники є такими як визначено в пункті 1, згідно з яким проводять реакцію сполуки формули (IVA) або (IVB)



де  $X^2$  є N-A3Г де "A3Г" є аміно-захисною групою, і  $L^2$  є придатною групою, що відходить, такою як азид, мезилат, тозилат, OH, Cl, Br, I, та ін, включаючи де  $COL^2$  замісник є придатним активованим естером, з сполукою формули G-E-H або її сіллю, де E та G, якщо не вказано інше, є такими як визначено в пункті 1

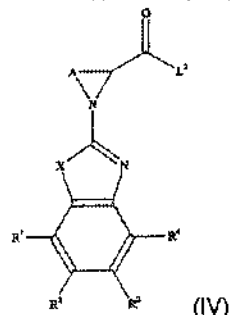
48 Спосіб одержання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або сольову, як зазначено в пункті 1, в якій E є  $CR^{11}R^{12}$ , де  $R^{11}$  і  $R^{12}$  є такими як визначено в п 1, згідно з яким проводять реакцію сполуки формули (IV), (IVA) або (IVB), як визначено в пунктах 46 і 47, з органоме-

талічною сполукою  $M_nCR^{11}R^{12}G$ , в якій  $M$ ,  $n$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  і  $G$  є такими як визначено в пункті 1  
 49 Спосіб одержання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або сольову, як зазначено в пункті 1, в якій  $D$  є S, згідно з яким проводять реакцію відповідної сполуки формули (I), в якій  $D$  є O, з сірковмісним нуклеофілом  
 50 Спосіб одержання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або сольову, як зазначено в пункті 1, згідно з яким проводять реакцію сполуки формули (V) з сполукою формули (VI)



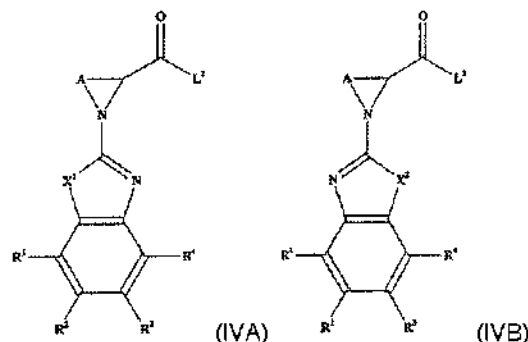
в яких  $L^3$  є придатною групою, що відходить, такою як Cl, Br або I і інші замісники є такими як визначено в пункті 1

51 Похідне гетероарилу формули (IV)



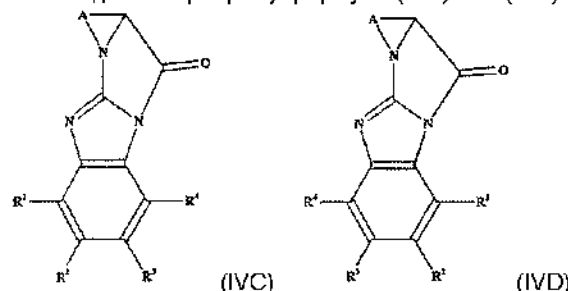
де значення замісників є такими як визначено в пункті 1, або його сіль

52 Похідне гетероарилу формули (IVA) або (IVB)



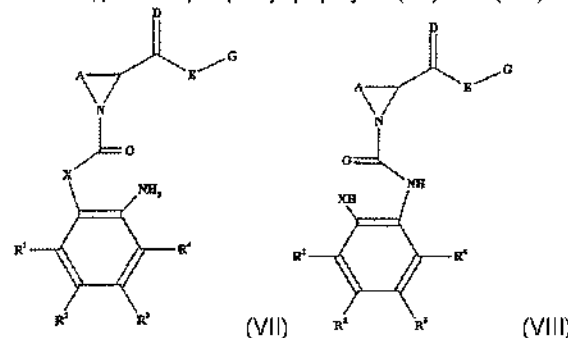
де значення замісників є такими як визначено в пункті 1, або його сіль

53 Похідне гетероарилу формули (IVC) або (IVD)



де значення замісників є такими як визначено в пункті 1, або його сіль

54 Похідне гетероарилу формули (VII) або (VIII)



в якій замісники є такими як зазначено в пункті 1, або її сіль

Цей винахід стосується похідних 1-гетероарил-піпропідину, -піперидину і -гомопіперидину і способу їх одержання, проміжних сполук, що використовуються в способі, композицій, що містять такі похідні і використання таких похідних

Повідомлялось, що імуносупресант FK-506 стимулює ріст нейриту in vitro в нейрональних клітинах і культурних моделях (дивіться Lyons et al, Pro Natl Acad Sci, 1994, 91, 3191-95 і Snyder et al, Nature Medicine, 1995, 1, 32-37). В міжнародних заявках на патент з номерами WO 96/40140, WO 96/40633 та WO 97/18190 описуються сполуки, що мають нейротрофічну активність, але які не мають активності інгібіторів фосфатази кальцінеурини і таким чином не мають імуносупресивної активності

В міжнародних заявках на патент WO 96/40140

і WO 96/40633 було запропоновано, що нейротрофічний ефект цих сполук обумовлений, принаймні частково, високою спорідненістю взаємодії з зв'язуючим протеїном FK-506, таким як FKBP-12 або FKBP-52. Однак, механізм за яким відбувається взаємодія з імунофілінами FKBP-типу, наслідком якої є нейротрофічний ефект, на цей час ще не відомий. Діапазон нейротрофічної активності, що може бути реалізований через цей нейротрофічно/імуносупресивний клас сполук досліджувався і було встановлено, що регенерація аксону може бути стимульована після подрібнення лицевого нерву і сидничного нерву у пацієнтів. Також було встановлено, що функціональна регенерація допамінового нейрону у мишей пошкодженого токсином МРТР стимулюється сполуками, що описані тут. Крім того, повідомлялось, що відновлення смугастої іннервації у пацієнтів стимулювалось

сполуками описаними тут, з наступним відновленням допамінергічних нейронів пошкоджених 6-гідроксидопаміном (дивиться Hamilton & Steiner, Current Pharmaceutical Design, 1997, 3, 405-428)

В Міжнародних заявках на патент опублікованих під номерами WO 98/00278, WO 98/13343, WO 98/13355, WO 98/20891, WO 98/20892 і WO 98/20893 описуються різноманітні нейротрофічні похідні піропідину, піперидину і гомопіперидину, що мають ацильний, амідний, оксалільний або подібні зв'язані групи, приєднані по 1-ому положенню гетероциклів

В патенті США 5721256 описуються різноманітні похідні піропідину, піперидину і гомопіперидину, що мають SO<sub>2</sub> зв'язану групу, приєднану по 1-ому положенню гетероциклів, що мають спорідненість до ферментів ротамази

В Європейській заявці на патент, опублікованій під номером 0657451 A2 описується ряд 2-(1-піропідино)бензоксазолів, що проявляють активність інгібіторів біосинтезу лейкотрієнів, і особливо відмічений метил 1-(5-хлор-2-бензоксазоліл)пролін

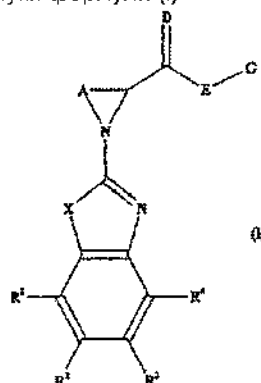
Зараз було встановлено, що представлені сполуки є нейротрофічними агентами, що мають спорідненість до імунофілінів FKBP-типу. Зокрема, вони є потенційними інгібіторами активності ферменту і особливо активності цис-транс-пролізізомери (ротамази), імунофілінів FKBP-типу, зокрема імунофіліну FKBP-12. Представлені сполуки незначно інгібують фосфотазу кальцінеурини і тому не проявляють значної імуносупресивної активності

Представлені сполуки тому уповільнюють нейрональну дегенерацію і стимулюють нейрональну регенерацію і ріст і можуть бути використані для лікування неврологічних захворювань, що виникають внаслідок нейродегенеративних захворювань або інших захворювань викликаних пошкодження нервів. Неврологічні захворювання, що можуть бути викликані включають сенільну деменцію (хвороба Альцгеймера) і інші деменції, аміотрофічний латеральний склероз і інші форми моторних нейронних захворювань, хвороба Паркінсона, хвороба Хантінгтона, неврологічний дефіцит викликаний ударом, всі форми дегенеративних захворювань, що впливають на центральну або периферійну нервову систему (наприклад, атрофія мозочку, синдром прогресуючих атаксій), всі форми м'язової дистрофії, прогресуюча м'язова атрофія, прогресуюча бульбоулярна м'язова атрофія, фізичні або травматичні розпади центральної або периферійної нервової системи (наприклад, спинного мозку), грижа, синдроми розриву або випадіння міжхребетного диску, цервікальні спонділози, захворювання викликані сплетінням нервів, синдром виходу грудного хребця, всі форми периферійної нейропатії (діабетичної і недіабетичної), тригемінальна невралгія, язиковоткова невралгія, параліч Белла, всі форми аутоімунновикликаних захворювань, що приводять до розладів центральної і периферійної нервової системи (наприклад, розсіяний склероз, тяжка псевдопаралітична міастенія, синдром Жиліана-Баррі), захворювання нервової системи викликані СНІДом, дапсонові тіки, бульбоулярні і ретроуль-

булярні захворювання оптичного нерву (наприклад, ретінопатія і ретроульбулярні неврити), захворювання слуху, такі як дзвін у вухах і пріонові захворювання

Переважно, представлені сполуки можуть бути використані для лікування сенільної деменції (хвороба Альцгеймера) і інших деменцій, аміотрофічного латерального склерозу і інших форм моторних нейронних захворювань, хвороби Паркінсона, хвороби Хантінгтона, неврологічного дефіциту викликаного ударом, фізичні або травматичні розлади центральної або периферійної нервової системи (наприклад, спинного мозку), периферійної нейропатії (або діабетичної, або недіабетичної), розсіяного склерозу або захворювання слуху, такого як дзвін у вухах

Речовинами представленого винаходу є сполуки формули (I)



або їх фармацевтичне прийнятна сіль або сольват, в яких

X є O, S, NH або N(C<sub>1-6</sub> алкіл),

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup> кожна незалежно H, OH, OCO(C<sub>1-6</sub> алкіл), CO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> алкіл), CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1-6</sub> алкіл), CON(C<sub>1-6</sub> алкіл)<sub>2</sub>, галоген, C<sub>3-7</sub> циклоалкіл, C<sub>3-7</sub> циклоалкілокси, C<sub>2-8</sub> алкенил, арил<sup>1</sup>, C<sub>1-8</sub> алкіл, необов'язково, заміщений одним до більшою кількістю замісників, що вибирають з галогену і C<sub>3-7</sub> циклоалкілу, і C<sub>1-6</sub> алкокси, необов'язково, заміщений одним до більшою кількістю замісників, що вибирають з фтору і C<sub>3-7</sub> циклоалкілу,

A є нерозгалуженим C<sub>3-5</sub> алкіленом, необов'язково, заміщеним до трьох C<sub>1-6</sub> алкільних груп,

D є O або S,

E є O, S, NH, N(C<sub>1-6</sub> алкіл) або CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>,

G є C<sub>1-14</sub> алкілом або C<sub>2-14</sub> алкенилом, кожний з яких, необов'язково, заміщений одним або більшою кількістю замісників, що вибирають з галогену, арилу, C<sub>1-4</sub> алкокси, циклоалкілу, гет і NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>,

R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup> кожна незалежно H або C<sub>1-6</sub> алкіл, або узяті разом з атомом азоту до якого вони приєднані утворюють 4-7-членне гетероциклічне кільце, що необов'язково містить інший гетерозамісник, що вибирають з NR<sup>7</sup>, O і S(O)<sub>p</sub>, і кожне 4-7-членне гетероциклічне кільце, необов'язково, заміщене до 3 замісників, що незалежно вибирають з C<sub>1-6</sub> алкілу і C<sub>1-6</sub> алкокси,

R<sup>7</sup> є H, C<sub>1-6</sub> алкілом, C<sub>2-6</sub> алкенилом, COR<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup> або SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, R<sup>8</sup> є C<sub>3-7</sub> циклоалкілом, C<sub>2-6</sub> алкенилом, арилом<sup>1</sup> або C<sub>1-6</sub> алкілом, необов'язково, заміщеним C<sub>3-7</sub> циклоалкілом або арилом<sup>1</sup>,

R<sup>9</sup> і R<sup>10</sup> кожна, незалежно, H, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>3-7</sub>

циклоалкіл або  $C_{1-7}$  алкіл, необов'язково, заміщений  $C_{3-7}$  циклоалкілом або арилом,

$R^{11}$  і  $R^{12}$  кожна, незалежно, H, арил,  $C_{2-8}$  алкеніл або  $C_{1-8}$  алкіл, де згадані  $C_{2-8}$  алкенільна і  $C_{1-4}$  алкільна групи, необов'язково, заміщені одним або більшою кількістю замісників, що незалежно вибирають з галогену,  $NO_2$ ,  $C_{1-6}$  алкілу,  $C_{2-6}$  алкенілу, циклоалкілу, OH,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{2-6}$  алкенілокси, фенолокси, бензилокси,  $NH_2$ , арилу і гет,

$p \in 0, 1$  або 2,

де "арил" означає феніл або нафтил, кожний з яких, необов'язково, заміщений до 3 замісників, що незалежно вибирають з  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково, заміщеного одним або більшою кількістю атомів галогену або  $C_{3-7}$  циклоалкільними групами,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{2-6}$  алкенілокси, OH, галогену,  $NO_2$ , фенолокси, бензилокси, фенілу і  $NH_2$ ,

"арил<sup>1</sup>" означає феніл, нафтил або бензил, кожний з яких, необов'язково, заміщений 1 або 2 замісниками, що незалежно вибирають з  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково, заміщеного одним або більшою кількістю атомів галогену або  $C_{3-7}$  циклоалкільними групами,  $C_{1-6}$  алкокси і галогену,

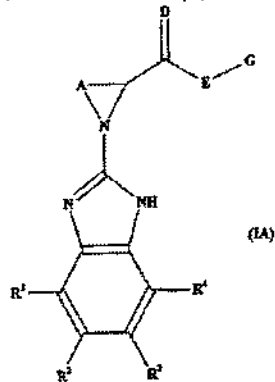
"циклоалкіл" є  $C_{3-8}$  циклоалкілом, необов'язково, заміщеним до 3 замісників, що незалежно вибирають з  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{2-6}$  алкенілокси, OH, галогену і  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково, заміщеного одним або більшою кількістю атомів галогену,

і "гет" означає 5-6-членний моноцикл, або 8-, 9- або 10-членний біциклічний гетероцикл, що містить від 1 до 3 гетероатомів, що незалежно вибирають з N, O і S, який, необов'язково, заміщений до 3 замісників, що незалежно вибирають з  $C_{1-6}$  алкілу, необов'язково, заміщеного одним або більшою кількістю атомів галогену або  $C_{3-7}$  циклоалкільними групами,  $C_{2-6}$  алкенілу,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{2-6}$  алкенілокси, OH, галогену,  $NO_2$ , фенолокси, бензилокси і  $NH_2$ ,

при умові, що сполука не є метил 1-(5-хлор-2-бензоксазол)пропіном

Серед вищезгаданих визначень, "галоген" означає фтор, хлор, бром або йод. Алкільна, алкокси, алкєленова і алкеніленова групи, якщо не вказано інше, можуть мати нерозгалужений або розгалужений ланцюг, коли кількість атомів вуглецю дозволяє

Повинно бути зрозуміло, що коли X є NH, при деяких умовах протон групи NH може бути рухливим і може належати іншому атому азоту бензімідазольного кільця, тобто, формула (IA) нижче



Треба розуміти, що всі такі сполуки формули

(IA) включені в межі сполук формули (I), якості їх таутомерів

Фармацевтичне прийнятні солі сполук формули (I) включають їх кислотні-адитивні і основні солі

Придатні кислотні-адитивні солі одержують з кислот, які утворюють нетоксичні солі і прикладами таких солей є гідрохлоридні, гідробромідні, гідройодидні, сульфатні, бісульфатні, нітратні, фосфатні, кислофосфатні, ацетатні, малеатні, фумаратні, лактатні, тартратні, цитратні, глюконатні, сукцинатні, сахаратні, бензоатні, метансульфонатні, етансульфонатні, бензолсульфонатні, п-толуолсульфонатні та памоатні солі

Придатні основні солі одержують з основ, які утворюють нетоксичні солі і прикладами таких солей є натрієві, калієві, алюмінієві, кальцієві, магнієві, цинкові солі, а також солі діетаноламіну

Для ознайомлення з придатними солями дивіться Berge et al, J Pharm Sci, 1977, 66, 1-19

Фармацевтичне прийнятні сольвати сполук формули (I) включають їх гідрати

Також серед сполук формули (I) слід відмітити їх поліморфні і радіомічені похідні, що також включені в межі цього винаходу

Сполуки формули (I) містять один або більшу кількість асиметричних атомів вуглецю і тому існують в двох або більшій кількості стереоізомерних форм. Представлений винахід включає індивідуальні стереоізомери сполук формули (I) і, де передбачено, їх індивідуальні таутомерні форми, разом з їх сумішами

Деякі сполуки формули (I) можуть існувати у вигляді геометричних ізомерів. Представлений винахід включає індивідуальні геометричні ізомери сполук формули (I) разом з їх сумішами

Розділення діастереомерів і геометричних ізомерів може бути здійснено з використанням загальноживаних методик, наприклад, фракційної кристалізацією, хроматографією або ВЕРХ суміші ізомерів сполуки формули (I) або її придатної солі або похідного. Індивідуальні енантіомери сполуки формули (I) можуть також бути одержані з відповідних оптично чистих проміжних сполук або шляхом розділення, такого як ВЕРХ відповідного рацемату, використовуючи придатні хіральні допоміжні агенти або шляхом фракційної кристалізації діастереомерних солей, одержаних реакцією відповідного рацемату з придатною оптично активною кислотою або основою, якщо потрібно

Деякі сполуки формули (I) можуть існувати у вигляді таутомерів. Повинно бути зрозуміло, що винахід включає всі індивідуальні таутомери сполук формули (I) разом з їх сумішами

Переважає X є O або NH

Переважає принаймні дві  $R^1, R^2, R^3, R^4$  є H

Переважає  $R^1$  є H, галогеном або  $CO_2(C_{1-6}$  алкіл)

Більш переважно  $R^1$  є H або  $CO_2CH_3$

Переважає  $R^2$  є H, галогеном,  $C_{3-7}$  циклоалкілом,  $C_{3-7}$  циклоалкілокси,  $C_{2-6}$  алкенілом,  $C_{1-6}$  алкілом, необов'язково, заміщеним одним або більшою кількістю замісників, що вибирають з галогену і  $C_{3-7}$  циклоалкілу, або  $C_{1-6}$  алкокси, необов'язково, заміщеним одним або більшою кількістю замісників, що вибирають з фтору і  $C_{3-7}$  циклоалкілу



Більш переважно  $R^2$  є H, галогеном,  $C_{16}$  алкілом, необов'язково, заміщеним одним або більшою кількістю замісників, що вибирають з галогену і  $C_{3-7}$  циклоалкілу, або  $C_{1-6}$  алкокси, необов'язково, заміщеним однією або більшою кількістю  $C_{3-7}$  циклоалкільних груп

Ще більш переважно  $R^2$  є H, галогеном, см алкілом, необов'язково, заміщеним одним або більшою кількістю атомів галогену, або  $C_{1-4}$  алкокси

Ще найбільш переважно  $R^2$  є H, F, I, Br, Cl,  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ ,  $CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $CF_3$ ,  $OCH_3$  або  $OCH(CH_3)_2$

Найбільш переважно  $R^2$  є H, F, Cl, Br, I або  $CF_3$

Переважно  $R^3$  є H, галогеном,  $C_{3-7}$  циклоалкілом,  $C_{3-7}$  циклоалкілокси,  $C_{2-6}$  алкенілом,  $C_{1-6}$  алкілом, необов'язково, заміщеним одним або більшою кількістю замісників, що вибирають з галогену і  $C_{3-7}$  циклоалкілу, або  $C_{1-6}$  алкокси, необов'язково, заміщеним одним або більшою кількістю замісників, що вибирають з фтору і  $C_{3-7}$  циклоалкілу

Більш переважно  $R^3$  є H, галогеном,  $C_{1-6}$  алкілом, необов'язково, заміщеним одним або більшою кількістю замісників, що вибирають з галогену і  $C_{3-7}$  циклоалкілу, або  $C_{1-6}$  алкокси, необов'язково, заміщеним одним або більшою кількістю  $C_{3-7}$  циклоалкільних груп

Ще більш переважно  $R^3$  є H, галогеном,  $C_{1-4}$  алкілом, необов'язково, заміщеним одним або більшою кількістю атомів галогену, або  $C_{1-4}$  алкокси

Ще найбільш переважно  $R^3$  є H, F, I, Br, Cl,  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ ,  $CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $CF_3$ ,  $OCH_3$  або  $OCH(CH_3)_2$

Найбільш переважно  $R^3$  є H, F, Cl, Br, I або  $CF_3$

Коли X є O або NH,  $R^2$  і  $R^3$  є, переважно, кожна незалежно H, галоген або  $CF_3$

Переважно  $R^4$  є H, галоген або  $C_{1-6}$  алкіл

Більш переважно  $R^4$  є H або  $CH_3$

Переважно A є нерозгалуженим  $C_{3-5}$  алкіленом, необов'язково, заміщеним  $C_{1-6}$  алкільною групою

Більш переважно A є нерозгалуженим  $C_{3-5}$  алкіленом

Найбільш переважно A є бутиленом, тобто,  $(CH_2)_4$

Переважно D є O

Переважно E є NH або  $N(C_{1-6} \text{ алкіл})$

Найбільш переважно E є NH

Переважно G є  $C_{1-14}$  алкілом або  $C_{2-14}$  алкенілом, кожний з яких є моно- або дизаміщеним замісником, що незалежно вибирають з гет, арипу, циклоалкілу або  $NR^5R^6$

