

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

Повідомлялось, що імуносупресант FK-506 стимулює розвиток 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). WO-A-96/40140, WO-A-96/40633 і WO-A-97/16190 описують сполуки, що мають нейротрофічну активність, але які не мають активності інгібіторів фосфатази кальцинеурини і таким чином не мають імуносупресивної активності. US-A-5721256 описує сульфонаміди і WO-A-98/13343 і WO-A-98/13355 описує гетероцикли, що проявляють нейротрофічну активність, але які не проявляють будь якої імуносупресивної активності. WO-A-92/21313 описує сульфонаміди з імуносупресивною активністю.

В WO-A-96/40140 і WO-A-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 сідничного нерву у пацієнтів. Також було встановлено, що функціональна регенерація допамінового нейрону у мишей пошкодженого токсинном MPTP стимулюється сполуками, що описані тут.

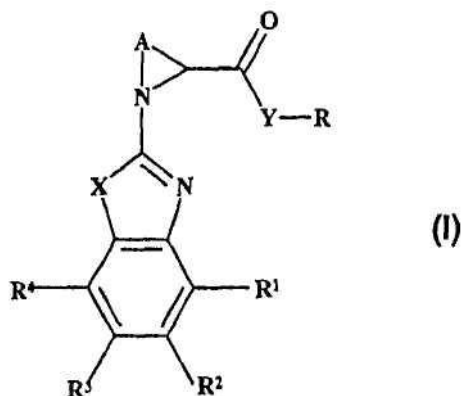
Крім того, повідомлялось, що відновлення смугастої іннервації у пацієнтів стимулювалось сполуками описаними тут, з наступним відновленням допамінергічних нейронів пошкоджених 6-гідроксидопаміном (дивіться Hamilton & Steiner, *Current Pharmaceutical Design*, 1997, 3, 405-428).

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-пролізізомерази (ротамази), імунофілінів FKBP-типу, зокрема імунофіліну FKBP-12. Представлені сполуки незначно інгібують фосфатазу кальцинеурини 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 вилікувані 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, синдроми прогресуючих атаксії), всі форми м'язової дистрофії, прогресуюча м'язова атрофія, прогресуюча бульбулярна 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, 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, дапсоніві тики, бульбулярні і ретробульбулярні захворювання оптичного нерву (наприклад, ретінопатія і ретробульбулярні неврити), захворювання слуху, такі як дзвін у вухах і пріонові захворювання.

Переважаю, 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.

Представлений винахід стосується сполуки формули:



або її фармацевтично прийнятної солі, в якій

A є нерозгалуженим C₃-C₅ алкіленом, необов'язково, заміщеним C₁-C₆ алкілом;

X є O, S, NH або N(C₁-C₆ алкіл);

Y є O, S, NH або N(C₁-C₆ алкіл);

R є C-приєднане, 4-6-членне кільце, неароматичне, гетероциклічна група, що містить один атом азоту в якості гетероатома, згадана група, необов'язково, заміщена 1, 2 або 3 замісником(ами), кожний незалежно вибирають з C₁-C₆ алкілу, C₂-C₆ алкенілу, C₃-C₇ циклоалкілу, арилу, гет, -CO₂(C₁-C₆ алкілу), -CO(гет), -CONR⁵R⁶ і -CO(арилу), згаданий алкіл і алкеніл, необов'язково, заміщені 1 або 2 замісником(ами), кожний незалежно вибирають з C₃-C₇ циклоалкілу, арилу, гет, -O(арилу), -O(C₁-C₂ алкілен)арилу, -CO(гет), -CONR⁵R⁶ і -CO(арилу);

R¹, R², R³ і R⁴ кожну незалежно вибирають з H, галогену, C₁-C₆ алкілу, C₃-C₇ циклоалкілу, галоген(C₁-C₆)алкілу, C₁-C₆ алкокси, -CONR⁵R⁶, C₃-C₇ циклоалкокси, C₃-C₇ циклоалкіл-(C₂-C₄)алкілену, C₃-C₇ циклоалкіл(C₂-C₄)алкокси і -CO₂(C₁-C₆ алкілу);