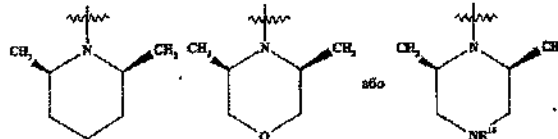
Більш переважно G є  $C_{2-4}$  алкілом або  $C_{2-4}$  алкенілом, кожний з яких є на кінці монозаміщеним  $NR^5R^6$

Ще більш переважно G є  $C_{2-4}$  алкілом або  $C_{2-4}$  алкенілом, кожний з яких є на кінці заміненим  $NR^5R^6$ , де  $R^5$  і  $R^6$  є, або кожна незалежно H або  $C_{1-6}$  алкіл, або узяті разом з атомом азоту до якого вони приєднані утворюють 5-7-членне кільце, що, необов'язково, містить інший гетерозамісник, що вибирають з  $NR^7$  або O, і кожне кільце, необов'язково, замінено до трьох замісників, що незалежно вибирають з  $C_{1-6}$  алкілу і  $C_{1-6}$  алкокси, і де  $R^7$  є H,  $C_{1-6}$  алкілом,  $COR^8$  або  $CONR^9R^{10}$

Ще найбільш переважно G є  $(CH_2)_mNR^5R^6$ , де m є 2, 3 або 4, і  $R^5$  і  $R^6$  або обидві H, або узяті разом з атомом азоту до якого вони приєднані утворюють 6-членне кільце, що необов'язково містить інший гетерозамісник в 4-позиції, відносно до атому азоту кільця безпосередньо приєднаного до  $(CH_2)_m$  замісника, кожний гетерозамісник вибирають з NH,  $NC(=O)CH_3$ ,  $NCH_3$ ,  $NCONHCH(CH_3)_2$  або O, і атоми кільця, що розташовані безпосередньо біля атому азоту до якого приєднаний  $(CH_2)_m$  замісник, замінено до 2  $CH_3$  замісників

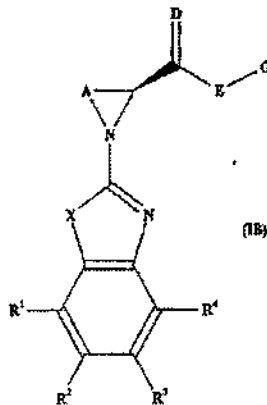
В подальшому більш переважно, G є  $(CH_2)_2NR^5R^6$ , де  $R^5$  і  $R^6$  обидві H, або узяті разом з атомом азоту до якого вони приєднані утворюють 6-членне кільце, що необов'язково містить інший гетерозамісник в 4-позиції, відносно до атому азоту кільця безпосередньо приєднаного до  $(CH_2)_m$  замісника, кожний гетерозамісник вибирають з NH,  $NC(=O)CH_3$ ,  $NCH_3$ ,  $NCONHCH(CH_3)_2$  або O, і атоми кільця, що розташовані безпосередньо біля атому азоту до якого приєднаний  $(CH_2)_2$  замісник, замінено до 2  $CH_3$  замісників

Найбільш переважно G є  $(CH_2)_2NR^5R^6$ , де  $NR^5R^6$  є піперидино, морфоліно, піперазіно,



де  $R^{13}$  є H,  $COCH_3$ ,  $CH_3$  або  $CONHCH(CH_3)_2$

Переважно сполуки мають стереохімію показану в формулі (IB) нижче



Переважною групою речовин є ті, що мають замісники X, A, D, E, G,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $R^4$  і мають об'єм визначений в Прикладах нижче, і стереохімію показану вище в формулі (IB)

Найбільш переважною групою речовин є сполуки нижче приведених Прикладів і їх солі і сольвати

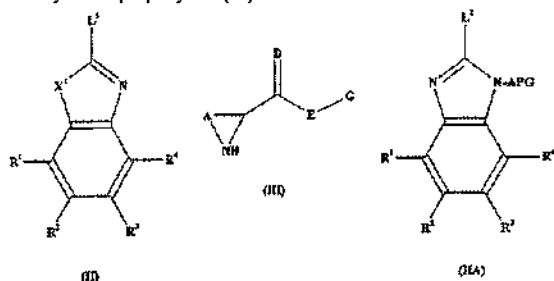
Особливо переважними речовинами є сполуки Прикладів 3, 10, 11, 12, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 27 і 31 і їх солі і сольвати

Сполуки формули (I) можуть бути одержані використовуючи ряд загальноновживаних методик, такі як способи представлені далі і їх придатні модифікації. Такі способи є наступним аспектом винаходу

Якщо нижче не вказано інше, замісники для сполук формули (I) визначені вище

Список 1

Всі сполуки формули (I) можуть бути одержані внаслідок реакції сполуки формули (II) (включаючи її регоізмери (IIA), де потрібно) нижче, де  $X^1$  є O, S, N( $C_{1-6}$  алкіл) або N(A3Г), де "A3Г" є аміно-захисною групою, яка може бути легко видалена з одержанням відповідної NH сполуки, і  $L^1$  є придатною групою, що відходить, такою як Cl, Br, I, SH,  $SCCH_3$ ,  $SO_2CH_3$ ,  $SO_2CF_3$ ,  $OSO_2CH_3$  або  $OSO_2CF_3$ , з сполукою формули (III) нижче



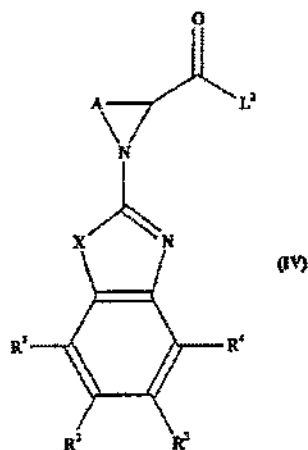
Придатні аміно-захисні групи добре відомі середньому хіміку і приведені в "Protecting Groups in Organic Synthesis" by TW Greene and PGM Wuts, John Wiley & Sons Inc, 1991, сюди включена в якості посилання. Переважно аміно-захисною групою є т-бутилоксикарбонільна ("Boc") група, яка легко може бути видалена або *in situ* внаслідок реакції між (II) і (III) вище, або в подальшому обробкою трифтороцтовою кислотою (ТФО), в придатному розчиннику, такому як дихлорметан.

Зазвичай реакцію проводять при нагріванні субстратів (II) (включаючи їх регоізмери (IIA), де потрібно) і (III) разом в придатному органічному розчиннику, такому як диметилацетамід, при температурі в інтервалі 25-200°C, переважно приблизно при 80°C, необов'язково, в присутності основи, такої як триетиламін або дізопропілетиламін, також, необов'язково, в присутності металу, такого як мідь.

Сполуки формули (II) (включаючи їх регоізмери (IIA), де потрібно) і (III) одержують загально-відомими методами, такими як ті що приведені в Приготуваннях нижче.

#### Спосіб 2

Сполуки формули (I), в яких  $X$  є O або S, D є O і E є O, S, NH або N( $C_{1-6}$  алкіл), можуть бути одержані внаслідок реакції сполуки формули (IV)



в якій  $X$  є O або S, і  $L^2$  є придатною групою, що відходить, такою як азид, мезилат, тозилат, OH, Cl, Br, I, та ін, включаючи де  $COL^2$  замісник є при-

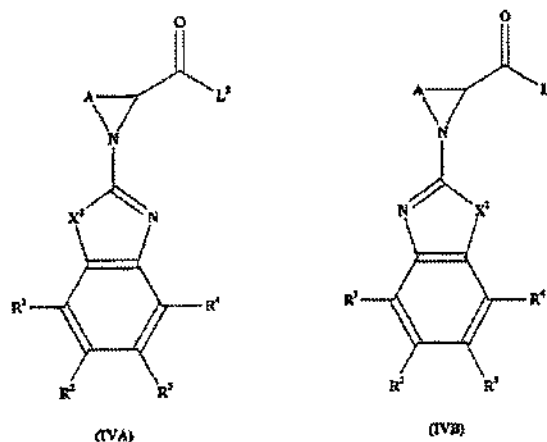
датним активованим естером, з сполукою формули G-E-H або її сіллю. Прикладами таких активованих естерів можуть бути похідні кислоти (IV,  $L^2$  є OH), наприклад, внаслідок реакції з реагентом гідроксибензотриазольного типу, таким як 1-гідроксибензотриазолом, і реагентом карбодіамідного типу, такого як 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіамід. Ці типи кислотактивуючих реагентів можуть бути використані окремо або в комбінації. Прикладами гідроксибензотриазол основних реагентів, які можуть бути використані самостійно є

бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфат і O-(1H-бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилпуронію тетрафторборат. Наступні приклади  $L^2$  включають замісники похідні реакції (IV,  $L^2$  є OH) з пентафторфенолом і N-гідроксисукцинімідом. Таким чином,  $L^2$  замісники можуть бути використані, якщо зробити з сполук формули (IV) змішані ангідриди і приклади включають сполуки, що є похідними реакції сполук формули (IV,  $L^2$  є OH) з реагентом, таким як ізобутилхлорформіат і хлоридом біс(2-оксо-3-оксазолідиніл)фосфонієвої кислоти. Додатково,  $L^2$  може бути імідазоліном, такі сполуки є похідними реакції сполук формули (IV,  $L^2$  є OH), з N,N'-карбонілдіімідазолом.

Реакцію сполук формули (IV) з сполуками G-E-H найкраще проводити в придатному розчиннику, необов'язково, в присутності основи, такої як N-метилморфолін.

Додатково, сполуки формули (I), в яких  $X$  є O або S, D є O і E є O, NH або N( $C_{1-6}$  алкіл), можуть бути одержані безпосереднім нагріванням разом сполук формули (IV) (включаючи їх таутмери, де потрібно), наприклад, де  $L^2$  є OH, з сполуками формули G-E-H, де E є O, NH або N( $C_{1-6}$  алкіл), необов'язково в присутності каталізатору, такого як придатна кислота і, необов'язково, в придатному розчиннику.

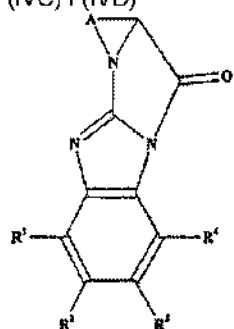
Додатково, в аналогічному синтезі, сполуки формули (I), де  $X$  є NH можуть бути одержані внаслідок реакції сполуки формули (IVA) або (IVB)



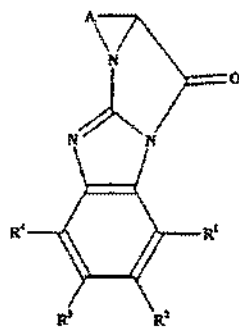
де  $X^2$  є N-A3Г, де значення A3Г є таким як визначено в Спосіб 1, вище.

Сполуки формули (IVA) і (IVB), де  $X^2$  є N-Boc і  $L^2$  є OH можуть в деяких випадках одержуватись, наприклад, в присутності деяких дегідратуючих систем, таких як гідроксибензотриазол/1-(3-диметиламіно)-3-етилкарбодіаміду гідрохлорид/N-

метилморфолін в придатному органічному розчиннику, такому як дихлорметан, з сполук формул (IVC) і (IVD)



(IVC)



(IVD)

які можуть бути стабільні і виділятися з реакційної суміші

Сполуки формули (IV) (включаючи їх таутимери, де потрібно) можуть бути одержані за стандартними методами, такими що приведені в Приготуваннях нижче, і їх придатних модифікацій

Сполуки формули G-E-H одержують з комерційних джерел або в іншому випадку використовуючи загальновідомі шляхи, такі що описані в Приготуваннях нижче

#### Спосіб 3

Сполуки формули (I), де E є  $CR^{11}R^{12}$  можуть бути одержані реакцією сполуки формули (IV) (включаючи її таутимери, де потрібно), як зазначено вище, з органометалічною сполукою  $M_nCR^{11}R^{12}G$ , де n є 1 або менше, в залежності від валентності металу M. M може одним металом або сумішшю металів, необов'язково, з іншими лігандами, такими як галоїди (наприклад, реагенти Грин'єра). Прикладом цього типу реакції є коли L<sup>2</sup> є галоїдом, M є CuLi і n є 0,5. Цей тип реакцій описаний в "Advanced Organic Chemistry" by J March, 3rd edition, Wiley Interscience секції 0-106 і 0-107 і посиланнях тут, включених сюди в якості посилання

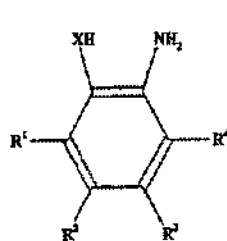
#### Спосіб 4

Сполуки формули (I), в яких D є S (включаючи їх таутимери, де потрібно) можуть бути одержані з відповідної сполуки формули (I), в якій D є O (включаючи її таутимери, де потрібно) внаслідок реакції з сірковмісним нуклеофілом, таким як вказано в "Advanced Organic Chemistry" by J March, Wiley-Interscience, 1985, розділ 6-11, і посиланнях тут, включених сюди в якості посилання

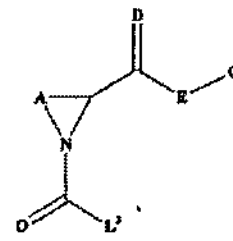
Придатним реагентом для здійснення такого перетворення є 2,4-біс(4-метоксифеніл)-1,3,2,4-дитіафосфетан-2,4-дисульфід (реагент Лавесона). Для ознайомлення з цим реагентом і реакцією дивіться публікацію Pederson, et al Bull Chim Soc Beiges 87, 223(1978)

#### Спосіб 5

Сполуки формули (I) одержують внаслідок реакції сполук формули (V) і (VI)



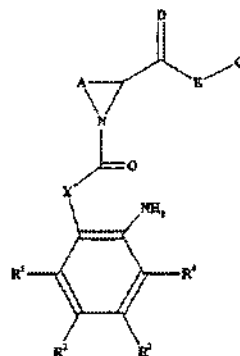
(V)



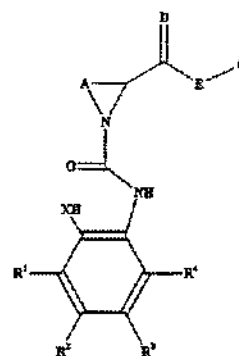
(VI)

в яких L<sup>3</sup> є придатною групою, що відходить, такою як Cl, Br або I. Реакцію краще проводити в присутності додаткової основи, такої як триетиламін і в придатному апротонному органічному розчиннику, такому як дихлорметан

Реакція в деяких випадках, тобто, при використанні специфічних замісників, розчинників, основ, умов реакції, та ін, приводить до одержання безпосередньо сполуки формули (I). В інших випадках одержання можна проводити по стадійно через одержання проміжних сполук формули (VII) або (VIII), або їх солей



(VII)



(VIII)

які можуть бути стабільні і виділятися з реакційної суміші

Сполуки формули (V) і (VI) одержують з комерційних джерел або використовуючи стандартні методи відомі в цій галузі або їх придатні модифікації

Деякі речовини винаходу можуть бути перетворені в інші речовини винаходу використовуючи загальновідомі методи перетворення функціональних груп

Повинно бути зрозуміло, що всі речовини винаходу одержують за методами добре відомими в цій галузі і методами приведеними тут в прикладах і їх придатних модифікаціях, використовуючи методи добре відомі в цій галузі. Спеціаліст хімік використовує ці навички і рішення відносно будь якої необхідної модифікації, наприклад при виборі реагентів, умов реакції, сумісності субстратів і реагентів з бажаними реакціями, порядок стадій реакції, захисту/зняття захисту, наступні реакції та ін

Повинно бути зрозуміло для спеціалісту в цій галузі, що чутливі групи можуть при необхідності бути захищені і потім з них може бути знятий захист під час синтезу речовин винаходу. Ці стадії можуть бути здійснені використовуючи загальновідомі методики, наприклад, як описано в "Protective Groups in Organic Synthesis" by TW Greene and PGM Wuts, John Wiley & Sons Inc, 1991

На деяких стадіях реакції приведених тут може відбуватись рацемізація деяких чутливих стереохімічних центрів, якщо такі присутні. Сполуки з бажаною стереохімією можуть бути одержані, наприклад, наступним розділенням використовуючи загальновідомі методи, такі як хіральна ВЕРХ, або замість цього виконуючи потрібні перетворення способом, що не приводить до рацемізації, наприклад, використовуючи хіральний допоміжний реагент.

Всі з вищезгаданих реакцій і приготувань нових вихідних сполук, що використовуються в попередніх методиках є загальноживаними і придатними реагентами і умовами реакцій для їх здійснення або підготовки, також як і методики виділення бажаних продуктів повинні бути добре відомі спеціалістам в цій галузі, з посиланням на літературні джерела, Приклади і Приготування.

Фармацевтичне прийняття силі сполуки формули (I) може бути легко одержана змішуванням розчинів сполуки формули (I) і бажаної кислоти або основи, в залежності від обставин. Силі може випадати у вигляді осаду з розчину і бути зібрана шляхом фільтрування або може бути виділена шляхом випарювання розчинника.

Здатність сполук формули (I) в якості FKBP-12 може бути визначена *in vitro* дослідженням подвійної колориметрії PPIази використовуючи методику, що подібна до опублікованих методів (наприклад, дивіться Kofron, J L, et al, Biochemistry, 1991, 30, 6127-6134, Zarnt, T, et al, Biochem J 1995, 305, 159-164, Holt, DA, et al, J Am Chem Soc, 1993, 115, 9925-9938). В цих методах, цис-транс ізомеризація гідрофобної амінокислоти-проліну зв'язаної в тетрапептидний субстрат (наприклад, фенілапанін-пролін зв'язаний в N-сукциніл-ala-ppe-pro-phe-п-нітроанлід [сукциніл-AFPF-pHA]) може бути визначена шляхом спостереження за відщепленням pHA від трансPro-вмісного пептиду під дією надлишку хімотрипсину.

Значення  $IC_{50}$  (концентрація сполуки формули (I), що дає 50% інгібування) визначали використовуючи наступну методику дослідження. Буфер для дослідження (2,175мл) (50мМ 4-(2-гідроксietил)-1-піперазинетансульфонової кислоти (ГЕПЕС), 100мМ NaCl, 1мМ дитіотрептолу (ДТТ), pH 8,0) доводили до температури 10°C в кюветі. До буферу для дослідження додавали і змішували 12,5мкл розчину представленої сполуки в ДМСО, 250мкл 60мг/мл розчину  $\alpha$ -хімотрипсину в 1мМ водному розчині хлорводневої кислоти і потім 50мкл розчину людського рекомбінантного FKBP-12 (4,5мкМ). Реакцію ініціювали додаванням 12,5мкл 20мМ розчину сукциніл-AFPF-pHA в ДМСО. Поглинання при 390нМ вимірювали протягом однієї хвилини через кожні 0,25 секунд. Результати корегували за рівнянням швидкості першого порядку із зміщенням і одержану константу швидкості корегували по відношенню до швидкості не каталізуємої ізомеризації субстрату. Константу швидкості визначали для різних концентрацій інгібітору (від 10 нМ до 100 мкМ) виражаючи як % інгібування контрольної константи швидкості.  $IC_{50}$  оцінювали використовуючи нелінійну сигмоїдальну криву побудовану за найменшими квадратами даних відповіді дози.

$K_{app}$  (уявна константа інгібування) визначали

для представлених сполук використовуючи методику дослідження описану вище. Буфер для дослідження (2,175мл) (50мМ ГЕПЕС, 100мМ NaCl, 1мМ ДТТ, pH 8,0) доводили до температури 10°C в кюветі. До буферу для дослідження додавали і змішували 12,5мкл розчину представленої сполуки в ДМСО, 250мкл 60мг/мл розчину  $\alpha$ -хімотрипсину в 1мМ водному розчині хлорводневої кислоти і потім 50мкл розчину людського рекомбінантного FKBP-12 (1,5мкМ). Реакцію ініціювали додаванням 12,5мкл розчину безводного розчину сукциніл-AFPF-pHA (кінцева концентрація 100мкМ) в 400мМ розчині LiCl в трифторетанолі. Поглинання при 390нМ вимірювали протягом 3 хвилин через кожні 0,5 секунд. Результати корегували за рівнянням швидкості першого порядку із зміщенням і початкову швидкість ( $sh$ ) розраховували з відношення концентрації цис (зв'язаної leu-pr)-сукциніл-AFPF-pHA при  $t_0$  і константи швидкості першого порядку при різних концентраціях інгібітору [I]. Данні у формі  $sh_{inh}/sh_{контроль}$   $sh$  [I] корегували з рівнянням для зворотного тісного зв'язування інгібування одержаного значення для  $K_{app}$  (дивіться Morrison, J F, et al, Comments Mol Cell Biophys, 1985, 2, 347-368). Цей аналіз використовували коли  $K_{app}$  наближався концентрації FKBP-12 в дослідженні (30 нМ). Аналіз Діксона (дивіться Dixon, M, Biochem J, 1953, 55, 170-171) використовували для генеруючого значення  $K_{app}$  для менш потенційних сполук.

Таж сама методика використовувалася до генерування  $K_{app}$  для FKBP52 з наступними модифікаціями сорока мікропітрами людського рекомбінантного FKBP52 (5,2мкМ) заміняли FKBP12 і 2,185мл буферу для дослідження використовуємого у дослідженні.

Активність сполук формули (I) у стимулюванні росту нейритів може бути визначена на експлантованих культурах спинних корінчиків ганглію ембріонів курчат. Спинні корінчики ганглію (СКГ) виділяли асептичне, згідно до методики Bray (дивіться "Culturing Nerve Cells", Ed G Banker і K Goslin, MIT Press, Cambridge, MA, 1991, p 119). Ганглії збирали в  $Ca^{2+}$ /Mg $^{2+}$ -вільний буфер Тірода (Tyrodes) на льоді до тих пір доки не збирали весь ганглії. Ганглії переносили до колагенвмісних 24-коміркових культурних платівок, що містять Нейробазальне середовище плікс В27 доповнення і інкубували при 37°C в атмосфері 5% CO $_2$ . Додавали представлені сполуки після дозволених для атаки ганглія 4 годин. Експлантати фіксували і забарвлювали Кумасі блакитним після 24 або 48 годин культивування. Для кожної обробки від 4 до 6 разів, ганглії аналізували і підраховували, оцінюючи ступень росту нейриту по відношенню до діаметру експлантату використовуємого в аналізі. Представлені сполуки досліджувалися з і без 10нг/мл фактору росту нерву (ФРН) і порівнювалися з ростом в присутності 10нг/мл фактору росту нерву.

Альтернативна система для вимірювання стимулюючої активності росту нейриту FKBP-12 PPIази інгібіторів є SH-SY-5Y нейробластомна модель описана Gold, E G, et al, in Exp Neurol, 1997, 147(2), 269-278. Клітини витримували в Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) доповненому 10%

ембріональної телячої сироватки (ETC), 50 U/мл пеніциліну, 50мкг/мл стрептоміцину при 37°C в атмосфері 7% CO<sub>2</sub>. Клітини поміщали 1x10<sup>6</sup> клітин на комірку і обробляли протягом 5 днів 400 нМ афідіколіну. Клітини промивали і обробляли ФРН 10 нг/мл ± різні концентрації сполуки протягом 7 днів до визначення сполук, що сприяють росту нейриту в присутності субоптимальних концентрацій ФРН (і/або у відсутності ФРН). Ріст нейриту визначали шляхом використання аналізу вимірювання довжини нейриту в 20 випадкових зразках.

Нейротрофічна активність представлених сполук може бути оцінена in vivo використовуючи модель пошкодженого сидничного нерву пацюка, як модель для регенерації периферійного нерву (дивіться Bridge, P.M., et al., *Experimental Neurology*, 1994, 127, 284-290, Medinaceli, L., et al., *Expl Neurology*, 1982, 77, 634-643, Gold, B.G., et al., *Restorative Neurology & Neuroscience*, 1994, 6, 287-298), 1-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридин (МФТП) і 6-гідроксидопамін моделі в різних видах, як модель для регенерації при хворобі Паркінсона (дивіться Mokry, J., *Physiol Res*, 1995, 44(3), 143-150) і пошкодження свода фімбрії, як модель для регенерування при хворобі Альцгеймера (дивіться Cassel, J.C., Duconseille, E., Jeltsch, H. & Will, B., *Prog Neurol*, 1997, 51, 663-716).

Речовини винаходу можуть призначатися самостійно, але зазвичай вони призначаються в суміші з придатними фармацевтичними ексципієнтами, розріджувачами або носіями, що вибирають в залежності від шляху призначення і стандартної фармацевтичної практики.

Наприклад, речовини винаходу можуть бути призначені орально або сублінгвально у формі таблеток, капсул, овул, еліксирів, розчинів або суспензій, які можуть містити смакові або забарвлюючі агенти, для миттєвого або контрольованого вивільнення.

Такі таблетки можуть містити ексципієнти, такі як мікрокристалічна целюлоза, лактоза, цитрат натрію, карбонат кальцію, дикальцію фосфат і гліцин, дезінтегратори, такі як крохмаль (переважно, кукурудзяний, картопляний або тапіоковий крохмаль), альгінову кислоту і деякі комплекси силікатів, і зв'язуючі агенти, такі як полівінілпіролідон, сахароза, желатин і акація. Додатково, можуть бути включені змащуючі агенти, такі як стеарат магнію, лаурилсульфат натрію і тальк.

Тверді композиції подібного типу можуть також бути використані в якості наповнювача желатинових капсул. Переважно, ексципієнти в цьому випадку включають лактозу або молочний цукор, також як і високомолекулярні поліетиленгіколі. Для водних суспензій і/або еліксирів, сполуки формули (I) можуть бути об'єднані з різноманітними підсолоджуючими або смаковими агентами, забарвлюючими речовинами або барвниками, з емульсуючими і/або суспендуючими агентами, і з розріджувачами, такими як вода, етанол, пропіленгліколь і гліцерин, і їх комбінації.

Речовини винаходу можуть також бути введені парентерально, наприклад, внутрішньовенно, внутрішньочеревинно, внутрішньовагінально, внутрішньошлунково, внутрішньогрудинно, внутрішньочерепне, внутрішньом'язово або підшкірно, або

вони можуть бути призначені використовуючи прилади для впливання, їх краще використовувати у формі стерильних водних розчинів, які можуть містити інші речовини, наприклад, достатню кількість солі або цукру, для одержання розчину ізотонічного з кров'ю. Якщо необхідно, водні розчини повинні бути придатне забуферені (переважно, з рН від 3 до 9). Одержання придатних парентеральних рецептур за стерильних умов є легко здійснено використовуючи стандартну фармацевтичну техніку, добре відому спеціалісту в цій галузі.

Для орального і парентерального призначення людям, рівень добової дози речовин винаходу буде знаходитися в інтервалі від 1мкг/кг до 25мг/кг (в одиничній або розподілених дозах).

Таким чином, таблетки або капсули речовин винаходу можуть містити від 0,05мг до 1,0г активної сполуки для призначення за один, або два, або більшу кількість разів, в залежності від обставин. Лікар, в будь-якому випадку, визначить потрібну дозу, яка буде найбільш придатною для кожного окремого пацієнта в залежності від його віку, ваги і відповіді на лікування. Вищеприведені дози є приблизними для середнього випадку. А як же, можуть мати місце окремі випадки, коли потрібні вищі або менші рівні доз і такі дози знаходяться в межах цього винаходу.

Речовин винаходу можуть також бути призначені інтраназально, або шляхом інгаляції, або зручно доставляємим форм інгаляційних сухих порошків або аерозольних спреїв з герметичних контейнерів або розпилювачів, в яких використовується придатний газ-носіє (пропелант), наприклад, дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторетан, гідрофторалкани, такі як 1,1,1,2-тетрафторетан (HFA 134A [торгівельна марка]) або 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан (HFA 227EA [торгівельна марка]), діоксид вуглецю або інші придатні гази. У випадку зріджених аерозолів, одинична доза може бути визначена за допомогою золотника, що вивільнює визначену кількість.

Герметичний контейнер або розпилювач може містити розчин або суспензію активної сполуки, наприклад, в якості розчинника використовують суміш етанолу і пропеланту, які можуть додатково містити змащуючий агент, наприклад, триолат сорбіту. Капсули і картриджі (одержані, наприклад, з желатину) для використання в інгаляторі або приладі для вдихання можуть бути одержані таким чином, що містять порошкоподібну суміш речовини винаходу і придатну порошкоподібну основу, таку як лактоза або крохмаль.

Аерозоль або сухі порошкоподібні рецептури є переважно упорядковані таким чином, що кожна виміряна доза або "пшик" містить від 20мкг до 20мг речовини винаходу для призначення пацієнту. Повна добова доза аерозолі повинна бути в інтервалі від 20мкг до 20мг, і може бути призначена однією дозою, або, що більш звичайно, у вигляді розділених доз, протягом дня.

Альтернативно, речовин винаходу можуть бути призначені у формі супозиторіїв або песарій, або вони можуть бути використані місцеве у формі лосьйону, розчину, крему, мазі або присипки. Сполуки формули (I) можуть також призначатися трансдермально шляхом використання пластиру

Вони можуть призначатися в око, зокрема, для лікування неврологічних захворювань очей

Для офтальмологічного використання, сполуки можуть бути переведені в рецептури, що є тонко-подрібненою суспензією в ізотонічному, рН урівноваженому, стерильному саліні, або, переважно, розчином в ізотонічному, рН урівноваженому, стерильному саліні, необов'язково, в комбінації з консервантами, такими як бензилпалконій хлорид. Альтернативно, вони можуть бути переведені в рецептури для притирання, такі як вазелін

Для призначення місцево через шкіру, сполуки формули (I) можуть бути переведені в рецептури, якими є придатні мазі, що містять активну сполуку суспендовану або розчинену в, наприклад, суміші одного або більшої кількості наступних агентів: мінеральне масло, рідкий вазелін, білий вазелін, пропіленгліколь, поліоксидетилен поліоксипропіленова сполука, емульсифікований віск і вода. Альтернативно, вони можуть бути переведені в рецептури, що є придатними лосьонами або кремами, суспендованими або розчиненими в, наприклад, суміші одного або більшої кількості наступних компонентів: мінеральне масло, моностеарат сорбіту, поліетиленгліколь, рідкий парафін, полісорбат 80, цетил естерифікований віск, цетеариловий спирт, 2-октилдодеканол, бензиловий спирт і вода

Речовини винаходу можуть також бути призначені разом з іншими нейротрофічними агентами, такими як фактор нейротрофічного росту (ФНР), нейрологічні похідні фактору росту, мозкові похідні фактору росту, мерехтливий нейротрофічний фактор і/або нейротрофін-3. Рівень дози нейротрофічного агенту буде залежати від нейротрофічної ефективності комбінації і шляху призначення

Повинно бути зрозуміло, що всі посилання тут на лікування включають безпосередньо лікування, пом'якшення і профілактичне лікування. Таким чином винахід в подальшому забезпечує -

(i) фармацевтичну композицію, що включає сполуку формули (I) або її фармацевтичне прийнятну сіль або її сольват, разом з фармацевтичним прийнятним ексципієнтом, розріджувачем або носієм і, необов'язково, також містить інший нейротрофічний агент,

(ii) сполука формули (I), або її фармацевтичне прийнятна сіль, сольват або композиція, для використання в якості медикаменту,

(iii) використання сполуки формули (I), без застережень, або її фармацевтичне прийнятної солі, сольвату або композиції, для виготовлення медикаменту для лікування нейрональної дегенерації,

(iv) використання сполуки формули (I), без застережень, або її фармацевтичне прийнятної солі, сольвату або композиції, для виготовлення медикаменту для стимулювання нейрональної регенерації і росту,

(v) використання сполуки формули (I), без застережень, або її фармацевтичне прийнятної солі, сольвату або композиції, для виготовлення медикаменту для лікування неврологічного захворювання або розладу, такого як нейродегенеративне захворювання, (vi) використання як в (v), де неврологічне захворювання або розлад вибирають з групи, що містить сенільну деменцію (хвороба

Альцгеймера) і інші деменції, аміотрофічний латеральний склероз і інші форми моторних нейронних захворювань, хвороба Паркінсона, хвороба Хантінгтона, неврологічний дефіцит викликаний ударом, всі форми дегенеративних захворювань, що впливають на центральну або периферійну нервову систему (наприклад, атрофія мозочку, синдроми прогресуючих атаксій), всі форми м'язової дистрофії, прогресуюча м'язова атрофія, прогресуюча бульбозарна м'язова атрофія, фізичні або травматичні розлади центральної або периферійної нервової системи (наприклад, спинного мозку), грижа, синдроми розриву або випадіння міжхребетного диска, цервікальні спонділози, захворювання викликані сплетінням нервів, синдром виходу грудного хребця, всі форми периферійної нейропатії (діабетичної і недиабетичної), тригемінальна невралгія, язиковоткова невралгія, параліч Белла, всі форми аутоімунновикликаних захворювань, що приводять до розладів центральної і периферійної нервової системи (наприклад, розсіяний склероз, тяжка псевдопаралітична міастенія, синдром Жиліана-Баррі), захворювання нервової системи викликані СНІДом, дапсонові тики, бульбозарні і ретробульбарні захворювання оптичного нерву (наприклад, ретінопатія і ретробульбарні неврити), захворювання слуху, такі як дзвін у вухах і пріонні захворювання,

(vii) використання як в (vi), де неврологічним захворюванням або розладом є сенільна деменція (хвороба Альцгеймера) і інші деменції, аміотрофічний латеральний склероз і інші форми моторних нейронних захворювань, хвороба Паркінсона, хвороба Хантінгтона, неврологічний дефіцит викликаний ударом, фізичні або травматичні розлади центральної або периферійної нервової системи (наприклад, спинного мозку), периферійна нейропатія (або діабетична, або недиабетична), розсіяний склероз або захворювання слуху, такий як дзвін у вухах,

(viii) спосіб лікування людини, що страждає на нейрональну дегенерацію, який полягає у призначенні згаданий людині ефективної кількості сполуки формули (I), без застережень, або її фармацевтичне прийнятної солі, сольвату або композиції,

(ix) спосіб лікування людини, шляхом стимулювання нейрональної регенерації і росту, який полягає у призначенні згаданий людині ефективної кількості сполуки формули (I), без застережень, або її фармацевтичне прийнятної солі, сольвату або композиції,

(x) спосіб лікування людини, що страждає на неврологічне захворювання або розлад, таке як нейродегенеративне захворювання, який полягає у призначенні згаданий людині ефективної кількості сполуки формули (I), без застережень, або її фармацевтичне прийнятної солі, сольвату або композиції,

(xi) спосіб як в (x), де неврологічне захворювання або розлад вибирають з групи, що містить сенільну деменцію (хвороба Альцгеймера) і інші деменції, аміотрофічний латеральний склероз і інші форми моторних нейронних захворювань, хвороба Паркінсона, хвороба Хантінгтона, неврологічний дефіцит викликаний ударом, всі форми дегенеративних захворювань, що впливають на

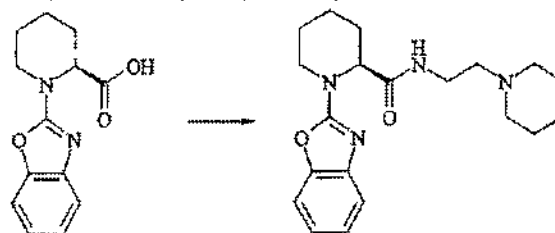
центрально або периферійну нервову систему (наприклад, атрофія мозочку, синдроми прогресуючих атаксій), всі форми м'язової дистрофії, прогресуюча м'язова атрофія, прогресуюча бульбюлярна м'язова атрофія, фізичні або травматичні розлади центральної або периферійної нервової системи (наприклад, спинного мозку), грижа, синдроми розриву або випадіння міжхребетного диску, цервікальні спонділози, захворювання викликані сплетінням нервів, синдром виходу грудного хребця, всі форми периферійної нейропатії (діабетичної і недіабетичної), тригемінальна невралгія, язикоглоткова невралгія, параліч Белла, всі форми аутоімунновикликаних захворювань, що приводять до розладів центральної і периферійної нервової системи (наприклад, розсіяний склероз, тяжка псевдопаралітична міастенія, синдром Жиліана-Баррі), захворювання нервової системи викликані СНІДом, дапсонові тики, бульбюлярні і ретробульбарні захворювання оптичного нерву (наприклад, ретинопатія і ретробульбарні неврити), захворювання слуху, такі як дзвін у вухах і пріонові захворювання,

(хii) спосіб як в (xi), де нейрологічним захворюванням або розладом є сенільна деменція (хвороба Альцгеймера) і інші деменції, аміотрофічний латеральний склероз і інші форми моторних нейронних захворювань, хвороба Паркінсона, хвороба Хантінгтона, неврологічний дефіцит викликаний ударом, фізичні або травматичні розлади центральної або периферійної нервової системи (наприклад, спинного мозку), периферійна нейропатія (або діабетична, або недіабетична), розсіяний склероз або захворювання слуху, такий як дзвін у вухах

Наступні Приклади ілюструють одержання сполук формули (I). Повинно бути зрозуміло що якщо сполука Прикладу 1 або Приготування є бензімідазолом, валентні таутомери також описані. В наступних Прикладах і Приготуваннях, термін кімнатна температура означає температуру 20-25°C. Термін флеш-хроматографія означає колоночну хроматографію на силікагелі (кізельгель 60, 230-400 меш). Точку плавлення не коректували. Спектри <sup>1</sup>H ядерного магнітного резонансу (ЯМР) знімали використовуючи спектрометри Bruker AC300, Varian Unity Inova-300 або Varian Unity Inova-400 і у всіх випадках спектри відповідали пропонуємім структурам. Характеристичні хімічні зсуви виражали в мільйонних частках відносно тетраметилсилану, використовуючи для позначення сигналів загальноприйняті позначення наприклад, с, синглет, д, дублет, т, триплет, к, квартет, м, мультиплет, ш, широкий. Масспектри знімали використовуючи масспектрометр Finnigan Mat TSQ 7000 або Fisons Instruments Trio 1000. Значення низько роздільної масспектроскопії розрахованих і спостережуваних іонів приводили відносно до ізотопної композиції з найменшою масою. Термін гексан стосується суміші гексану з ткип. 65-70°C. Термін ефір стосується діетилового етеру. Термін оцтова кислота стосується льодяної оцтової кислоти. Кут обернення площини поляризації вимірювали при 25°C. Назви сполук були згенеровані за допомогою номенклатурної програми IUPAC.

Приклад 1 (2S)-1-(1,3-Бензоксазол-2-іл)-N<sup>2</sup>-

піперидиноетил)-піперидинкарбоксамід



N-Метилморфолін (0,085мл) додавали до розчину

(2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбонової кислоти (95,5мг) [дивіться Приготування 3], гідроксибензотриазол пдрату (89,0мг), 2-піперидиноетиламіну (50мг) [дивіться J Chem Soc, (1935), 1421-1426] і 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодімід гідрохлориду (140мг) в дихлорметані (20мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, після чого суміш розводили водою і органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом магнію і розчинник видаляли при пониженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості розчинника градієнт 4:1 0, змінювали до 0,95:5, за об'ємом, гексан етилацетат 0,88 водний розчин аміаку, одержуючи (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-N<sup>2</sup>-піперидиноетил)-піперидинкарбоксамід (109мг) у вигляді білої твердої речовини.

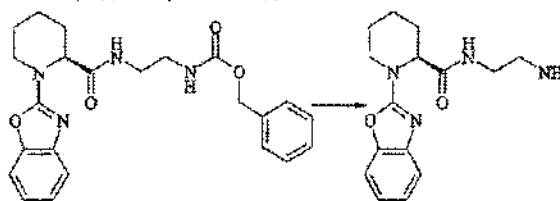
<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40 (1H, д), 7,25 (1H, д), 7,20 (1H, т), 7,00 (1H, т), 6,95 (1H, шс), 4,95 (1H, шс), 4,25 (1H, д), 3,45 (1H, м), 3,30 (2H, м), 2,40 (3H, м), 2,25 (4H, шс), 1,80-1,60 (5H, м), 1,30 (6H, м).

МС 357 (MH<sup>+</sup>)

Елементний аналіз. Знайдено С, 61,65, Н, 7,47, N, 13,64, C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 1,75H<sub>2</sub>O 0,05CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> потрібно С, 61,36, Н, 8,13, N, 14,30%.

Приклад 2

(2S)-N<sup>2</sup>-(2-Аміноетил)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксамід



Бензил N-[2-[(2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидиніл]карбоніламіно]етил]карбамат (480,6мг) [дивіться Приготування 4] розчиняли в метанолі (20мл) і додавали 10% паладій на вугіллі (48мг). Реакційну суміш підрували при 4 атмосферах (60 psi) при кімнатній температурі протягом 3 годин, після чого суміш фільтрували і розчинник видаляли при пониженому тиску. Продукт азеотропували з дихлорметаном, одержуючи (2S)-N<sup>2</sup>-(2-аміноетил)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксамід (296мг) у вигляді безбарвної рідини.

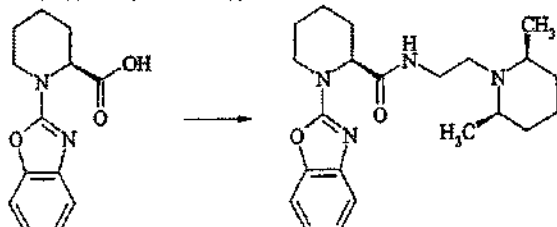
<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40 (1H, д), 7,25 (1H, д), 7,20 (1H, т), 7,05 (1H, т), 6,75 (1H, шс), 4,90 (1H, с), 4,25 (1H, д), 3,40-3,20 (3H, м), 2,80 (2H, т), 2,40 (1H, д), 1,80-1,60 (3H, м), 1,60-1,40 (4H, м).