R⁵ і R⁶ або кожну незалежно вибирають з H і C₁-C₆ алкілу або, коли узяті разом вони представляють нерозгалужений C₃-C₅ алкілен;

"арил" означає феніл, необов'язково, заміщений 1, 2 або 3 замісником(ами), кожний незалежно вибирають з C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ алкокси, галогену, -CONR⁵R⁶, галоген(C₁-C₆ алкілу) і -NR⁵R⁶; і

"гет" означає 5-6-членний моноцикл, або 8-, 9- або 10-членний біцикл, кільце гетероциклічної групи містить від 1 до 3 гетероатомів, кожний незалежно вибирають з N, O і S, згадана група, необов'язково, заміщена 1, 2 або 3 замісником(ами) кожний незалежно вибирають з C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ алкокси, галогену, галоген(C₁-C₆ алкілу), фенілу і -NR⁵R⁶.

Серед вищезгаданих визначень, "галоген" означає фтор, хлор, бром або йод і алкільна, алкокси, алкенільна і алкіленільна групи містять необхідну кількість атомів вуглецю, винятки позначені, можуть мати нерозгалужені або розгалужені ланцюги.

Фармацевтично 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.

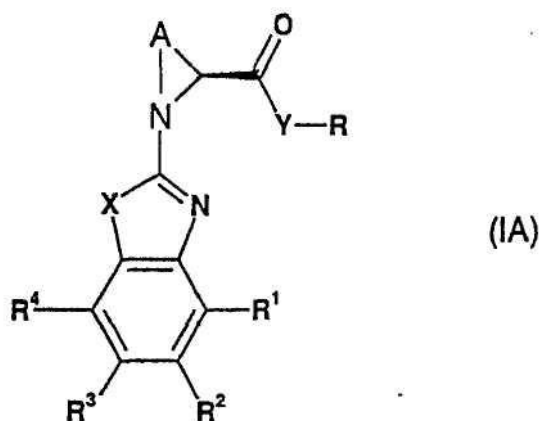
Для ознайомлення з придатними солями дивіться Berge et al., J. Pharm. Sei., 1977, 66, 1-19.

Фармацевтично 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. Коли сполука формули (I) містить алкенільну або алкеніленову групу, можуть також зустрічатися цис (E) і транс (Z) ізомерія. Представлений винахід включає індивідуальні стереоізомери сполук формули (I) і, де передбачено, їх індивідуальні таутомерні форми, разом з їх сумішами.

Розділення діастереомерів або цис і транс ізомерів може бути здійснено з використанням загальноживаних методик, наприклад, фракційною кристалізацією, хроматографією або ВЕРХ стереоізомерної суміші 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.

Особливо переважними є сполуки формули:



в яких R, R¹, R², R³, R⁴, A, X і Y є такими як раніше визначено для сполуки формули (!)■

У вище зазначених значеннях для сполуки формули (I) і (IA), наступні значення є переважними.

Переважно, A є 1,4-бутиленом.

Переважно, X є O, S або NH.

Переважно, X є O або NH.

Переважно, Y є O або NH.

Переважно, Y є NH.

Переважно, R є азетидинілом, піролідинілом або піперидинілом, кожен, необов'язково, заміщений, як

раніше зазначено для R для сполуки формули (I).

Переважно, R є 3-азетидинілом, 3-піролідинілом, 3-піперидинілом або 4-піперидинілом, кожен, необов'язково, заміщений, як раніше зазначено для R для сполуки формули (I).

Переважно, R є азетидинілом, піролідинілом або піперидинілом, кожен, необов'язково, заміщений 1, 2 або 3 замісником(ами), кожний незалежно вибирають з C₁-C₆ алкілу, гет, -CO₂(C₁-C₆ алкілу) і -CO(гет), згаданий алкіл, необов'язково, заміщений 1 або 2 замісником(ами), кожний незалежно вибирають з C₃-C₇ циклоалкілу, арилу, гет, -O(арилу), -O(C₁-C₂ алкілен)арилу і -CONR⁵R⁶.

Переважно, R є 3-азетидинілом, 3-піролідинілом, 3-піперидинілом або 4-піперидинілом, кожен, необов'язково, заміщений 1, 2 або 3 замісником(ами), кожний незалежно вибирають з C₁-C₆ алкілу, гет, -CO₂(C₁-C₆ алкілу) і -CO(гет), згаданий алкіл, необов'язково, заміщений 1 або 2 замісником(ами), кожний незалежно вибирають з C₃-C₇ циклоалкілу, арилу, гет, -O(арилу), -O(C₁-C₂ алкілен)арилу і -CONR⁵R⁶.

Переважно, R є азетидинілом, піролідинілом або піперидинілом, кожен, необов'язково, заміщений 1, 2 або 3 замісником(ами), кожний незалежно вибирають з етилу, 2-піридилу, трет-бутоксикарбонілу, хінолін-2-ілкарбонілу, 2-фенілхінолін-4-ілкарбонілу, 4-метоксихінолін-2-ілкарбонілу, 6-метокси-2-фенілхінолін-4-ілкарбонілу, 2-піперидинохінолін-4-ілкарбонілу, 2-хлорхінолін-4-ілкарбонілу, 1 Н-бензпіразол-6-ілкарбонілу, циклопропілметилу, фенілметилу, дифенілметилу, 2-піридилметилу, 3-піридилметилу, 4-піридилметилу, 2-(2-піридил)етилу, 2-(2-метилімідазол-1-іл)етилу, (1Н-1,2,4-триазол-3-іл)метилу, (2-хлорхінолін-3-іл)метилу, хінолін-4-ілметилу, хінолін-2-ілметилу, хінолін-3-іл метилу, 1-(хінолін-4-іл)етилу, (2-фторпіридин-4-іл)метилу, феноксиметилу, бензилоксиметилу, амінокарбонілметилу, 2-(амінокарбоніл)етилу і 3-(амінокарбоніл)фенілметилу.

Переважно R є 3-азетидинілом, 3-піролідинілом, 3-піперидинілом або 4-піперидинілом, кожен, необов'язково, заміщений 1, 2 або 3 замісником(ами), кожний незалежно вибирають з етилу, 2-піридилу, трет-бутоксикарбонілу, хінолін-2-ілкарбонілу, 2-фенілхінолін-4-ілкарбонілу, 4-метоксихінолін-2-ілкарбонілу, 6-метокси-2-фенілхінолін-4-ілкарбонілу, 2-піперидинохінолін-4-ілкарбонілу, 2-хлорхінолін-4-ілкарбонілу, 1Н-бензпіразол-6-ілкарбонілу, циклопропілметилу, фенілметилу, дифенілметилу, 2-піридилметилу, 3-піридилметилу, 4-піридилметилу, 2-(2-піридил)етилу, 2-(2-метилімідазол-1-іл)етилу, (1Н-1,2,4-триазол-3-іл)метилу, (2-хлорхінолін-3-іл)метилу, хінолін-4-ілметилу, хінолін-2-ілметилу, хінолін-3-ілметилу, 1-(хінолін-4-іл)етилу, (2-фторпіридин-4-іл)метилу, феноксиметилу, бензилоксиметилу, амінокарбонілметилу, 2-(амінокарбоніл)етилу і 3-(амінокарбоніл)фенілметилу.

Переважно, R¹, R², R³ і R⁴ кожну незалежно вибирають з Н, галоген(C₁-C₆)алкілу і галогену.

Переважно, R¹, R², R³ і R⁴ кожну незалежно вибирають з Н, фтору, хлору, бромі і

трифторметилу.