МС 289 (MH<sup>+</sup>)

Елементний аналіз Знайдено С, 57,13, Н, 6,69, N, 16,27,  $C_{15}H_{20}N_4O_2$  0,5  $CH_2Cl_2$  потрібно С, 57,05, Н, 6,28, N, 16,83%

Приклад 3

(2S)-1-(1,3-Бензоксазол-1-іл)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]етил-2-піперидинкарбоксамід



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібною описаній в Прикладі 1 з (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбонової кислоти [дивіться Приготування 3] і 2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]етиламіну [J Med Chem, 27, 5, (1984), 684-691] Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості розчинника систему 93/7/1, за об'ємом, дихлорметан метанол 0,88 водний розчин аміаку, одержуючи (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-диметил-1-

піперидиніл]-етил-2-піперидинкарбоксамід у вигляді безбарвної гумоподібної речовини

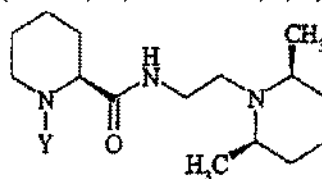
<sup>1</sup>H-ЯМР ( $CDCl_3$ ) δ 7,40 (1H, д), 7,25 (1H, д), 7,20 (1H, т), 7,05 (1H, т), 6,65 (1H, шс), 5,00 (1H, с), 4,30 (1H, д), 3,40-3,20 (3H, м), 2,80 (2H, м), 2,40 (3H, м), 1,80-1,60 (6H, м), 1,50 (2H, м), 1,40-1,10 (9H, м)

МС 385 ( $MH^+$ )

Елементний аналіз Знайдено С, 67,63, Н, 8,40, N, 14,38,  $C_{22}H_{32}N_4O_2$  0,1  $CH_2Cl_2$  потрібно С, 67,54, Н, 8,26, N, 14,26%

Приклади 4-7

Сполуки наступних згрупованих прикладів (Таблиця 1) загальної формули



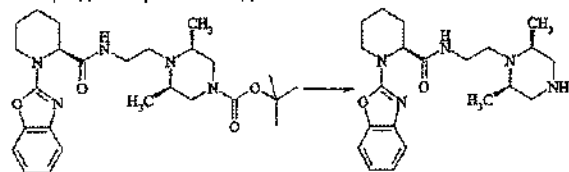
одержували за методикою подібною описаній вище в Прикладі 1 з 2-[(цис)-2,6-диметил-1(2H)-піперидиніл]етиламіну [J Med Chem, 27, 5, (1984), 684-691] і відповідної карбонової кислоти

Таблиця 1

Приклад №	Вихідний матеріал Приг. №	Y	Аналітичні дані
4	18		<sup>1</sup> H-ЯМР ( $CDCl_3$ ) δ 7,15 (2H, м), 6,85 (1H, д), 6,80 (1H, шс), 4,95 (1H, с), 4,25 (1H, д), 3,35 (2H, м), 3,20 (1H, т), 2,80 (2H, м), 2,50-2,40 (3H, м), 2,40 (3H, с), 1,80-1,60 (6H, м), 1,50 (2H, т), 1,40-1,10 (9H, м) Точна маса визначена маса, 399,2762 ( $MH^+$ ), $C_{22}H_{29}N_4O_2$ потрібно 399,2760 ( $MH^+$ ) Обертання $[\alpha]_D = -48,0^\circ$ (с = 0,1 метанол)
5	29		<sup>1</sup> H-ЯМР ( $CDCl_3$ ) δ 7,30 (1H, д), 7,15 (1H, д), 7,00 (1H, м), 6,80 (1H, шс), 4,95 (1H, с), 4,25 (1H, д), 3,40-3,20 (3H, м), 2,80 (2H, шс), 2,50 (2H, шс), 2,40 (1H, д), 1,80-1,00 (17H, м) Точна маса Знайдено 419,2215 ( $MH^+$ ) $C_{22}H_{23}N_4O_2Cl$ потрібно 419,2214 ( $MH^+$ )
6	31		<sup>1</sup> H-ЯМР ( $CDCl_3$ ) δ 7,60 (1H, с), 7,35 (1H, д), 7,30 (1H, д), 4,95 (1H, с), 4,30 (1H, д), 3,40 (3H, м), 2,80-2,45 (4H, м), 2,40 (1H, д), 1,80-1,10 (17H, м) Точна маса Знайдено 453,2448 ( $MH^+$ ) $C_{23}H_{25}N_4O_2F_3$ потрібно 453,2477 ( $MH^+$ )
7	42		<sup>1</sup> H-ЯМР ( $CDCl_3$ ) δ 7,25 (1H, м), 7,05 (1H, с), 6,95 (1H, м), 6,65 (1H, шс), 4,95 (1H, с), 4,25 (1H, д), 3,40-3,20 (3H, м), 2,75 (2H, т), 2,55 (2H, д), 2,40 (3H, м), 1,85 (1H, м), 1,80-1,20 (11H, м), 1,15 (6H, м), 0,90 (6H, д) МС. 441 ( $MH^+$ ) Обертання $[\alpha]_D = -95,02^\circ$ (с = 0,1 метанол)



Приклад 8  
(1S)-1-(1,3-Бензоксазол-2-іл)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперазиніл]-етил-2-піперидинкарбоксамід



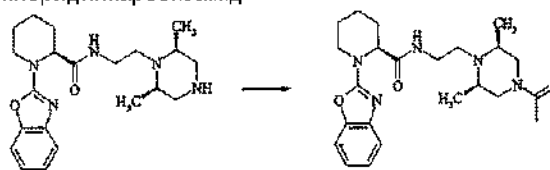
Трифтороцтову кислоту (10мл) додавали до розчину трет-бутил (цис)-4-[2-[(2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидиніл]карбоніламіно]етил]-3,5-диметил-1-піперазинкарбоксилату (0,95г) [дивиться Приготування 8] в дихлорметані (10мл) при 0°C Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин, після чого розчинник видаляли при пониженому тиску і залишок розділяли між насиченим розчином карбонату калію і етилацетатом Органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом магнію і розчинник видаляли при пониженому тиску Продукт азеотропували декілька разів з дихлорметаном, одержуючи (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперазиніл]етил-2-піперидинкарбоксамід (0,65г) у вигляді білої піни

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40 (1H, м), 7,25 (1H, м), 7,20 (1H, м), 7,00 (1H, м), 6,60 (1H, шс), 4,95 (1H, с), 4,30 (1H, д), 3,40-3,20 (3H, м), 2,80 (4H, м), 2,50-2,30 (5H, м), 1,80-1,60 (6H, м), 1,00 (6H, м)

Елементний аналіз Знайдено С, 62,08, Н, 8,04, N, 16,98, C<sub>21</sub>N<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 0,5H<sub>2</sub>O 0,2CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> потрібно С, 61,88, Н, 7,94, N, 17,02%

Обертання [α]<sub>D</sub> = -78,0° (с = 0,1 метанол) МС 387 (МН<sup>+</sup>)

Приклад 9  
(2S)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-Ацетил-2,6-диметил-1-піперазиніл]етил-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксамід



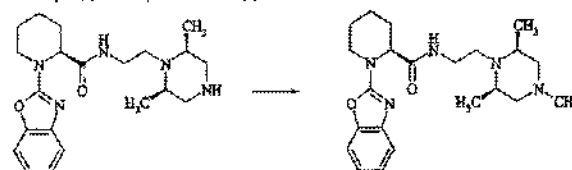
Ацетилхлорид (0,018мл) додавали до розчину (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперазиніл]етил-2-піперидинкарбоксаміду (0,1г) [дивиться Приклад 8] і карбонату калію (36мг) в ацетонітрилі (2мл) Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, після чого розчинник видаляли при пониженому тиску і залишок розділяли між етилацетатом і водою Органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом магнію і розчинник видаляли при пониженому тиску Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту градієнт розчинників 97 3,5 0,5, змінювали до 97 3 1, за об'ємом, дихлорметан метанол 0,88 водний розчин аміаку (93 7 1), одержуючи (2S)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-4-ацетил-2,6-диметил-1-піперазиніл]етил-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-

піперидинкарбоксамід (91,6мг) у вигляді білої піни  
<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40 (1H, д), 7,25 (1H, д), 7,20 (1H, т), 7,00 (1H, т), 6,60 (1H, м), 4,95 (1H, с), 4,30-4,15 (2H, м), 3,40-3,15 (4H, м), 2,75 (3H, м), 2,50 (3H, м), 2,30 (1H, к), 2,00 (3H, с), 1,80-1,60 (5H, м), 1,10 (6H, м)

Елементний аналіз Знайдено С, 62,64, Н, 7,79, N, 15,73, C<sub>23</sub>N<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 0,4 H<sub>2</sub>O 0,4CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> потрібно С, 62,43, Н, -7,59, N, 15,69%

Обертання [α]<sub>D</sub> = -67,0° (с = 0,1 метанол) МС 428 (МН<sup>+</sup>)

Приклад 10  
(2S)-1-(1,3-Бензоксазол-2-іл)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,4,6-триметил-1-піперазиніл]етил-2-піперидинкарбоксамід



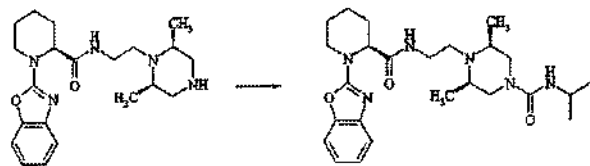
Розчин (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперазиніл]етил-2-піперидинкарбоксаміду (108мг) [дивиться Приклад 8] і 37% водний розчин формальдегіду (0,21мл) в ацетонітрилі (3мл) додавали до ціаноборгідриду натрію (86,5мг), і потім додавали льодяну оцтову кислоту (0,1мл) Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин, після чого додавали льодяну оцтову кислоту (0,1мл) і суміш перемішували протягом наступних 30 хвилин До суміші додавали діетиловий етер і органічний шар промивали декілька разів 2N водним розчином гідроксиду натрію Органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом магнію і розчинник видаляли при пониженому тиску Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту градієнт розчинників 97 3,5 0,5, змінювали до 97 3 1, за об'ємом, дихлорметан метанол 0,88 водний розчин аміаку, одержуючи (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,4,6-триметил-1-піперазиніл]етил-2-піперидинкарбоксамід (53,1мг) у вигляді білої твердої речовини

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40 (1H, д), 7,25 (1H, д), 7,20 (1H, т), 7,00 (1H, т), 6,65 (1H, шс), 4,95 (1H, с), 4,35 (1H, д), 3,40-3,20 (3H, м), 2,80 (2H, т), 2,80 (4H, м), 2,40 (1H, д), 2,10 (3H, с), 1,80-1,60 (7H, м), 1,05 (6H, м)

Елементний аналіз Знайдено С, 65,17, Н, 8,33, N, 17,28, C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 0,3 H<sub>2</sub>O потрібно С, 65,25, Н, 8,36, N, 17,29%

Обертання [α]<sub>D</sub> = -73,0° (с = 0,1 метанол) МС 400 (МН<sup>+</sup>)

Приклад 11  
(цис)-4-[2-[(2S)-1-(1,3-Бензоксазол-2-іл)-2-піперидиніл]карбоніламіно]етил]-N<sup>1</sup>-ізопропіл-3,5-диметил-1-піперазинкарбоксамід



Ізопропілізоціанат (0,029мл) додавали до розчину (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперазиніл]етил-2-піперидинкарбоксаміду (105мг) [дивиться Приклад 8] і карбонату капію (37,5мг) в ацетонітрилі (3мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин, після чого розчинник видаляли при пониженому тиску і залишок розділяли між етилацетатом і водою. Органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом магнію і розчинник видаляли при пониженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту градієнт розчинників 94,6:5,6:0,8 змінювали до 93:7:1, за об'ємом, дихлорметан-метанол 0,88 водний розчин аміаку, одержуючи (цис)-4-[2-[(2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидиніл]карбоніламіно]етил-N<sup>1</sup>-ізопропіл-3,5-диметил-1-піперазинкарбоксамід (72,8мг) у вигляді білої твердої речовини.

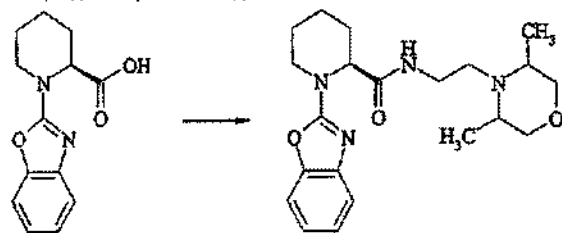
<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,35 (1H, д), 7,25 (1H, д), 7,15 (1H, т), 7,00 (1H, т), 4,90 (1H, с), 4,25 (1H, д), 3,90 (1H, м), 3,70-3,10 (6H, м), 2,90-2,30 (6H, м), 1,80-1,50 (5H, м), 1,10 (12H, м).

Елементний аналіз Знайдено С, 59,28, Н, 8,26, N, 15,99, C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> 0,75 H<sub>2</sub>O 0,35 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> потрібно С, 59,25, Н, 7,89, N, 16,35%.

Обертання [α]<sub>D</sub> = -38,0° (с = 0,1 метанол).

МС 471 (M<sup>+</sup>).

Приклад 12 (2S)-1-(1,3-Бензоксазол-2-іл)-N<sup>2</sup>-[2-(3,5-диметилморфоліно)етил]-2-піперидинкарбоксамід



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібною описаній в Прикладі 1 з (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбонової кислоти [дивиться Приготування 3] і 2-(3,5-диметилморфоліно)етиламіну [дивиться Приготування 12]. Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту градієнт розчинників 100:0, змінювали до 95:5, за об'ємом, дихлорметан-метанол, одержуючи (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-N<sup>2</sup>-[2-(3,5-диметилморфоліно)етил]-2-піперидинкарбоксамід у вигляді твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40 (1H, д), 7,30 (1H, д), 7,20 (1H, т), 7,05 (1H, т), 6,80 (1H, шс), 5,00 (1H, о), 4,30 (1H, д), 3,40-3,00 (6H, м), 2,80 (3H, м), 2,50 (2H, м), 1,80-1,60 (6H, м), 0,95-0,90 (6H, м).

Елементний аналіз Знайдено С, 57,43, Н,

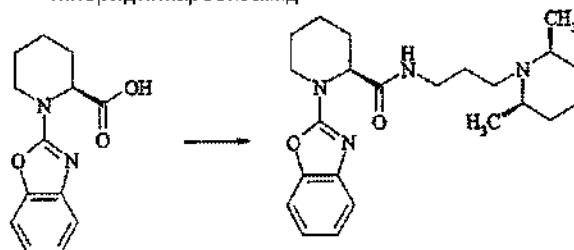
6,90, N, 12,17, C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 2,25H<sub>2</sub>O 0,2CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> потрібно С, 57,35, Н, 7,92, N, 12,62%.

Обертання [α]<sub>D</sub> = -58,0° (с = 0,1 метанол).

МС 387 (M<sup>+</sup>).

Приклад 13

(2S)-N<sup>2</sup>-3-[(цис)-2,6-Диметил-1-піперидиніл]пропіл-1-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксамід



(2S)-1-(1,3-Бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоновою кислотою (270мг) [дивиться Приготування 3] і 3-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]пропіламіном (180мг) [J Am Chem Soc (1971), 71, 3839 і посилання міститься далі] розчиняли в дихлорметані (20мл). До реакційної суміші додавали

1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлорид (290мг) і каталітичну кількість 4-диметиламінопіридину. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, після чого розчинник видаляли при пониженому тиску і залишок розділяли між етилацетатом і водою. Органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом натрію і розчинник видаляли при пониженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості розчинника систему 20:1, за об'ємом, дихлорметан-метанол, одержуючи (2S)-N<sup>2</sup>-3-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]пропіл-1-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксамід (37мг) у вигляді твердої речовини.

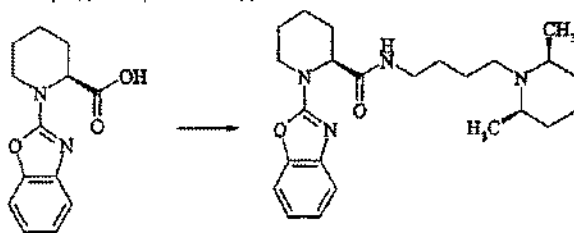
<sup>1</sup>H-ЯМР (COCl<sub>2</sub>) δ 7,28 (1H, м), 7,22 (1H, м), 7,10 (1H, м), 7,00 (1H, м), 4,90 (1H, шс), 4,22 (1H, д), 3,40-3,15 (3H, м), 2,70 (2H, т), 2,40 (1H, д), 2,30 (2H, шс), 1,80-1,30 (10H, м), 1,30-1,05 (4H, м), 0,97 (6H, д).

МС 399 (M<sup>+</sup>).

R<sub>f</sub> 0,35 (5:1, за об'ємом, дихлорметан-метанол).

Приклад 14

(2S)-1-(1,3-Бензоксазол-2-іл)-N<sup>2</sup>-4-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]бутил-1-піперидинкарбоксамід



Вказану в заголовку сполуку одержували і очищали за методикою подібною описаній в Прикладі 13 з (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбонової кислоти [дивиться Приготування 3] і 4-[(цис)-2,6-диметил-1-

піперидиніл]бутиламіну [J Med Chem (1984), 27,684-689], одержуючи (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-N<sup>2</sup>-4-[(цис)-2,6-диметил-1(2H)піперидиніл]бутил-2-піперидинкарбоксамід у вигляді твердої речовини

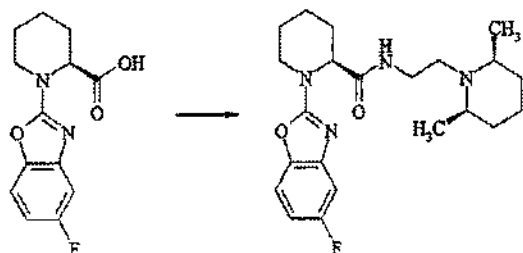
<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,32 (1H, м), 7,25 (1H, м), 7,15 (1H, м), 7,05 (1H, м), 6,60 (1H, шс), 4,20 (1H, д), 3,30 (1H, м), 3,20 (2H, м), 2,75 (2H, м), 2,50-2,30 (3H, м), 1,90-1,50 (8H, м), 1,50-1,20 (8H, м), 1,00 (6H, т)

МС 413(MH<sup>+</sup>)

R<sub>f</sub> 0,1 (10 10,05, за об'ємом, дихлорметан метанол 0,88 водний розчин аміаку)

Приклад 15

(2S)-N<sup>2</sup>-[(цис)-2,6-Диметил-1-піперидиніл]етил-1-(5-фтор-1,3-бензоксазол-1-іл)-2-піперидинкарбоксамід



Вказану в заголовку сполуку одержували і очищали за методикою подібною описаній в Прикладі 13 з (2S)-1-(5-фтор-1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбонової кислоти [дивиться Приготування 20] і 2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]етиламіну [J Med Chem, 27, 5, (1984), 684-691], одержуючи (2S)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]етил-1-(5-фтор-1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксамід у вигляді твердої речовини

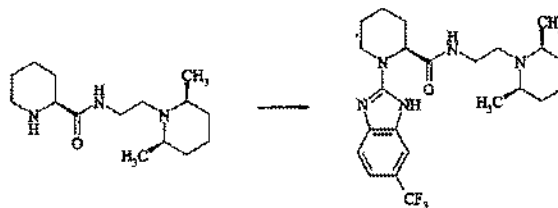
<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,11 (1H, м), 7,00 (1H, м), 6,80 (1H, шс), 6,70 (1H, м), 4,88 (1H, шс), 4,20 (1H, д), 3,40-3,10 (3H, м), 2,70 (2H, т), 2,50-2,30 (3H, м), 1,80-1,35 (8H, м), 1,35-1,10(3H, м), 1,05 (6H, т)

МС 403 (MH<sup>+</sup>)

R<sub>f</sub> 0,4 (10 0,5 0,5, за об'ємом, дихлорметан метанол 0,88 водний розчин аміаку)

Приклад 16

(2S)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-Диметил-1-піперидиніл]етил-1-[6-(трифторметил)-1H-1,3-бензімідазол-2-іл]-2-піперидинкарбоксамід



Диметилацетамід (0,5мл) додавали до суміші (2S)-N-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]етил-2-піперидинкарбоксаміду (134мг) [дивиться Приготування 15] і третбутил 2-хлор-5-(трифторметил)-1H-1,3-бензімідазол-1-карбоксилату (463мг) [дивиться Приготування 16] Реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом 12 годин, після чого суміш концентрували до меншого об'єму, додавали ксилен (50мл) і всі розчинники видаляли при пониженому тиску Залишок розділяли між насиченим розчином бікарбонату натрію і етилацетатом, органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом магнію і розчинник видаляли при пониженому тиску Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силкагелі використовуючи в якості елюенту градієнт розчинників 100 0, змінювали до 98 2, за об'ємом, етилацетат діетиламін, з 0,5% приростом, одержуючи (2S)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]етил-1-[6-(трифторметил)-1H-1,3-бензімідазол-2-іл]-2-піперидинкарбоксамід (55мг) у вигляді білої твердої речовини

<sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>4</sub>-MeOH) δ 7,50 (1H, с), 7,30 (2H, к), 4,90 (1H, д), 3,90 (1H, д), 3,50-3,40 (2H, м), 2,85 (3H, т), 2,60 (2H, м), 2,30 (1H, д), 1,90-1,20 (11H, м), 1,20 (6H, д)

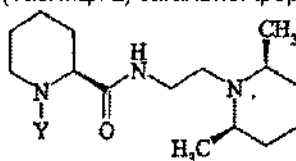
Елементний аналіз Знайдено С, 60,77, Н, 7,16, N, 15,25, C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O потрібно С, 61,18, Н, 7,14, N, 15,51%

Обертання [α]<sub>D</sub> = -79,0° (с = 0,1 метанол)

МС 452 (MH<sup>+</sup>)

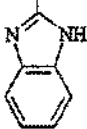

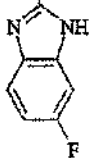
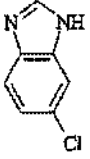
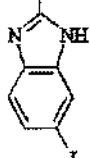
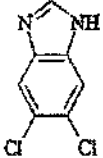
Приклади 17-22

Сполуки наступних згрупованих прикладів (Таблиця 2) загальної формули

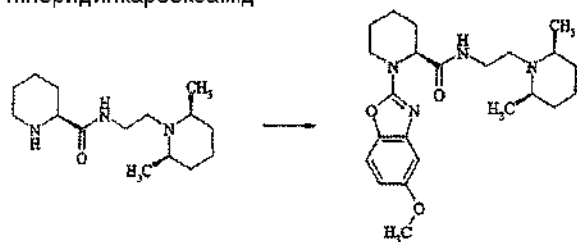


одержували за методикою подібною описаній в Прикладі 16 з (2S)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]етил-2-піперидинкарбоксаміду [дивиться Приготування 15] і відповідного бензімідазоліл-хлориду