Переважно, R⁵ і R⁶, або кожний Н, або коли узяті разом утворюють 1,5-пентилен. Переважно, "арил" означає фенільну групу, необов'язково, заміщену CONR⁵R⁶, в якій R⁵ і R⁶, переважно, обидві Н.

Переважно, "гет" означає піридил, імідазоліл, триазоліл, хінолініл або бензпіразоліл, кожний, необов'язково, заміщений 1, 2 або 3 замісником(ами), кожний незалежно вибирають з C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ алкокси, галогену, фенілу і -NR⁵R⁶.

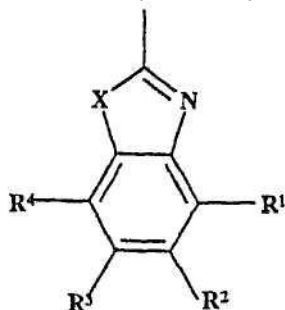
Переважно, "гет" означає піридил, імідазоліл, триазоліл, хінолініл або бензпіразоліл, кожний, необов'язково, заміщений 1, 2 або 3 замісником(ами), кожний незалежно вибирають з метилу, метокси, фтору, хлору, фенілу і піперидино.

Переважно, "гет" означає 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, імідазол-1-іл, 1Н-1,2,4-триазол-3-іл, хінолін-2-іл, хінолін-3-іл, хінолін-4-іл або 1Н-бензпіразол-6-іл, кожний, необов'язково, заміщений 1, 2 або 3 замісником(ами), кожний незалежно вибирають з C₁-C₆ алкілу, C₁-C₆ алкокси, галогену, фенілу і -NR⁵R⁶.

Переважно, "гет" означає 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, імідазол-1-іл, 1Н-1,2,4-триазол-3-іл, хінолін-2-іл, хінолін-3-іл, хінолін-4-іл або 1 Н-бензпіразол-6-іл, кожний, необов'язково, заміщений 1, 2 або 3 замісником(ами), кожний незалежно вибирають з метилу, метокси, фтору, хлору, фенілу і піперидино.

Переважно, "гет" означає 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, 1Н-1,2,4-триазол-3-іл, хінолін-2-іл, хінолін-3-іл, хінолін-4-іл, 1 Н-бензпіразол-6-іл, 2-метилімідазол-1-іл, 2-хлорхінолін-3-іл, 2-фенілхінолін-4-іл, 4-метоксихінолін-2-іл, 6-метокси-2-фенілхінолін-4-іл, 2-піперидинохінолін-4-іл, 2-хлорхінолін-4-іл або 2-фторпіридин-4-іл.

Переважно, група формули:



у сполуці формули (I) є 1,3-бензоксазол-2-ілом, 1,3-бензтіазол-2-ілом, 1Н-бензімідазол-2-ілом, 6-бром-1,3-бензоксазол-2-ілом або 6-хлор-1,3-бензтіазол-2-ілом.

Особливо переважними прикладами сполук формули (I) є описані в розділі Приклади (далі) сполуки:

(2S)-1-(1,3-Бензоксазол-2-іл)-N²-[(3S)-1-бензилпіролідин-3-іл]-2-піперидин-карбоксамід;

(2S)-1-(1,3-Бензоксазол-2-іл)-N²-[(3S)-1-(2-піридинілметил)піролідин-3-іл]-2-піперидинкарбоксамід;

(2S)-1-(1,3-Бензоксазол-2-іл)-N²-[(3S)-1-(3-піридинілметил)піролідин-3-іл]-2-піперидинкарбоксамід;

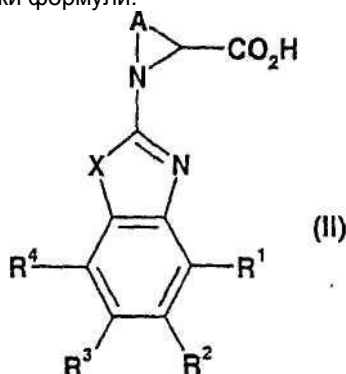
(2S)-1-(1,3-Бензоксазол-2-іл)-N²-[(3S)-1-(4-піридинілметил)піролідин-3-іл]-2-піперидинкарбоксамід;