Таблиця 2

Приклад №	Вихідний матеріал Приг №	У	Аналітичні дані
17	32		<sup>1</sup> H-ЯМР (d <sub>4</sub> -MeOH) δ 7,25 (2H, д), 7,00 (2H, д), 4,85 (1H, с), 3,80 (1H, д), 3,40 (3H, м), 2,80 (2H, м), 2,60 (2H, м), 2,30 (1H, д), 1,80 (3H, м), 1,65 (2H, д), 1,55 (3H, м), 1,40 (1H, т), 1,25 (2H, т), 1,20 (6H, д) Елементний аналіз Знайдено С, 68,20, Н, 8,79, N, 17,91, C <sub>22</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O 0,2H <sub>2</sub> O потрібно С, 68,25, Н, 8,70, N, 18,09% Обертання [α] <sub>D</sub> = -78,62° (с = 0,1 метанол)
18	21		<sup>1</sup> H-ЯМР (d <sub>4</sub> -MeOH) δ 7,10 (1H, д), 6,85 (1H, с), 6,60 (1H, д), 4,80 (1H, с), 3,90 (1H, д), 3,80 (3H, с), 3,40-3,20 (3H, м), 2,80 (2H, м), 2,60 (2H, м), 2,25 (1H, д), 1,80-1,25 (11H, м), 1,20 (6H, д) Елементний аналіз Знайдено С, 65,69, Н, 8,87, N, 16,04, C <sub>23</sub> H <sub>35</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> 0,5H <sub>2</sub> O 0,1 гексан потрібно С, 65,86, Н, 8,57, N, 16,27% Обертання [α] <sub>D</sub> = -78,40° (с = 0,1 метанол)
19	22		<sup>1</sup> H-ЯМР (d <sub>4</sub> -MeOH) δ 7,25 (1H, м), 7,05 (1H, д), 6,90 (1H, т), 4,80 (1H, м), 3,85 (1H, д), 3,60-3,40 (7H, м), 2,35 (1H, д), 2,00-1,45 (11H, м), 1,40 (6H, д) Точна маса Знайдено 401,2588 (M <sup>+</sup> ) C <sub>22</sub> H <sub>32</sub> N <sub>3</sub> OF потрібно 401,2591 (M <sup>+</sup> )
20	23		<sup>1</sup> H-ЯМР (d <sub>4</sub> -MeOH) δ 7,25 (1H, с), 7,15 (1H, д), 6,95 (1H, д), 4,80 (1H, с), 3,90 (1H, д), 3,40 (3H, м), 2,80 (2H, м), 2,60 (2H, м), 2,30 (1H, д), 1,80-1,25 (11H, м), 1,20 (6H, д) Точна маса Знайдено 418,2362 (M <sup>+</sup> ) C <sub>22</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> OCl потрібно 418,2373 (M <sup>+</sup> )
21	26		<sup>1</sup> H-ЯМР (d <sub>4</sub> -MeOH) δ 7,55 (1H, с), 7,30 (1H, д), 7,05 (1H, д), 4,80 (1H, с), 3,90 (1H, д), 3,40-3,20 (3H, м), 2,80 (2H, м), 2,55 (2H, м), 2,30 (1H, д), 1,80-1,25 (11H, м), 1,20 (6H, д) Елементний аналіз Знайдено С, 49,56, Н, 6,18, N, 12,97, C <sub>22</sub> H <sub>32</sub> N <sub>3</sub> OI 1,2H <sub>2</sub> O потрібно С, 49,76, Н, 6,53, N, 13,19% Обертання [α] <sub>D</sub> = -54,27° (с = 0,1 метанол)
22	27		<sup>1</sup> H-ЯМР (d <sub>4</sub> -MeOH) δ 7,30 (2H, с), 4,85 (1H, с), 3,85 (1H, д), 3,40-3,20 (3H, м), 3,00-2,80 (4H, м), 2,30 (1H, д), 1,80-1,25 (11H, м), 1,20 (6H, д) Елементний аналіз Знайдено С, 55,39, Н, 6,81, N, 14,52, C <sub>22</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> OCl <sub>2</sub> 1,25 H <sub>2</sub> O потрібно С, 55,64, Н, 7,11, N, 14,75% Обертання [α] <sub>D</sub> = -84,25° (с = 0,1 метанол)

Приклад 23  
(2S)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-Диметилциклогексил]етил-1-(5-метокси-1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксамід



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібною описаній в Прикладі 16 з (2S)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]етил-2-піперидинкарбоксаміду [дивиться Приготування 15] і 2-хлор-5-метокси-1,3-бензоксазолу [дивиться J Med Chem (1988), 31, 1719-1728] Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту градієнт розчинників 98/2, змінювали до 90/10, за об'ємом, дихлорметан/метанол, з 1% приростом, одержуючи (2S)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-диметилциклогексил]етил-1-(5-метокси-1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксамід у вигляді масла

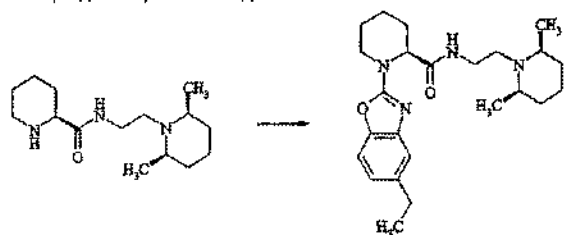
<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,15 (1H, д), 6,90 (1H, с), 6,60 (2H, м), 4,95 (1H, с), 4,25 (1H, д), 3,80 (3H, с), 3,40-3,20 (3H, м), 2,75 (2H, м), 2,40 (3H, шс), 1,80-1,10 (17H, м)

МС 415(MH<sup>+</sup>)

Обертання [α]<sub>D</sub> = -97,42° (с = 0,1 метанол)

Приклад 24

(2S)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-Диметилциклогексил]етил-1-(5-етил-1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксамід



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібною описаній в Прикладі 16 з (2S)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]етил-2-піперидинкарбоксаміду [дивиться Приготування 15] і 2-хлор-5-етил-1,3-бензоксазолу [дивиться J Med Chem (1988), 31, 1719-1728] Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту градієнт розчинників 98/2, змінювали до 90/10, за об'ємом, дихлорметан/метанол, з 1% приростом, одержуючи (2S)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-диметилциклогексил]етил-1-(5-етил-1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксамід у вигляді масла

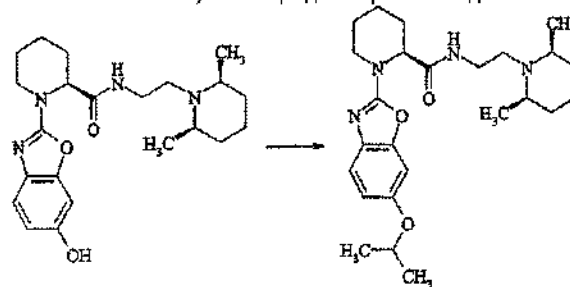
<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,25 (1H, с), 7,20 (1H, д), 6,90 (1H, д), 6,80 (1H, шс), 4,95 (1H, с), 4,30 (1H, д), 3,40-3,20 (3H, м), 2,80-2,70 (4H, м), 2,45 (3H, м), 1,90-1,10 (20H, м)

МС 413(MH<sup>+</sup>)

Обертання [α]<sub>D</sub> = -127,83° (с = 0,1 метанол)

Приклад 25

(2S)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-Диметил-1-піперидиніл]етил-1-(6-ізопропокси-1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксамід



Гідрид натрію у вигляді 60% дисперсії в маслі (6мг) додавали до розчину (2S)-N<sup>2</sup>-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]етил-1-(6-гідрокси-1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксаміду (54,5мг) [дивиться Приготування 39] в диметилформаміді (2мл) при 0°C Через 5 хвилин додавали 2-йодпропан (0,014мл) Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин, після чого додавали гідрид натрію (3мг) і 2-йодпропан (0,007мл) Суміш перемішували протягом наступних 18 годин, після чого розчинник видаляли і залишок розділяли між водою і діетиловим етером Органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом магнію і розчинник видаляли при пониженому тиску Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості розчинника систему 97/3,5/0,5, за об'ємом, дихлорметан/метанол/0,88 водний розчин аміаку, одержуючи (2S)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]етил-1-(6-ізопропокси-1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксамід (24мг) у вигляді твердої коричневої речовини

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,25 (1H, д), 6,90 (1H, с), 6,80 (1H, д), 6,65 (1H, шс), 4,90 (1H, с), 4,45 (1H, м), 4,25 (1H, д), 3,40-3,15 (3H, м), 2,75 (2H, м), 2,40 (3H, м), 1,80-1,00 (23H, м)

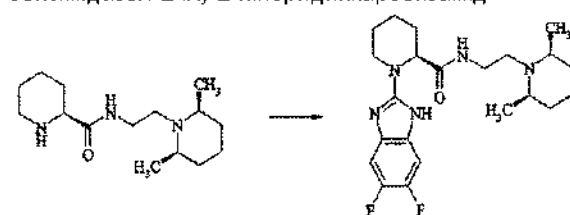
МС 444 (MH<sup>+</sup>)

Елементний аналіз Знайдено С, 65,43, Н, 8,50, N, 12,07, C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 0,75H<sub>2</sub>O потрібно С, 65,83, Н, 8,73, N, 12,28%

Обертання [α] = -76,00° (с = 0,1 метанол)

Приклад 26

(2S)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-Диметил-1-піперидиніл]етил-1-[5,6-дифтор-1H-1,3-бензімідазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксамід



Диметилацетамід (1мл) додавали до суміші (2S)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]етил-2-піперидинкарбоксаміду (267мг) [дивиться Приготування 15] і третбутил 2-хлор-5,6-дифтор-1H-1,3-бензімідазол-1-карбоксилаті (350мг) [дивиться При-

готування 43] Реакційну суміш нагрівали при 60°C протягом 4 годин, після чого суміш концентрували до меншого об'єму, додавали киснен (50мл) і всі розчинники видаляли при пониженому тиску. Залишок розчиняли в дихлорметані (10мл) і обробляли трифтороцтовою кислотою (5мл). Після 2 годин перемішування при кімнатній температурі, суміш концентрували до меншого об'єму. Залишок розчиняли в дихлорметані, промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, сушили над сульфатом магнію і випарювали до суха. Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту градієнт розчинників 100:0, змінювали до 95:4,5:0,5, дихлорметан:метанол:0,880 водний розчин аміаку, одержуючи (2S)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]етил-1-[5,6-дифтор-1H-1,3-бензімідазол-2-іл]-2-піперидинкарбоксамід (50мг) у вигляді білої твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>4</sub>-MeOH) δ 7,05 (2H, м), 4,90 (1H, д), 3,90 (1H, д), 3,50-3,40 (3H, м), 2,85 (2H, т), 2,60 (2H, м), 2,30 (1H, д), 1,90-1,20 (11H, м), 1,20 (6H,

д)

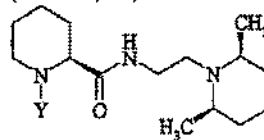
Елементний аналіз. Знайдено С, 60,47, Н, 7,33, N, 15,83, C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O 0,6H<sub>2</sub>O 0,4 метанол потрібно С, 60,71, Н, 7,69, N, 15,80%

Обертання [α]<sub>D</sub> = -71,7° (с = 0,096 метанол)

МС 420 (MH<sup>+</sup>)

Приклади 27-29

Сполуки наступних згрупованих прикладів (Таблиця 3) загальної формули

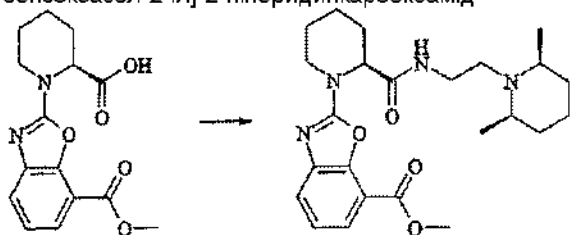


одержували за методикою подібною описаній в Прикладі 26, при температурі і протягом часу, що відповідає (2S)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]етил-2-піперидинкарбоксаміду [дивиться Приготування 15] і відповідного бензімідазоліпхлориду

Таблиця 3

Приклад №	Вихідний матеріал Приг №	Y	Темп (°C)	Час (год)	Аналітичні дані
27	44		100	18	<sup>1</sup> H-ЯМР (d <sub>4</sub> -MeOH) δ 7,06 (1H, д), 6,95 (1H, м), 6,79 (1H, д), 4,85 (1H, с), 3,95 (1H, д), 3,40-3,32 (3H, м), 2,82 (2H, м), 2,62 (2H, м), 2,41 (3H, с), 2,28 (1H, д), 1,90-1,20 (11H, м), 1,20 (6H, д). Елементний аналіз. Знайдено С, 66,77, Н, 8,84, N, 16,72. C <sub>22</sub> H <sub>32</sub> N <sub>5</sub> O H <sub>2</sub> O потрібно С, 66,47, Н, 8,97, N, 16,85%. Обертання [α] <sub>D</sub> = -63,1° (с = 0,1 метанол) МС 396 (MH <sup>+</sup> ).
28	45		100	5	<sup>1</sup> H-ЯМР (d <sub>4</sub> -MeOH) δ 7,17 (1H, д), 7,09 (1H, с), 6,85 (1H, д), 4,85 (1H, с), 3,92 (1H, д), 3,40 (3H, м), 2,84 (2H, м), 2,58 (2H, м), 2,42 (3H, с), 2,30 (1H, д), 1,90-1,20 (11H, м), 1,20 (6H, д). Елементний аналіз. Знайдено С, 68,12, Н, 8,78, N, 17,28. C <sub>22</sub> H <sub>30</sub> N <sub>5</sub> O 0,5 H <sub>2</sub> O потрібно С 67,95, Н, 8,93, N, 17,23%. Обертання [α] <sub>D</sub> = -85,52° (с = 0,12 метанол) МС 398 (MH <sup>+</sup> ).
29	48		65	16	<sup>1</sup> H-ЯМР (d <sub>4</sub> -MeOH) δ 7,05 (1H, м), 6,95 (1H, м), 6,77 (1H, м), 4,85 (1H, с), 3,90 (1H, д), 3,40-3,35 (3H, м), 2,82 (2H, м), 2,60 (2H, м), 2,30 (1H, д), 1,90-1,20 (11H, м), 1,20 (6H, д). Елементний аналіз. Знайдено С, 64,04, Н, 7,99, N, 16,16. C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> FN <sub>5</sub> O 0,7 метанол потрібно С, 64,31, Н, 8,27, N, 16,52%. Обертання [α] <sub>D</sub> = -61,25° (с = 0,096 метанол) МС 402 (MH <sup>+</sup> ).

Приклад 30  
(2S)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-Диметил-1-пиперидиніл]етил-1-[7-(метокси)карбоніл-1,3-бензоксазол-2-іл]-2-пиперидинкарбоксамід



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібною описаній в Прикладі 1 з (2S)-1-[7-(метокси)карбоніл-1,3-бензоксазол-2-іл]-2-пиперидинкарбонової кислоти [дивиться Приготування 51] і 2-[(цис)-2,6-диметил-1-пиперидиніл]етиламіну [J Med Chem, 27(5), (1984), 684-691]. Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту градієнт розчинників 100:0:0, змінювали до 99:1:0, потім 80:20:10, за об'ємом, дихлорметан-метанол 0,88 водний розчин аміаку, одержуючи (2S)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-диметил-1-пиперидиніл]етил-1-[7-(метокси)карбоніл-1,3-бензоксазол-2-іл]-2-пиперидинкарбоксамід у вигляді білої твердої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (COCl<sub>2</sub>) δ 7,62 (1H, д), 7,50 (1H, д), 7,20 (1H, т), 6,60 (1H, с), 4,95 (1H, с), 4,35 (1H, д), 3,95 (3H, т), 3,30 (3H, м), 2,72 (2H, м), 2,40 (3H, м), 1,79 (4H, м), 1,42 (3H, м), 1,30-1,05 (10H, м)

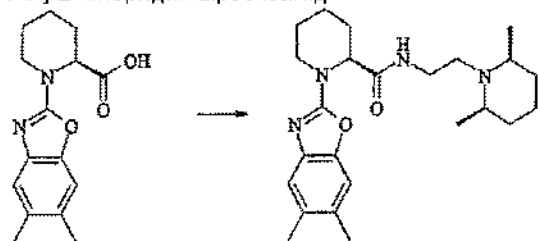
МС 443,3 (МН<sup>+</sup>)

Елементний аналіз Знайдено С, 63,40, Н, 7,59, N, 12,22, C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 0,6H<sub>2</sub>O потрібно С, 63,58, Н, 7,83, N, 12,36%

Обертання [α]<sub>D</sub> = -90,8° (с = 0,124 метанол)

Приклад 31

(2S)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-Диметил-1-пиперидиніл]етил-1-[5,6-диметил-1,3-бензоксазол-2-іл]-2-пиперидинкарбоксамід



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібною описаній в Прикладі 1 з (2S)-1-[5,6-диметил-1,3-бензоксазол-2-іл]-2-пиперидинкарбонової кислоти [дивиться Приготування 53] і 2-[(цис)-2,6-диметил-1-пиперидиніл]етиламіну [J Med Chem, 27(5), (1984), 684-691]. Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту градієнт розчинників 93:7:1, за об'ємом, дихлорметан-метанол 0,88 водний розчин аміаку, одержуючи (2S)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-диметил-1-пиперидиніл]етил-1-[5,6-диметил-1,3-бензоксазол-2-іл]-2-пиперидинкарбоксамід у вигляді білої твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,15 (1H, с), 7,05 (1H, с),

6,65 (1H, шс), 4,90 (1H, с), 4,20 (1H, д), 3,35 (1H, м), 3,30 (1H, м), 3,20 (1H, т), 2,70 (2H, т), 2,40 (3H, м), 2,30 (6H, с), 1,85-1,55 (6H, м), 1,45 (1H, м), 1,30-1,05 (10H, м)

МС 413,3 (МН<sup>+</sup>)

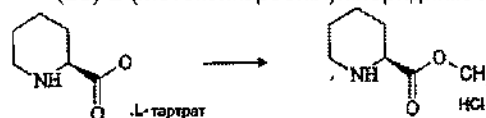
Елементний аналіз Знайдено С, 68,87, Н, 8,79, N, 13,35, C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 0,25H<sub>2</sub>O потрібно С, 69,12, Н, 8,82, N, 13,43%

Обертання [α]<sub>D</sub> = -90,42° (с = 0,1 метанол)

Приклади 32-44 також описані, як деякі Приготування, які приведені нижче

Приготування 1

(2S)-2-(Метоксикарбоніл)пиперидинію хлорид



[(2S)-Пиперидинкарбонової кислоти L-тарtrat (20,0г) [дивиться міжнародну заявку на патент з номером публікації WO-A-96/11185] по краплям додавали до розчину тіонілхлориду (54мл) в метанолі (270мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі, після чого розчинник видаляли при пониженому тиску і залишок азеотропували з толуолом (3x100мл). Неочищений продукт очищали перекристалізацією з метанолу (15мл) з додаванням діетилового етеру до помутніння, одержуючи (2S)-2-(метоксикарбоніл)пиперидинію хлорид (11,06г) у вигляді білих кристалів.

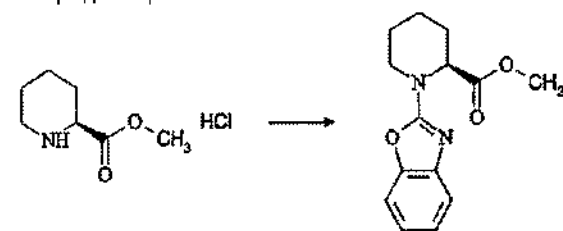
<sup>1</sup>H-ЯМР (D<sub>2</sub>O) δ 3,95 (1H, д), 3,70 (3H, м), 3,40 (1H, д), 3,00 (1H, т), 2,20 (1H, д), 1,80 (2H, м), 1,70-1,40 (3H, м)

Обертання [α]<sub>D</sub> = -8,40° (с = 0,1 метанол)

МС 144 (МН<sup>+</sup>)

Приготування 2/Приклад 32

Метил (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-пиперидинкарбоксилат

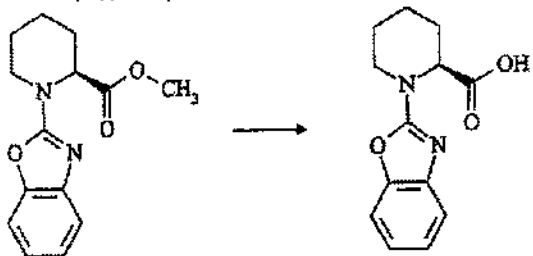


N-Етилдіізопропіламін (6,52мл) додавали до розчину (2S)-2-(метоксикарбоніл)пиперидинію хлориду (3,057г) [дивиться Приготування 1] і 2-хлорбензоксазолу (2,13мл) в ацетонітрилі (50мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин і потім при 50°C протягом наступних 2 годин. Розчинник видаляли при пониженому тиску і залишок розділяли між етилацетатом і водою, органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом магнію і розчинник видаляли при пониженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту градієнт розчинників 80:10:0, змінювали до 0:100:0, надалі 0:95:5, за об'ємом, гексан-етилацетат-метанол, одержуючи метил (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-пиперидинкарбоксилат (3,18г) у вигляді твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (COCl<sub>2</sub>) δ 7,35 (1H, д), 7,25 (1H, д), 7,15 (1H, м), 7,00 (1H, м), 5,00 (1H, д), 4,20 (1H, м), 3,70 (3H, с), 3,35 (1H, т), 2,30 (1H, д), 1,80 (3H, м), 1,60 (1H, м), 1,35 (1H, м)

МС 261 (МН<sup>+</sup>)

Приготування 3 (2S)-1-(1,3-Бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбонова кислота



Водний розчин гідроксиду літію (1N, 51мл) додавали до розчину метил (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксилату (8,987г) [дивиться Приготування 2] в метанолі (306мл) при 0°C Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, після чого розчинник видаляли при пониженому тиску і залишок розділяли між етилацетатом і водою Водний шар відокремлювали і підкислювали до pH 2 використовуючи 2N водний розчин хлорводневої кислоти, продукт екстрагували етилацетатом, сушили над сульфатом магнію і розчинник видаляли при пониженому тиску, одержуючи (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбонову кислоту (8,17г) у вигляді білої твердої речовини

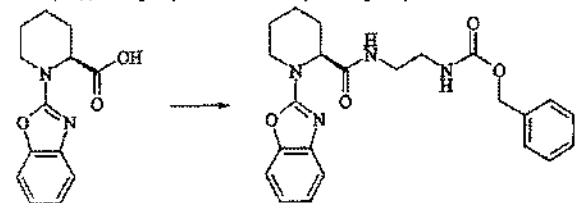
<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40 (1H, д), 7,25 (1H, м), 7,15 (1H, т), 7,00 (1H, т), 5,80 (1H, шс), 4,95 (1H, шс), 4,15 (1H, д), 3,40 (1H, т), 2,40 (1H, д), 1,80 (3H, м), 1,60-1,40 (2H, м)

Обертання [α]<sub>D</sub> = -116,2° (с = 0,1 метанол)

МС 247 (МН<sup>+</sup>)

Приготування 4

Бензил N-[2-((2S)-141,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидиніл]карбоніламіноетил]-карбамат



N-Метилморфолін (0,47мл) додавали до розчину (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбонової кислоти (352,6мг) [дивиться Приготування 3], гідроксибензотриазол гідрату (338,4мг), N-бензілоксикарбоніл-1,2-діаміноетан гідрохлориду (499,5мг) і 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід гідрохлориду (552,7мг) в дихлорметані (15мл) Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, після чого суміш розводили водою і органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом магнію і розчинник видаляли при пониженому тиску Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості розчинника градієнт 1:1, змінювали до 1:9, за об'ємом, гексан етилацетат, одержуючи бензил N-[2-((2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-

піперидиніл]карбоніламіноетил]карбамат (550мг) у вигляді масла

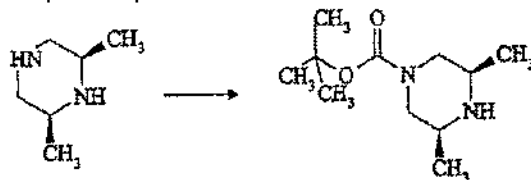
<sup>1</sup>H-ЯМР (COCl<sub>2</sub>) δ 7,40-7,20 (6H, м), 7,10 (1H, т), 7,00 (2H, м), 5,20 (1H, шс), 5,00-4,80 (3H, м), 4,20 (1H, д), 3,45 (1H, м), 3,40-3,10 (5H, м), 2,30 (1H, д), 1,80-1,50 (5H, м)

МС 423 (МН<sup>+</sup>)

Приготування 5

трет-Бутил піперазинкарбоксилат

(цис)-3,5-диметил-1-



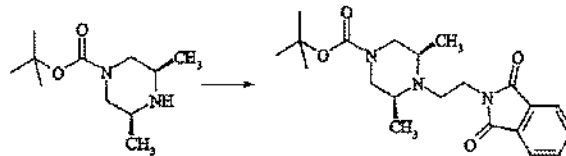
(цис)-3,5-Диметилпіперазин (5,01г) розчиняли в діоксані (9мл) і воді (4мл), додавали ди-трет-бутилдикарбонат (9,59г) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин Розчинник видаляли при пониженому тиску і водний розчин, що залишився, підкислювали до pH 9,0 використовуючи 2N водний розчин гідроксиду натрію Продукт двічі екстрагували етилацетатом, об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію і розчинник видаляли при пониженому тиску Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості розчинника систему 93:7 1, за об'ємом, дихлорметан метанол 0,88 водний розчин аміаку, одержуючи трет-бутил (цис)-3,5-диметил-1-піперазинкарбоксилат (8,40г) у вигляді жовтої рідини

<sup>1</sup>H-ЯМР (COCl<sub>2</sub>) δ 3,90 (2H, шс), 2,80 (2H, м), 2,30 (2H, м), 1,45 (9H, с), 1,40 (1H, шс), 1,05 (6H, д)

МС 215 (МН<sup>+</sup>)

Приготування 6

трет-Бутил (цис)-4-[2-(1,3-діоксо-1,3-дигідро-2Н-ізоіндоп-2-іл)етил]-3,5-диметил-1-піперазинкарбоксилат



Карбонат кабію (1,79г) додавали до розчину трет-бутил

(цис)-3,5-диметил-1-піперазинкарбоксилату (2,57г) [дивиться Приготування 5] в ацетонітрилі (10мл) Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин, після чого додавали N(2-брометил)фталімід (3,36г) і суміш перемішували протягом наступних 4 годин Додавали йодид натрію (0,1г) і реакційну суміш кип'ятили протягом 18 годин Суміш охолоджували і розчинник видаляли при пониженому тиску Залишок розділяли між етилацетатом і водою, органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом магнію і розчинник видаляли при пониженому тиску Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту градієнт розчинників 4:1:0, змінювали до 0:95:5, за об'ємом, гексан етилацетат 0,88 водний розчин аміаку, одержуючи трет-бутил (цис)-4-[2-

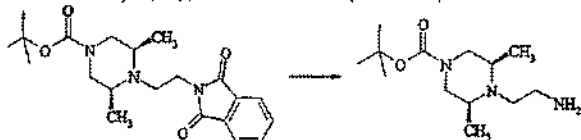


(1,3-діоксо-1,3-дигідро-1H-ізоіндол-2-іл)етил]-3,5-диметил-1-піперазинкарбоксилат (0,94г) у вигляді масла

<sup>1</sup>H-ЯМР (COCl<sub>2</sub>) δ 7,85 (2H, м), 7,75 (2H, м), 3,90 (2H, м), 3,75 (2H, т), 2,95 (2H, т), 2,70-2,50 (4H, м), 1,45 (9H, с), 1,20 (8H, д)

МС 388 (МН<sup>+</sup>)

Приготування 7 трет-Бутил (цис)-4-(2-аміноетил)-3,5-диметил-1-піперазинкарбоксилат



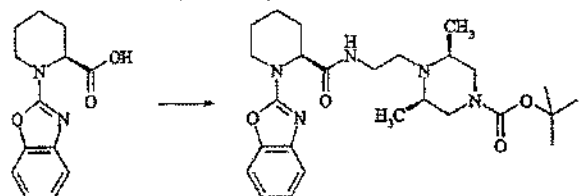
Гідразин гідрат (0,11мл) додавали до розчину трет-бутил (цис)-4-[2-(1,3-діоксо-1,3-дигідро-2H-ізоіндол-2-іл)етил]-3,5-диметил-1-піперазинкарбоксилату (0,736г) [дивиться Приготування 6] в метанолі (1,1мл) Реакційну суміш перемішували при 50°C протягом 18 годин, після чого розчинник видаляли при пониженому тиску і залишок розділяли між етилацетатом і 10% лимонною кислотою. Водний шар відокремлювали, підсуховували карбонатом калію і продукт екстрагували сумішшю тетрагідрофуран етилацетат, 1:1, декілька разів. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію і розчинник видаляли при пониженому тиску, одержуючи трет-бутил (цис)-4-(2-аміноетил)-3,5-диметил-1-піперазинкарбоксилат (0,33г) у вигляді масла

<sup>1</sup>H-ЯМР (COCl<sub>2</sub>) δ 3,80 (2H, шс), 2,80 (4H, м), 2,60 (4H, м), 1,85 (2H, м), 1,45 (9H, с), 1,10 (6H, д)

МС 258 (МН<sup>+</sup>)

Приготування 8/Приклад 33

трет-Бутил (цис)-2-[[[(2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидиніл]карбоніламіно]етил]-3,5-диметил-1-піперазинкарбоксилат



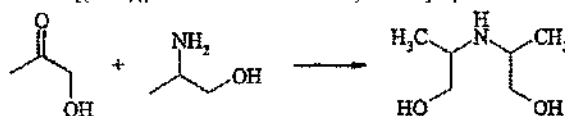
Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібною описаній в Приготуванні 4 з (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбонової кислоти [дивиться Приготування 3] і трет-бутил (цис)-4-(2-аміноетил)-3,5-диметил-1-піперазинкарбоксилату [дивиться Приготування 7]. Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту градієнт розчинників 4:1:0 змінювали до 93:7:1, за об'ємом, дихлорметан метанол 0,88 водний розчин аміаку, з 1% приростом, одержуючи трет-бутил (цис)-4-[2-[[[(2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидиніл]карбоніламіно]етил]-3,5-диметил-1-піперазинкарбоксилат у вигляді масла

<sup>1</sup>H-ЯМР (COCl<sub>2</sub>) δ 7,40 (1H, м), 7,25 (1H, м), 7,20 (1H, м), 7,00 (1H, м), 6,60 (1H, шс), 4,95 (1H, с), 4,30 (1H, д), 3,75 (2H, шс), 3,40-3,20 (3H, м), 2,75 (2H, т), 2,45 (5H, м), 1,80-1,60 (5H, м), 1,45 (9H, с), 1,05 (6H, д)

МС 486 (МН<sup>+</sup>)

Приготування 9

2-[(2-Гідрокси-1-метилетил)аміно]-пропанол

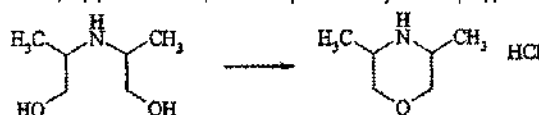


Діоксид платини (40мг) додавали до розчину dl-2-аміно-1-пропанолу (6,4мл) і гідроксиацетону (7,0г) в метанолі (75мл) над 3 А молекулярними ситами. Реакційну суміш гідрували при 60 пси протягом 18 годин, після чого каталізатор відфільтровували і розчинник видаляли при пониженому тиску. Неочищений продукт очищали перегонкою, Ткип 94°C @ 0,2 мбар одержуючи 2-[(2-гідрокси-1-метилетил)аміно]-1-пропанол (3,66г) у вигляді жовтого масла

<sup>1</sup>H-ЯМР (COCl<sub>2</sub>) δ 3,60 (2H, м), 3,30 (2H, м), 2,90 (2H, м), 2,40 (3H, шс), 1,10 (3H, д), 1,05 (3H, д)

Приготування 10

3,5-Диметил-1,4-оксацинан-4-іум хлорид

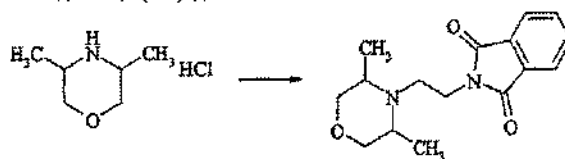


Концентровану сірчану кислоту (2,5мл) додавали до 2-[(2-гідрокси-1-метилетил)аміно]-1-пропанолу (3,66г) [дивиться Приготування 9] при 0°C і інтенсивному перемішуванні. Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником і перемішували протягом 8 годин. Водний розчин гідроксиду калію (6,1г в 31мл води) додавали до охолодженої суміші і залишок, що утворився видаляли фільтруванням і промивали декілька разів водою. Промивні води об'єднували і підкислювали 3М водним розчином хлорводневої кислоти до pH 1 і воду видаляли при пониженому тиску, одержуючи 3,5-диметил-1,4-оксацинан-4-іум хлорид (3,67г) у вигляді коричневих кристалів

<sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>-DMCO) δ 9,50 (2H, шс), 3,85 (2H, т), 3,50-3,35 (3H, м), 3,25 (1H, м), 1,25 (3H, д), 1,20 (3H, д)

Приготування 11

2-[2-(3,5-Диметилморфоліно)етил]-1-ізоіндол-1,3(2H)-діон



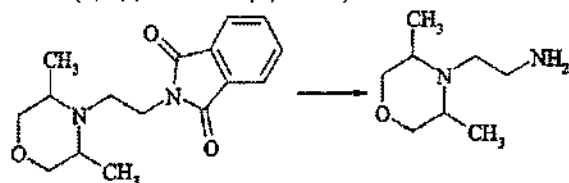
Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібною описаній в Приготуванні 6 з 3,5-диметил-1,4-оксацинан-4-іум хлориду [дивиться Приготування 10] і N(2-брометил)фталіміду. Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості розчинника систему 8:1, за об'ємом, гексан етилацетат, одержуючи 2-[2-(3,5-диметилморфоліно)етил]-1-ізоіндол-1,3(2H)-діон (455 мг) у вигляді масла

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,85 (2H, м), 7,70 (2H, м), 3,80-3,60 (4H, м), 3,30 (2H, м), 3,00 (3H, м), 2,60 (1H, м), 1,00 (6H, м)

МС 289 (МН<sup>+</sup>)

Приготування 12

## 2-(3,5-Диметилморфоліно)етиламін



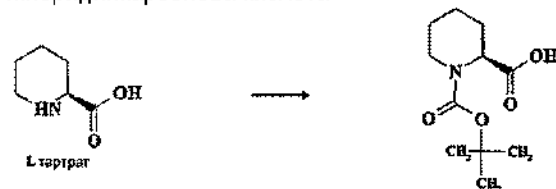
Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібною описаній в Приготуванні 7 з 2-[2-(3,5-диметилморфоліно)етил]-1 Н-ізондол-1,3(2Н)-діону [дивиться Приготування 11] і гідразин гідрату, одержуючи 2-(3,5-диметилморфоліно)етиламін у вигляді білої твердої речовини

<sup>1</sup>Н-ЯМР (COCl<sub>2</sub>) δ 3,65 (2Н, д), 3,40 (2Н, м), 2,90-2,50 (8Н, м), 1,00 (6Н, м)

МС 159(MH<sup>+</sup>)

Приготування 13

(2S)-1-(трет-Бутоксикарбоніл)-2-піперидинкарбонова кислота

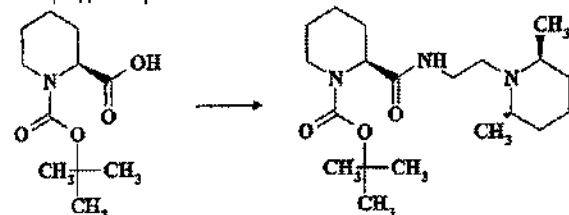


[(2S)-Піперидинкарбонової кислоти L-тарtrat (55,0г) [дивиться WO-A-96/11185] розчиняли у воді (200мл) Одержаний розчин охолоджували до 0°C і додавали ди-т-бутилдикарбонат (86г) в діоксані (203мл) і потім протягом 20 хвилин додавали 1N водний розчин гідроксиду натрію (610мл) Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1г і потім при кімнатній температурі протягом 56 годин Розчинник видаляли при пониженому тиску і одержану тверду речовину розчиняли у воді (100мл) і промивали діетиловим етером (1000мл) Водний шар підкислювали до рН 2,0 використовуючи 1N водний розчин лимонної кислоти (500мл) і продукт екстрагували етилацетатом (4x500мл) Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію і розчинник видаляли при пониженому тиску, одержуючи (2S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-піперидинкарбонову кислоту (19,55г) у вигляді білої твердої речовини

<sup>1</sup>Н-ЯМР (d<sub>6</sub>-DMCO) δ 12,7 (1Н, шс), 4,55 (1Н, д), 3,80 (1Н, с), 2,90-2,60 (1Н, м), 2,05 (1Н, м), 1,60 (3Н, м), 1,30 (10Н, д), 1,10 (1Н, м)

Приготування 14

трет-Бутил (2S)-2-[(2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]етипаіно)карбоніл]-1-піперидинкарбоксилат



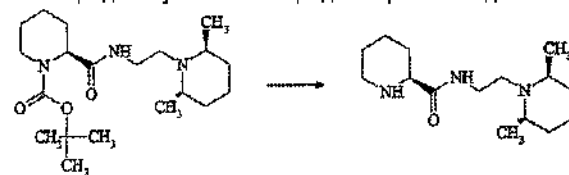
Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібною описаній в Приготуванні 4 з (2S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-2-піперидинкарбонової кислоти [дивиться Приготу-

вання 13] і 2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]етиламіну [J Med Chem, 27, 5, (1984), 684-691] Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії використовуючи в якості елюенту градієнт розчинників 100 0, змінювали до 92 8, за об'ємом, дихлорметан метанол/0,88 водний розчин аміаку (20/1), з 1% приростом, одержуючи трет-бутил (2S)-2-[(2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]етипаіно)карбоніл]-1-піперидинкарбоксилат у вигляді масла

<sup>1</sup>Н-ЯМР (COCl<sub>2</sub>) δ 6,40 (1Н, шс), 4,80 (1Н, м), 4,05 (1Н, д), 3,30 (2Н, м), 2,80 (3Н, м), 2,50 (2Н, м), 2,30 (1Н, м), 1,80-1,30 (20Н, м), 1,20 (6Н, д)

МС 368 (MH<sup>+</sup>)

Приготування 15 (2S)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-Диметил-1-піперидиніл]етил-2-піперидинкарбоксамід



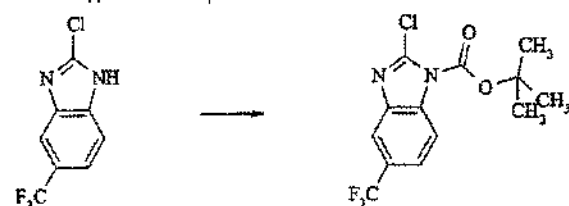
Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібною описаній в Прикладі 8 з трет-бутил (2S)-2-[(2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]етипаіно)карбоніл]-1-піперидинкарбоксилату [дивиться Приготування 14] і трифтороцтової кислоти, одержуючи (2S)-N<sup>2</sup>-2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]етил-2-піперидинкарбоксамід у вигляді гумоподібної речовини

<sup>1</sup>Н-ЯМР (COCl<sub>2</sub>) δ 3,40 (2Н, шс), 3,25 (1Н, д), 3,10 (1Н, д), 2,90 (3Н, шс), 2,70 (2Н, т), 2,00 (1Н, д), 1,80 (1Н, с), 1,75 (1Н, с), 1,60 (3Н, шс), 1,60-1,50 (6Н, м), 1,25 (6Н, д)

Обертання [α]<sub>D</sub> = -13,1° (с = 0,3 метанол)

Приготування 16

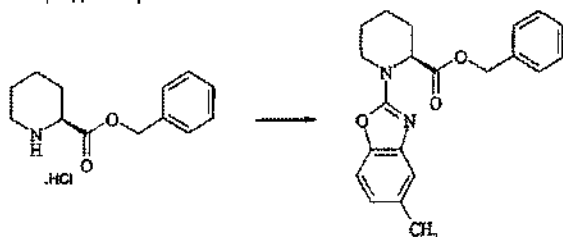
трет-Бутил 2-хлор-5-(трифторметил)-1 Н-1,3-бензімідазол-1-карбоксилат



Ди-трет-бутилдикарбонат (593мг) додавали до розчину 2-хлор-5-(трифторметил)-1Н-1,3-бензімідазолу (500мг) [дивиться JP 02306916 A2 901220] в ацетонітрилі (5мл) і потім додавали диметиламінопіридин (27мг) Реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин при кімнатній температурі, після чого розчинник видаляли при пониженому тиску і залишок очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту градієнт розчинників 100 0, змінювали до 85 15, за об'ємом, гексан етилацетат, з 5% приростом, одержуючи трет-бутил 2-хлор-5-(трифторметил)-1 Н-1,3-бензімідазол-1-карбоксилат (678мг) у вигляді гумоподібної речовини, 1 1 суміш регоізомерів

<sup>1</sup>Н-ЯМР (COCl<sub>2</sub>) δ 8,25 (0,5Н, с), 8,05 (0,5Н, д), 7,95 (0,5Н, с), 7,80 (0,5Н, д), 7,60 (1Н, д), 1,80 (9Н, с)

Приготування 17/Приклад 34  
Бензил (2S)-1-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксилат



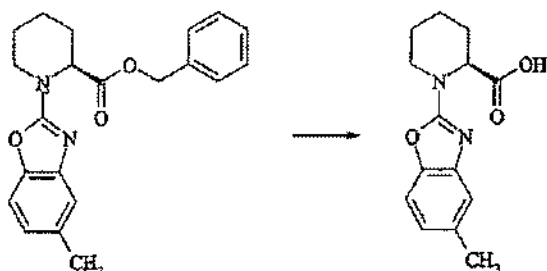
Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібного описаній в Приготуванні 2 з 2-хлор-5-метил-1,3-бензоксазолу [дивіться J Med Chem, 1988, 31, 1719-1728] і (2S)-2-[(бензилокси)карбоніл]піперидинію хлориду [дивіться EP 530167 A1 930303] Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту градієнт розчинників 90/10, змінювали до 70/30, за об'ємом, гексан етилацетат, одержуючи бензил (2S)-1-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксилат у вигляді масла

<sup>1</sup>H-ЯМР (COCl<sub>2</sub>) δ 7,30 (5H, м), 7,20 (1H, с), 7,15 (1H, д), 6,85 (1H, д), 5,25 (2H, д), 5,10 (1H, д), 4,20 (1H, д), 3,40 (1H, т), 2,40 (3H, с), 2,35 (1H, с), 1,90-1,60 (4H, м), 1,40-1,20 (1H, м)

МС 351 (МН<sup>+</sup>)

Приготування 18

(2S)-1-(5-Метил-1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбонова кислота



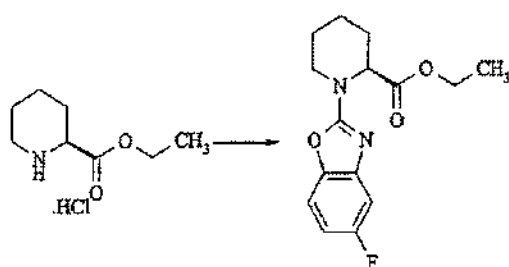
Бензил (2S)-1-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксилат (0,19г) [дивіться Приготування 17] розчиняли в етанолі (5мл) і додавали 10% паладій на вугіллі (0,05г) Реакційну суміш підрували при 15 psi протягом 3 годин при кімнатній температурі, після чого додавали 10% паладій на вугіллі (25мг) і суміш підрували протягом наступної 1г, катализатор відфільтровували крізь скляний фільтр і промивали етанолом Розчинник видаляли при пониженому тиску, одержуючи (2S)-1-(5-метил-1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбонову кислоту (0,14г) у вигляді твердої речовини

<sup>1</sup>H-ЯМР (COCl<sub>2</sub>) δ 8,05 (1H, шс), 7,20 (1H, с), 7,10 (1H, д), 6,80 (1H, д), 4,90 (1H, д), 4,20 (1H, д), 3,40 (1H, т), 2,40 (1H, м), 2,35 (3H, с), 1,80 (3H, м), 1,60-1,40 (2H, м)

МС 261 (МН<sup>+</sup>)

Приготування 19/Приклад 35

Етил (2S)-1-(5-фтор-1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксилат

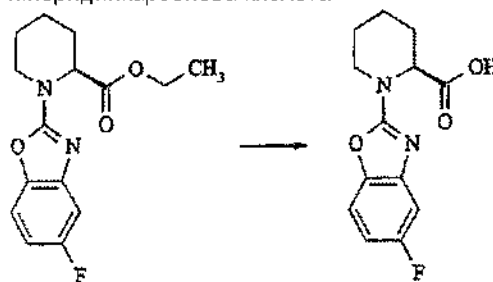


Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібного описаній в Приготуванні 2 з (2S)-2-(етоксикарбоніл)піперидинію хлориду [дивіться J Am Chem Soc (1993), 115, 9925-9938] і 2-хлор-5-фтор-1,3-бензоксазолу [дивіться J Med Chem (1988), 31, 1719-1728] Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості розчинника систему 3/1, за об'ємом, гексан етил ацетат, одержуючи етил (2S)-1-(5-фтор-1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксилат у вигляді масла

<sup>1</sup>H-ЯМР (COCl<sub>2</sub>) δ 7,10 (1H, м), 7,00 (1H, м), 6,65 (1H, м), 4,92 (1H, д), 4,15 (3H, м), 3,30 (1H, т), 2,30 (1H, д), 1,80 (3H, м), 1,55 (1H, м), 1,30 (1H, м), 1,20 (3H, т)

Приготування 20

(2S)-1-(5-фтор-1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбонова кислота

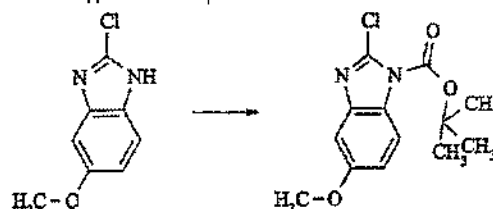


Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібного описаній в Приготуванні 3 з етил (2S)-1-(5-фтор-1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксилату [дивіться Приготування 19] і водного розчину гідроксиду літію, одержуючи (2S)-1-(5-фтор-1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбонову кислоту у вигляді твердої речовини

<sup>1</sup>H-ЯМР (COCl<sub>2</sub>) δ 11,7 (1H, шс), 7,10 (2H, м), 6,65 (1H, м), 4,90 (1H, д), 4,10 (1H, д), 3,40 (1H, т), 2,40 (1H, д), 1,80 (3H, м), 1,70-1,40 (2H, м)

Приготування 21

трет-Бутил 2-хлор-5-метокси-1-Н-1,3-бензімідазол-1-карбоксилат



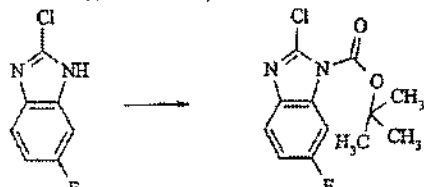
Ди-трет-бутилдикарбонат (523мг) додавали до розчину 2-хлор-5-метокси-1Н-1,3-бензімідазолу (364мг) і диметиламінопіридину (24мг) в ацетонітрилі (4мл) Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, після чого розчинник видаляли при пониженому тиску

Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту градієнт розчинників 90/10, змінювали до 85/15, за об'ємом, гексан етил ацетат, одержуючи трет-бутил 2-хлор-6-фтор-1H-1,3-бензімідазол-1-карбоксилат (470мг) у вигляді майже-білої твердої речовини, 1:1 суміш регіоізомерів

<sup>1</sup>H-ЯМР (COCl<sub>2</sub>) δ 7,80 (0,5H, д), 7,55 (0,5H, д), 7,50 (0,5H, с), 7,15 (0,5H, с), 7,00 (1H, т), 3,85 (3H, с), 1,70 (9H, с)

Приготування 22

трет-Бутил 2-хлор-6-фтор-1H-1,3-бензімідазол-1-карбоксилат

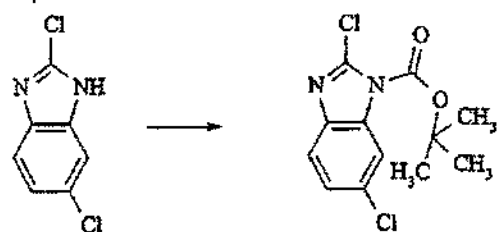


Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібною описаній в Приготуванні 21 з 2-хлор-6-фтор-1H-1,3-бензімідазолу [дивиться JP 62061978 A2 870318 Showa, і посилання, що містяться тут] Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту градієнт розчинників 100/0, змінювали до 90/10, за об'ємом, гексан етилацетат, одержуючи трет-бутил 2-хлор-6-фтор-1H-1,3-бензімідазол-1-карбоксилат у вигляді білої твердої речовини, 1:1 суміш регіоізомерів

<sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>4</sub>-MeOH) δ 8,00 (0,5H, м), 7,70 (0,5H, д), 7,60 (0,5H, м), 7,40 (0,5H, д), 7,20 (2H, м), 1,70 (9H, с)

Приготування 23

трет-Бутил 2,6-дихлор-1H-1,3-бензімідазол-1-карбоксилат

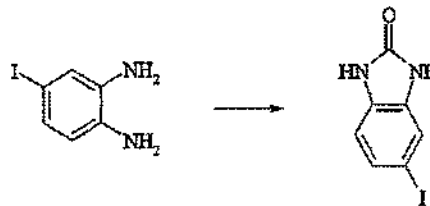


Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібною описаній в Приготуванні 21 з 2,6-дихлор-1H-1,3-бензімідазолу [дивиться US, 44 pp cont-in-part US 5,248, 672 CODEN USXXAM, US 5574058 A 961112] Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту градієнт розчинників 100/0, змінювали до 80/20, за об'ємом, гексан етилацетат, з 5% приростом, одержуючи трет-бутил 2,6-дихлор-1H-1,3-бензімідазол-1-карбоксилат у вигляді твердої речовини, 1:1 суміш регіоізомерів

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,00 (0,5H, с), 7,95 (0,5H, д), 7,65 (0,5H, с), 7,60 (0,5H, д), 7,40 (1H, т), 1,75 (9H, с)

Приготування 24

5-Іод-1,3-дигідро-2H-1,3-бензімідазол-2-он

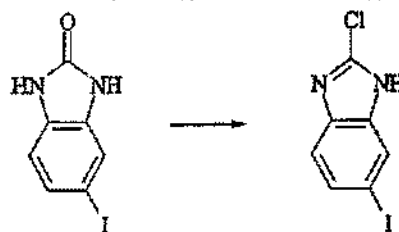


1,1'-Карбонілдімідазол (13,6г) додавали до розчину 2-аміно-4-йодфеніламіну (13,2г) [дивиться Makromol Chem (1993), 194(3), 859-868] в тетрагідрофурані (100мл) Реакційну суміш перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі, після чого розчинник видаляли при пониженому тиску і залишок розділяли між водним розчином, гідроксиду натрію і діетиловим етером Водний шар підкислювали концентрованим водним розчином хлорводневої кислоти, одержаний білий осад відфільтровували і промивали водою, одержуючи 5-йод-1,3-дигідро-2H-1,3-бензімідазол-2-он (14,0г) у вигляді білої твердої речовини

<sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub> DMSO) δ 10,70 (1H, с), 10,65 (1H, с), 7,25 (1H, д), 7,20 (1H, с), 6,75 (1H, д)

Приготування 25

2-Хлор-6-йод-1H-1,3-бензімідазол



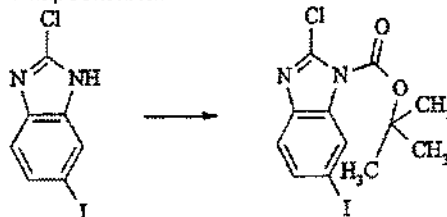
5-Іод-1,3-дигідро-2H-1,3-бензімідазол-2-он (7г) [дивиться Приготування 24] додавали до розчину фосфорилхлориду (135мл) Реакційну суміш нагрівали до 120°C і перемішували протягом 2 годин, після чого фосфорилхлорид видаляли при пониженому тиску і залишок розводили водою Водний розчин що залишився нейтралізували водним розчином кислого карбонату калію і продукт екстрагували 90/10, за об'ємом, дихлорметан метанол, сушили над сульфатом магнію і розчинник видаляли при пониженому тиску, одержуючи 2-хлор-6-йод-1H-1,3-бензімідазол (3,68г) у вигляді білої твердої речовини

<sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>4</sub> MeOH) δ 7,90 (1H, с), 7,60 (1H, д), 7,35 (1H, д)

МС 279 (M<sup>+</sup>)

Приготування 26

трет-Бутил 2-хлор-6-йод-1H-1,3-бензімідазол-1-карбоксилат



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібною описаній в Приготуванні 21 з 2-хлор-6-йод-1H-1,3-бензімідазолу [дивиться Приготування 25] Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості розчинника систему 95/5,

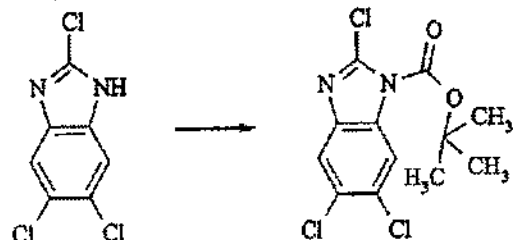
за об'ємом, гексан етилацетат, одержуючи трет-бутил 2-хлор-6-йод-1Н-1,3-бензімідазол-1-карбоксилат у вигляді білої твердої речовини, 1:1 суміш регізомерів

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_4$  MeOH)  $\delta$  8,35 (0,5H, c), 7,95 (0,5H, c), 7,75 (1,5H, m), 7,40 (0,5H, d), 1,75 (9H, c)

МС 379 ( $\text{MH}^+$ )

Приготування 27

трет-бутил 2,5,6-трихлор-1Н-1,3-бензімідазол-1-карбоксилат



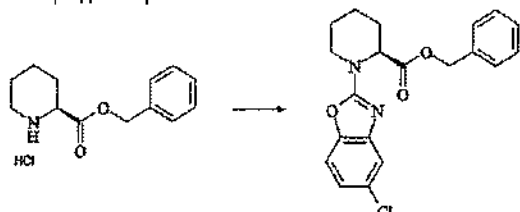
Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібною описаній в Приготуванні 21 з 2,5,6-трихлор-1Н-1,3-бензімідазолу [дивиться J Med, Chem (1995), 4098]. Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту градієнт розчинників 100:0, змінювали до 90:10, за об'ємом, гексан етилацетат, одержуючи трет-бутил 2,5,6-трихлор-1Н-1,3-бензімідазол-1-карбоксилат у вигляді білої твердої речовини

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{COCl}_2$ )  $\delta$  8,10 (1H, c), 7,80 (1H, c), 1,75 (9H, c)

МС 321 ( $\text{MH}^+$ )

Приготування 28/Приклад 36

Бензил (2S)-1-[5-хлор-1,3-бензоксазол-2-іл]-2-піперидинкарбоксилат



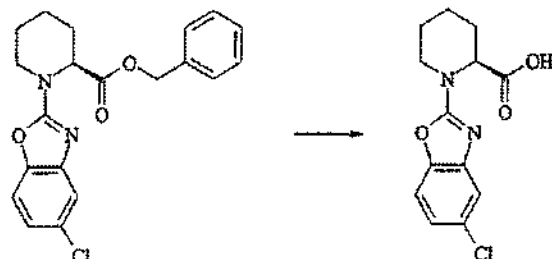
Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібною описаній в Приготуванні 2 з (2S)-2-[(бензілокси)карбоніл]піперидинію хлориду [дивиться EP 530167 A1 930303] і 2,5-дихлор-1,3-бензоксазолу [дивиться J O C (1996), 61(10), 3289-3297]. Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості розчинника систему 95:5, за об'ємом, гексан етилацетат, одержуючи бензил (2S)-1-[5-хлор-1,3-бензоксазол-2-іл]-2-піперидинкарбоксилат у вигляді масла

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,30 (6H, m), 7,15 (1H, d), 7,00 (1H, d), 5,30-5,15 (2H, m), 5,05 (1H, d), 4,20 (1H, d), 3,40 (1H, t), 2,40 (1H, d), 1,90-1,50 (3H, m), 1,40-1,20 (2H, m)

МС 371 ( $\text{MH}^+$ )

Приготування 29

(2S)-1-[5-Хлор-1,3-бензоксазол-2-іл]-2-піперидинкарбонова кислота



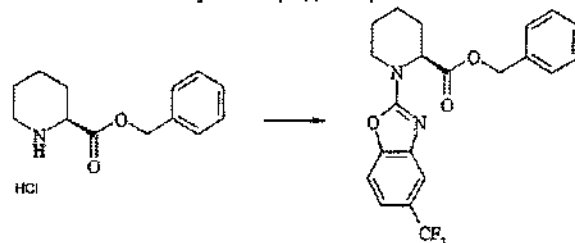
Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібною описаній в Приготуванні 3 з бензил (2S)-1-[5-хлор-1,3-бензоксазол-2-іл]-2-піперидинкарбоксилату [дивиться Приготування 28] і водного розчину гідроксиду літію, одержуючи (2S)-1-[5-хлор-1,3-бензоксазол-2-іл]-2-піперидинкарбонову кислоту у вигляді масла

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{COCl}_2$ )  $\delta$  8,70 (1H, шс), 7,40 (1H, m), 7,15 (1H, d), 7,00 (1H, d), 5,00 (1H, m), 4,20 (1H, m), 3,40 (1H, t), 2,40 (1H, m), 1,80 (2H, d), 1,60 (1H, m), 1,50 (1H, m), 1,30 (1H, m)

МС 281 ( $\text{MH}^+$ )

Приготування 30/Приклад 37

Бензил (2S)-1-[5-(трифторметил)-1,3-бензоксазол-2-іл]-2-піперидинкарбоксилат



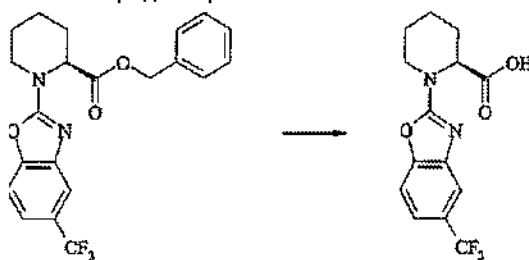
Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібною описаній в Приготуванні 2 з (2S)-2-[(бензілокси)карбоніл]піперидинію хлориду [дивиться EP 530167 A1 930303] і 2-хлор-5-трифторметил-1,3-бензоксазолу [дивиться J Med Chem (1988), 31, 1719-1728]. Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту градієнт розчинників 98:2, змінювали до 90:10, за об'ємом, гексан етилацетат, одержуючи бензил (2S)-1-[5-(трифторметил)-1,3-бензоксазол-2-іл]-2-піперидинкарбоксилат у вигляді масла

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,60 (1H, c), 7,30 (7H, m), 5,20 (2H, m), 5,15 (1H, d), 4,20 (1H, d), 3,40 (1H, t), 2,40 (1H, d), 1,90-1,30 (5H, m)

МС 405 ( $\text{MH}^+$ )

Приготування 31

(2S)-1-[5-(Трифторметил)-1,3-бензоксазол-2-іл]-2-піперидинкарбонова кислота

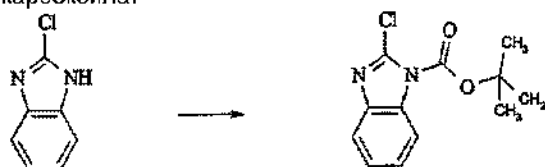


Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібною описаній в Приготуванні 3 з бензил (2S)-1-[5-(трифторметил)-1,3-бензоксазол-2-іл]-2-піперидинкарбоксилату [дивиться Приготу-

вання 30] і водного розчину гідроксиду літію, одержуючи (2S)-1-[5-(трифторметил)-1,3-бензоксазол-2-іл]-2-піперидинкарбовону кислоту у вигляді масла

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{COCl}_2$ )  $\delta$  7,60 (1H, c), 7,40 (1H, d), 7,20 (1H, d), 5,05 (1H, d), 4,25 (1H, d), 3,45 (1H, t), 2,40 (1H, d), 1,90 (3H, m), 1,65 (1H, m), 1,55 (1H, m)  
МС 315( $\text{MH}^+$ )

Приготування 32  
трет-Бутил 2-хлор-1 Н-бензімідазол-1-карбоксилат

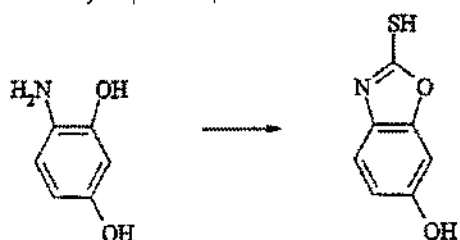


Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібною описаній в Приготуванні 21 з 2-хлорбензімідазолу і ди-*t*-бутилдикarbonату. Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту градієнт розчинників 100/0, змінювали до 90/10, за об'ємом, гексан етилацетат, одержуючи трет-бутил 2-хлор-1Н-бензімідазол-1-карбоксилат у вигляді масла

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{COCl}_2$ )  $\delta$  7,95 (1H, m), 7,65 (1H, m), 7,35 (2H, m), 1,75 (9H, c)

Приготування 33

2-Сульфаніл-1,3-бензоксазол-6-ол



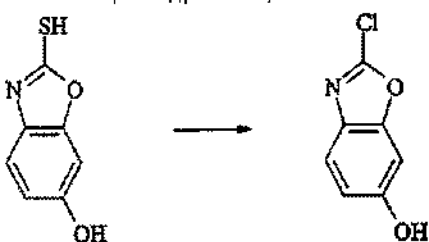
Гідроксид калію (3,13г) додавали до розчину 2,4-дигідроксианілін гідрохлориду (6,007г) і етил калію кантату (17,9г) в етанолі (100мл). Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 18 годин, після чого розчинник видаляли при пониженому тиску, залишок розчиняли у воді і рН доводили до 5 льодяною оцтовою кислотою. Коричневу тверду речовину, що утворювалась протягом 18 годин фільтрували, промивали водою і сушили, одержуючи 2-сульфаніл-1,3-бензоксазол-6-ол (5,1г) у вигляді твердої коричневої речовини

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  9,70 (1H, шс), 7,00 (1H, д), 6,85 (1H, c), 6,65 (1H, m)

МС 168( $\text{MH}^+$ )

Приготування 34

2-Хлор-6-гідрокси-1,3-бензоксазол



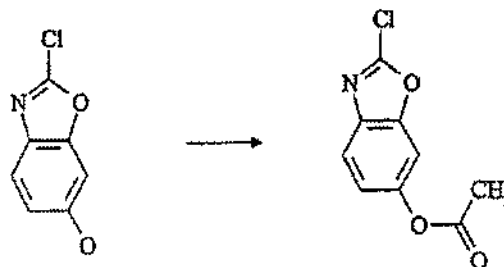
2-Сульфаніл-1,3-бензоксазол-6-ол (2,08г) [дивіться Приготування 33] додавали до тіонілхлори-

ду (12,3мл), і потім додавали диметилформамід (0,93мл). Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 5 хвилин, після чого суміш залишали охолоджуватись. Розчинник видаляли при пониженому тиску, залишок двічі азестропували з ксиленом і залишок розділяли між діетиловим етером і водою. Органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом магнію і розчинник видаляли при пониженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту градієнт розчинників 100/0, змінювали до 0/100, за об'ємом, гексан етилацетат, з 50% приростом, одержуючи 2-хлор-1,3-бензоксазол-6-ол (1,715г) у вигляді білої твердої речовини

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  9,95 (1H, c), 7,50 (1H, д), 7,05 (1H, c), 6,85 (1H, д)

МС 168( $\text{MH}^+$ )

Приготування 35 2-Хлор-1,3-бензоксазол-6-іл ацетат

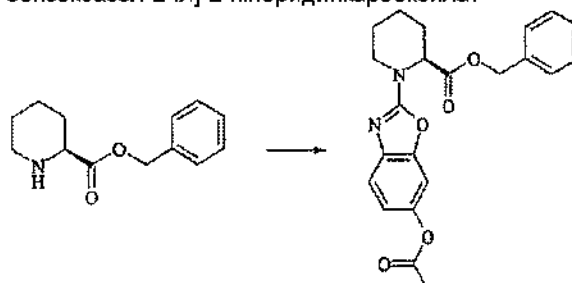


Триетиламін (1,48мл) додавали до суспензії 2-хлор-1,3-бензоксазол-6-олу (1,63г) [дивіться Приготування 34] в дихлорметані (20мл), і через 5 хвилин додавали оцтовий ангідрид (1,01мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, після чого розчинник видаляли при пониженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту градієнт розчинників 100/0, змінювали до 40/10, змінювали до 0/100, за об'ємом, гексан етилацетат, одержуючи 2-хлор-1,3-бензоксазол-6-іл ацетат (1,63г) у вигляді масла

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,65 (1H, д), 7,35 (1H, c), 7,10 (1H, д), 2,35 (3H, c)

Приготування 36/Приклад 38

Бензил (2S)-1-[6-(ацетилокси)-1,3-бензоксазол-2-іл]-2-піперидинкарбоксилат



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібною описаній в Приготуванні 2 з (2S)-2-[(бензілокси)карбоніл]піперидинію хлориду [дивіться EP 530167 A1 930303] і 2-хлор-1,3-бензоксазол-6-іл ацетату [дивіться Приготування 35]. Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використо-

вуючи в якості елюенту градієнт розчинників 80/10, змінювали до 40/10, за об'ємом, гексан етилацетат, одержуючи бензил (2S)-1-[6-(ацетилокси)-1,3-бензоксазол-2-іл]-2-піперидинкарбоксилат у вигляді гумоподібної речовини

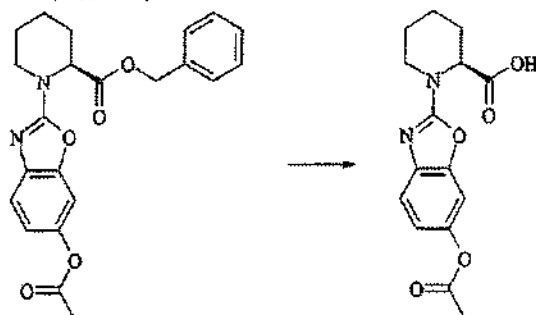
<sup>1</sup>H-ЯМР (COCl<sub>2</sub>) δ 7,30 (6H, м), 7,05 (1H, с), 6,90 (1H, м), 5,25-5,15 (2H, к), 5,05 (1H, д), 4,20 (1H, д), 3,35 (1H, т), 2,40 (1H, д), 2,35 (3H, с), 1,90-1,2 (5H, м)

МС 395 (МН<sup>+</sup>)

Обертання [α]<sub>D</sub> = -136° (с = 0,1 метанол)

Приготування 37

(2S)-1-[6-(Ацетилокси)-1,3-бензоксазол-2-іл]-2-піперидинкарбонова кислота



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібною описаній в Приготуванні 18 з бензил (2S)-1-[6-(ацетилокси)-1,3-бензоксазол-2-іл]-2-піперидинкарбоксилату [дивіться Приготування 36], одержуючи (2S)-1-[6-(ацетилокси)-1,3-бензоксазол-2-іл]-2-піперидинкарбонову кислоту у вигляді білої піни

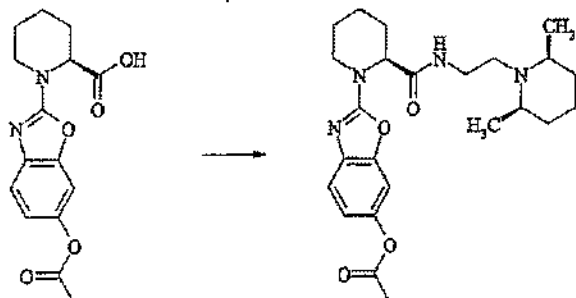
<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,35 (1H, д), 7,05 (1H, с), 6,90 (1H, д), 4,95 (1H, д), 4,15 (1H, д), 3,40 (1H, т), 2,45 (1H, д), 2,30 (3H, с), 1,90-1,80 (3H, м), 1,70-1,40 (2H, м)

МС 305 (МН<sup>+</sup>)

Обертання [α]<sub>D</sub> = -76,0° (с = 0,1 метанол)

Приготування 38/Приклад 39

2-[(2S)-2-[(2-[(цис)-2,6-Диметил-1-піперидиніл]етиламіно)карбоніл]-1-піперидиніл]-1,3-бензоксазол-6-іл ацетат



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібною описаній в Прикладі 1 з (2S)-1-[6-(ацетилокси)-1,3-бензоксазол-2-іл]-2-піперидинкарбоної кислоти [дивіться Приготування 37] і 2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]етиламіну [J Med Chem 27(5), (1984), 684-691]. Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту градієнт розчинників 100/0/0, змінювали до 99,4/1,4/0,2, за об'ємом, дихлорметан метанол 0,88 водний розчин аміаку,

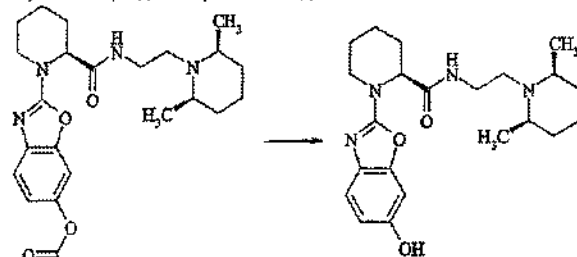
одержуючи 2-[(2S)-2-[(2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]етилатто)карбоніл]-1-піперидиніл]-1,3-бензоксазол-6-іл ацетат у вигляді білої піни

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,25 (1H, м), 7,10 (1H, д), 6,90 (1H, с), 6,70 (1H, д), 4,80 (1H, м), 4,05 (1H, д), 3,50 (2H, м), 3,30 (1H, т), 3,20-3,00 (4H, шс), 2,25 (1H, д), 2,15 (3H, с), 1,80-1,20 (17H, м)

МС 443 (МН<sup>+</sup>)

Приготування 39/Приклад 40

(2S)-N-2-[(цис)-2,6-Диметил-1-піперидиніл]етил-1-(6-гідрокси-1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксамід



2N Водний розчин аміаку (10мл) і ацетон (20мл) додавали до 2-[(2S)-2-[(2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]етиламіно)карбоніл]-1-піперидиніл]-1,3-бензоксазол-6-іл ацетату (0,389г) [дивіться Приготування 38] при 0°C Реакційну суміш поміщали в холодильник на 18 годин, після чого розчинник видаляли при пониженому тиску. Водний шар, що залишився двічі промивали етилацетатом, об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію і розчинник видаляли при пониженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту градієнт розчинників 99/1,75/0,25, змінювали до 97/3,5/0,5, за об'ємом, дихлорметан метанол 0,88 водний розчин аміаку, одержуючи (2S)-N-2-[(цис)-2,6-диметил-1-піперидиніл]етил-1-(6-гідрокси-1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксамід (0,2г) у вигляді білої піни

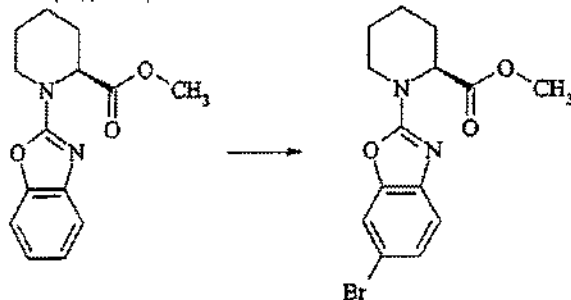
<sup>1</sup>H-ЯМР (COCl<sub>2</sub>) δ 7,15 (1H, д), 6,80 (1H, с), 6,75 (1H, м), 6,65 (1H, д), 4,90 (1H, с), 4,25 (1H, д), 3,40 (1H, м), 3,30-3,20 (2H, м), 2,75 (2H, м), 2,50-2,40 (3H, м), 1,80-1,10 (17H, м)

МС 401 (МН<sup>+</sup>)

Обертання [α]<sub>D</sub> = -75,82° (с = 0,1 метанол)

Приготування 40/Приклад 41

Метил (2S)-1-(6-бром-1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксилат



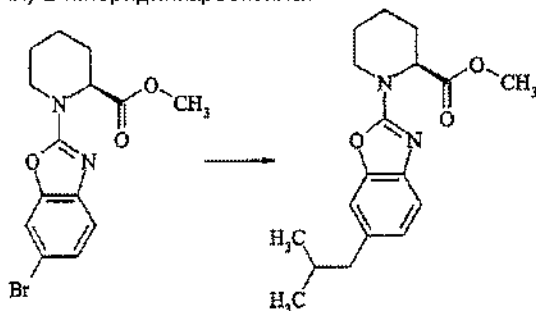
2,4,4,6-Тетрабром-2,5-циклогексадієн-1-он (4,7г) додавали до розчину метил (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксилату (3,0г) [дивіться Приготування 2] в дихлорметані (60мл)

при  $-10^{\circ}\text{C}$  протягом 10 хвилин. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і розводили дихлорметаном. Органічний шар промивали насиченим розчином кислого карбонату натрію, і потім розчином гідроксиду натрію, сушили над сульфатом натрію і розчинник видаляли при пониженому тиску, одержуючи метил (2S)-1-(6-бром-1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксилат (3,7г) у вигляді масла пурпурового кольору.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,40 (1H, c), 7,25 (1H, d), 7,20 (1H, d), 5,00 (1H, d), 4,20 (1H, d), 3,80 (3H, c), 3,40 (1H, t), 2,40 (1H, d), 1,80 (3H, m), 1,70 (1H, m), 1,40 (1H, m).

Приготування 41/Приклад 42

Метил (2S)-1-(6-ізобутил-1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксилат



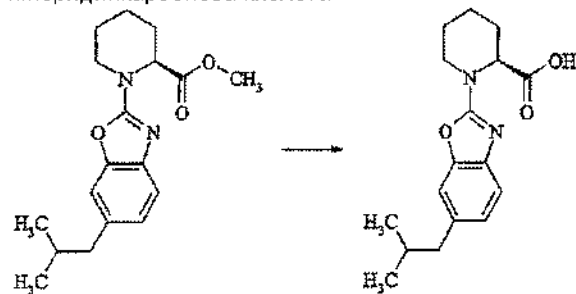
Ізобутилборну кислоту (475мг), карбонат калію (644мг) і тетрааксифенілфосфін паладію (269мг) послідовно додавали до розчину метил (2S)-1-(6-бром-1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксилату (790мг) [дивиться Приготування 40] в суміші толуол тетрагідрофуран, 60/40 за об'ємом, (20мл) в атмосфері азоту. Реакційну суміш нагрівали до  $80^{\circ}\text{C}$  протягом 20 годин, після чого розчинник видаляли при пониженому тиску і залишок розділяли між водою і дихлорметаном. Органічний шар відокремлювали і промивали водою, сушили над сульфатом магнію і розчинник видаляли при пониженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості розчинника систему 80/20, за об'ємом, гексан етилацетат, одержуючи метил (2S)-1-(6-ізобутил-1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксилат (100мг) у вигляді масла.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,25 (1H, d), 7,05 (1H, c), 6,95 (1H, d), 5,05 (1H, d), 4,20 (1H, d), 3,75 (3H, c), 3,40 (1H, t), 2,50 (2H, d), 2,35 (1H, d), 1,90-1,80 (4H, m), 1,70-1,60 (1H, m), 1,40 (1H, m), 0,95 (6H, d).

МС 317( $\text{MH}^+$ )

Приготування 42

(2S)-1-(6-ізобутил-1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбонова кислота



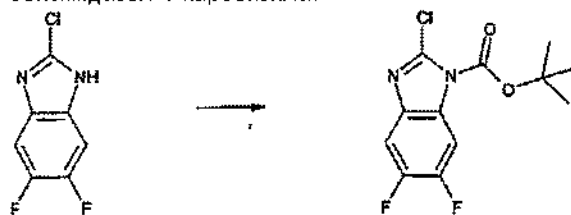
Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібною описаній в Приготуванні 3 з метил (2S)-1-(6-ізобутил-1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксилату [дивиться Приготування 41] і 1N водного розчину гідроксиду літію, одержуючи (2S)-1-(6-ізобутил-1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбонову кислоту у вигляді піни.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,30 (1H, m), 7,05 (1H, c), 6,95 (1H, d), 5,05 (1H, m), 4,20 (1H, d), 3,40 (1H, t), 2,50-2,20 (3H, m), 1,85 (4H, m), 1,70-1,40 (2H, m), 0,90 (6H, d).

МС 303( $\text{MH}^+$ )

Приготування 43

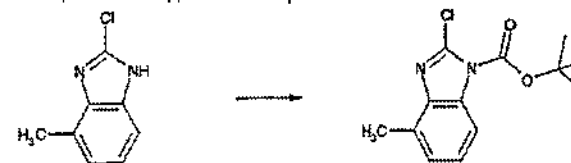
трет-Бутил 2-хлор-5,6-дифтор-1H-1,3-бензімідазол-1-карбоксилат



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою Приготування 21 з 2-хлор-5,6-дифтор-1H-1,3-бензімідазолу [J Med Chem 1997, 40(5), 811].

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_4$ -MeOH)  $\delta$  7,85 (1H, m), 7,53 (1H, m), 1,71 (9H, c).

Приготування 44 трет-Бутил 2-хлор-5-метил-1H-1,3-бензімідазол-1-карбоксилат



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою Приготування 21 з 2-хлор-4-метил-1H-1,3-бензімідазолу [WO 9015058].

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_4$ -MeOH)  $\delta$  7,74 (1H, d), 7,25 (1H, m), 7,16 (1H, d), 2,60 (3H, c), 1,73 (9H, c).

Приготування 45

трет-Бутил 2-хлор-5-метил-1H-1,3-бензімідазол-1-карбоксилат



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою Приготування 21 з 2-хлор-5-метил-1H-1,3-бензімідазолу [GB 1015937], одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді 1:1 суміші регіоізомерів.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_4$ -MeOH)  $\delta$  7,78 (1H, m), 7,53 (0,5H, d), 7,42 (0,5H, c), 7,16 (1H, m), 2,49 (1,5H, c), 2,45 (1,5H, c), 1,73 (9H, c).

Приготування 46

4-Фтор-1,3-дигідро-2H-1,3-бензімідазол-2-он





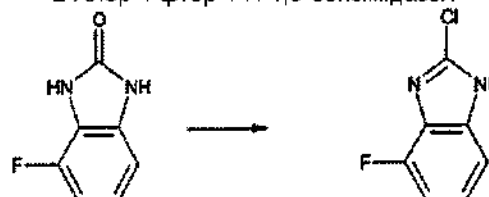
Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою Приготування 24 з 1,2-діаміно-3-фторбензолу [J O C 1969, 34(2), 384] і 1,1'-карбонілдімідазолу

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_4$ -MeOH)  $\delta$  8,98 (1H, м), 6,84-6,79 (2H, м)

Елементний аналіз Знайдено С, 54,99, Н, 3,19, N, 18,19,  $\text{C}_7\text{H}_5\text{FN}_2\text{O}$  потрібно С, 55,27, Н, 3,31, N, 18,41%

Приготування 47

2-Хлор 4-фтор-1 Н-1,3-бензімідазол

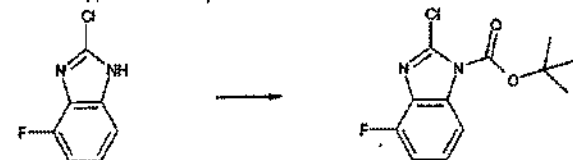


Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою Приготування 25 з 4-фтор-1,3-дигідро-2Н-1,3-бензімідазол-2-ону [дивиться Приготування 46]

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_4$ -MeOH)  $\delta$  7,32 (1H, д), 7,28 (1H, м), 7,00 (1H, т)

Приготування 48

трет-Бутил 2-хлор-4-фтор-1Н-1,3-бензімідазол-1-карбоксилат

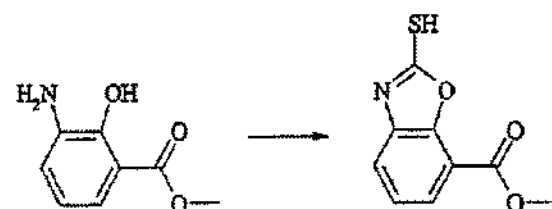


Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою Приготування 21 з 2-хлор-4-фтор-1Н-1,3-бензімідазолу [дивиться Приготування 47]

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_4$ -MeOH)  $\delta$  7,79 (1H, д), 7,38 (1H, м), 7,12 (1H, т), 1,73 (9H, с)

Приготування 49

2-Сульфаніл-7-(метокси)карбоніл-1,3-бензоксазол



До розчину метил 2-гідрокси-3-амінобензоату (1,81г) в метанолі додавали етил ксантат (1,91г) і суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 18 годин Реакційну суміш охолоджували, розчинник видаляли при пониженому тиску і залишок розводили водою До цього розчину додавали льодяну оцтову кислоту і білий осад, що утворився збирали фільтруванням Тверду речовину промивали водою і сушили, одержуючи 2-сульфаніл-7-(метокси)карбоніл-1,3-бензоксазол

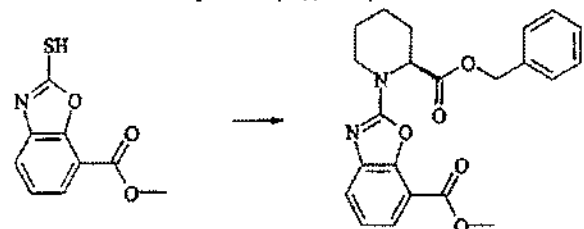
(1,59г) у вигляді білого порошку

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_4$  MeOH)  $\delta$  7,80 (1H, д), 7,39 (2H, м), 3,95 (3H, с)

МС 227,1 ( $\text{MH}^+$ )

Приготування 50/Приклад 43

Бензил (2S)-1-[7-(метокси)карбоніл-1,3-бензоксазол-2-іл]-2-піперидинкарбоксилат



2-Сульфаніл-7-(метокси)карбоніл-1,3-бензоксазол (1,00г) [дивиться Приготування 49] додавали до тіонілхлориду (4,9мл) і потім додавали диметилформамід (0,37мл) і суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 10 хвилин Суміш охолоджували і розчинник видаляли при пониженому тиску, залишок двічі азеотропували з ксиеном, одержуючи коричнево-жовту тверду речовину Цю речовину негайно розчиняли в ацетонітрилі (20мл) і додавали N-етилдіпропіламін (3,3мл) і (2S)-2-[(бензилокси)карбоніл]піперидинію хлорид (1,22г) і суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 7 годин Реакційну суміш охолоджували, розчинник видаляли при пониженому тиску, і залишок розчиняли в етилацетаті і послідовно промивали 1М водним розчином лимонної кислоти, насиченим водним розчином карбонату натрію, насиченим водним розчином хлориду натрію, потім сушили над сульфатом магнію і розчинник видаляли при пониженому тиску Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту градієнт розчинників 5:1, за об'ємом, гексан етил ацетат, одержуючи бензил (2S)-1-[7-(метокси)карбоніл-1,3-бензоксазол-2-іл]-2-піперидинкарбоксилат (0,44г) у вигляді гупо-подібної речовини оранжевого кольору

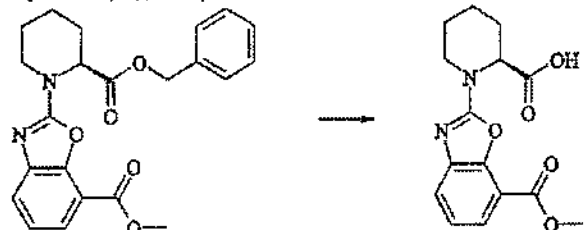
$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{COCl}_2$ )  $\delta$  7,62 (1H, д), 7,55 (1H, д), 7,28 (5H, м), 7,20 (1H, т), 5,25 (2H, м), 5,18 (1H, м), 4,25 (1H, м), 3,92 (3H, с), 3,40 (1H, м), 2,38 (1H, м), 1,90 (3H, м), 1,60 (1H, м), 1,39 (1H, м)

МС 395,3 ( $\text{MH}^+$ )

Виміряна точна маса  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5$  ( $\text{MH}^+$ ) потрібно 395,1607 Знайдено 395,1610

Приготування 51

(2S)-1-[7-(Метокси)карбоніл-1,3-бензоксазол-2-іл]-2-піперидинкарбонова кислота



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібною описаній в Приготуванні 18 з бензил (2S)-1-[7-(метокси)карбоніл-1,3-бензоксазол-2-іл]-2-піперидинкарбоксилату [ди-

вється Приготування 50], одержуючи (2S)-1-[7-(метокси)карбоніл-1,3-бензоксазол-2-іл]-2-піперидинкарбонову кислоту у вигляді гумоподібної речовини коричневого кольору

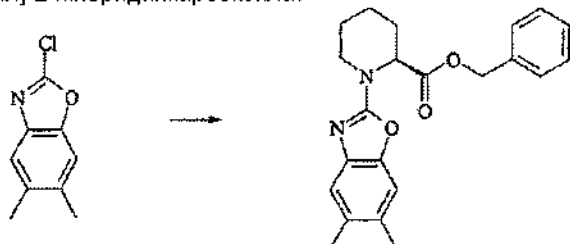
$^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_4$ -MeOH)  $\delta$  7,59 (1H, д), 7,42 (1H, д), 7,20 (1H, т), 4,80 (1H, м), 4,12 (1H, м), 3,95 (3H, с), 3,55 (1H, м), 2,42 (1H, д), 1,80-1,40 (5H, м)

МС 304,9 (MH $^+$ )

Виміряна точна маса  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$  (M $^+$ ) потрібно 304,1059 Знайдено 304,1064

Приготування 52/Приклад 44

Бензил (2S)-1-[5,6-диметил-1,3-бензоксазол-2-іл]-2-піперидинкарбоксилат



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібною описаній в Приготуванні 2 з 2-хлор-5,6-диметил-1,3-бензоксазолу [дивиться J Med Chem (1972), 15, 523-9] і (2S)-2-[(бензилокси)карбоніл]піперидину [дивиться EP 530167 A1 930303]. Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту градієнт розчинників 100/0, змінювали до 80/20, за об'ємом, гексан етилацетат, одержуючи бензил (2S)-1-[5,6-диметил-1,3-бензоксазол-2-іл]-2-піперидинкарбоксилат у вигляді твердої речовини жовтого кольору

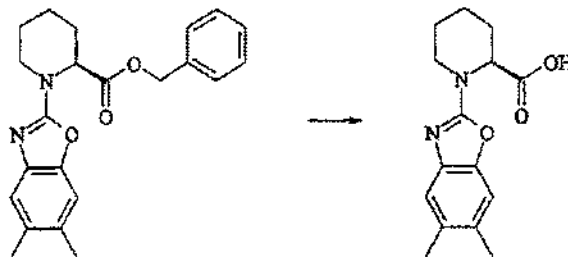
$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{SOCl}_2$ )  $\delta$  7,25 (5H, м), 7,15 (1H, с),

7,00 (1H, с), 5,15 (2H, к), 5,05 (1H, м), 4,15 (1H, д), 3,35 (1H, т), 2,35 (1H, м), 2,25 (6H, с), 1,85 (1H, м), 1,75 (2H, м), 1,60 (1H, м), 1,30 (1H, м)

МС 365,5 (MH $^+$ )

Приготування 53

(2S)-1-[5,6-Диметил-1,3-бензоксазол-2-іл]-2-піперидинкарбонова кислота



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібною описаній в Приготуванні 18 з бензил (2S)-1-[5,6-диметил-1,3-бензоксазол-2-іл]-2-піперидинкарбоксилату [дивиться Приготування 52], одержуючи (2S)-1-[5,6-диметил-1,3-бензоксазол-2-іл]-2-піперидинкарбонову кислоту у вигляді білої піни

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,15 (1H, с), 7,00 (1H, с), 4,90 (1H, м), 4,15 (1H, д), 3,40 (1H, т), 2,40 (1H, д), 2,25 (6H, с), 1,80 (3H, м), 1,55 (2H, м)

МС 275,3 (MH $^+$ )

Біологічні дані

Для підтвердження FKBP-інгібуючої природи речовин винаходу сполуки Прикладів 3, 11, 12, 17, 18, 19, 27 і 31 піддавали дослідженню, як зазначено вище в FKBP-12 і/або FKBP-52 Рівень  $\text{IC}_{50}$  і  $\text{K}_{\text{app}}$ , що спостерігався, був меншим за 1 мкМ