(2S)-N²-{(3S)-1-[3-(Амінокарбоніл)фенілметил]піролідин-3-іл}-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксамід;
 (2S)-N²-{(3S)-1-[(2-Хлорхінолін-3-іл)метил]піролідин-3-іл}-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксамід;
 (2S)-N²-{(3S)-1-[(Хінолін-3-іл)метил]піролідин-3-іл}-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксамід;
 (2S)-N²-{(3S)-1-[(Хінолін-4-іл)метил]піролідин-3-іл}-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксамід;
 (2S)-N²-{(3S)-1-[(Хінолін-2-іл)метил]піролідин-3-іл}-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксамід;
 (2S)-N²-{(3S)-1-[1-(Хінолін-4-іл)етил]піролідин-3-іл}-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксамід;
 (2S)-N²-{(3S)-1-[Хінолін-2-ілкарбоніл]піролідин-3-іл}-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксамід;
 (2S)-N²-{(3S)-1-[2-Фенілхінолін-4-ілкарбоніл]піролідин-3-іл}-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксамід;
 (2S)-N²-{(3S)-1-[4-Метоксихінолін-2-ілкарбоніл]піролідин-3-іл}-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксамід;
 (2S)-N²-{(3S)-1-[6-Метокси-2-фенілхінолін-4-ілкарбоніл]піролідин-3-іл}-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксамід;
 (2S)-N²-{(3S)-1-[2-Піперидинохіноін-4-ілкарбоніл]піролідин-3-іл}-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксамід;
 (2S)-N²-{(3S)-1-[2-Хлорхінолін-4-ілкарбоніл]піролідин-3-іл}-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксамід;
 (2S)-N²-{(3S)-1-[1Н-Бензпіразол-6-ілкарбоніл]піролідин-3-іл}-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксамід;
 (2S)-N²-{(3S)-1-Бензилпіролідин-3-іл}-1-(6-бром-1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксамід;
 (2S)-1-(1,3-Бензоксазол-2-іл)-N²-(1-бензил-3-піперидиніл)-2-піперидинкарбоксамід;
 (2S)-1-(1,3-Бензоксазол-2-іл)-N²-(3R,5S)-5-[(бензилокси)метил]піролідин-3-іл-2-піперидинкарбоксаміде гідрохлорид; і

1-(1Н-1,3-Бензімідазол-2-іл)-N²-[(3S)-1-бензилпіролідин-3-іл]-2-піперидинкарбоксамід.

Сполуки формули (I) можуть бути одержані використовуючи загальноживані методики, такі як способи представлені далі, в яких R, R¹, R², R³, R⁴, A, X і Y як раніше зазначено для сполуки формули (I), якщо не вказано інше.

1) Сполуки формули (I), в яких X є O або S можуть бути одержані шляхом дегітраційного конденсування сполуки формули:



в якій X є O або S з сполукою формули:
 H—Y—R (III).

Сполуки, що мають формулу (II) можуть бути одержані згідно до способу розкритого в Приготуванні 3, як показано тут. Для таких приготувань використовуються загальноживані методики з придатними умовами, добре відомими середньому спеціалісту в цій галузі, такі що описані в стандартних підручниках, наприклад, дивіться Успіхи органічної хімії, третє видання, Джеррі Марч, 0-56, стор. 371-4.

Прикладами придатних умов є наступні:

(а) сполуку формули (II) можна спочатку перетворити у активований естер використовуючи 1-гідроксибензотриазолу гідрат і 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід гідрохлорид в присутності придатного кислотного акцептору, наприклад, триетиламіну, і тоді обробити *in situ* сполукою формули (III). Реакцію можна проводити в придатному розчиннику, такому як дихлорметан. Може також використовуватися каталітична кількість придатного каталізатору, наприклад, 4-діетиламінопіридину.

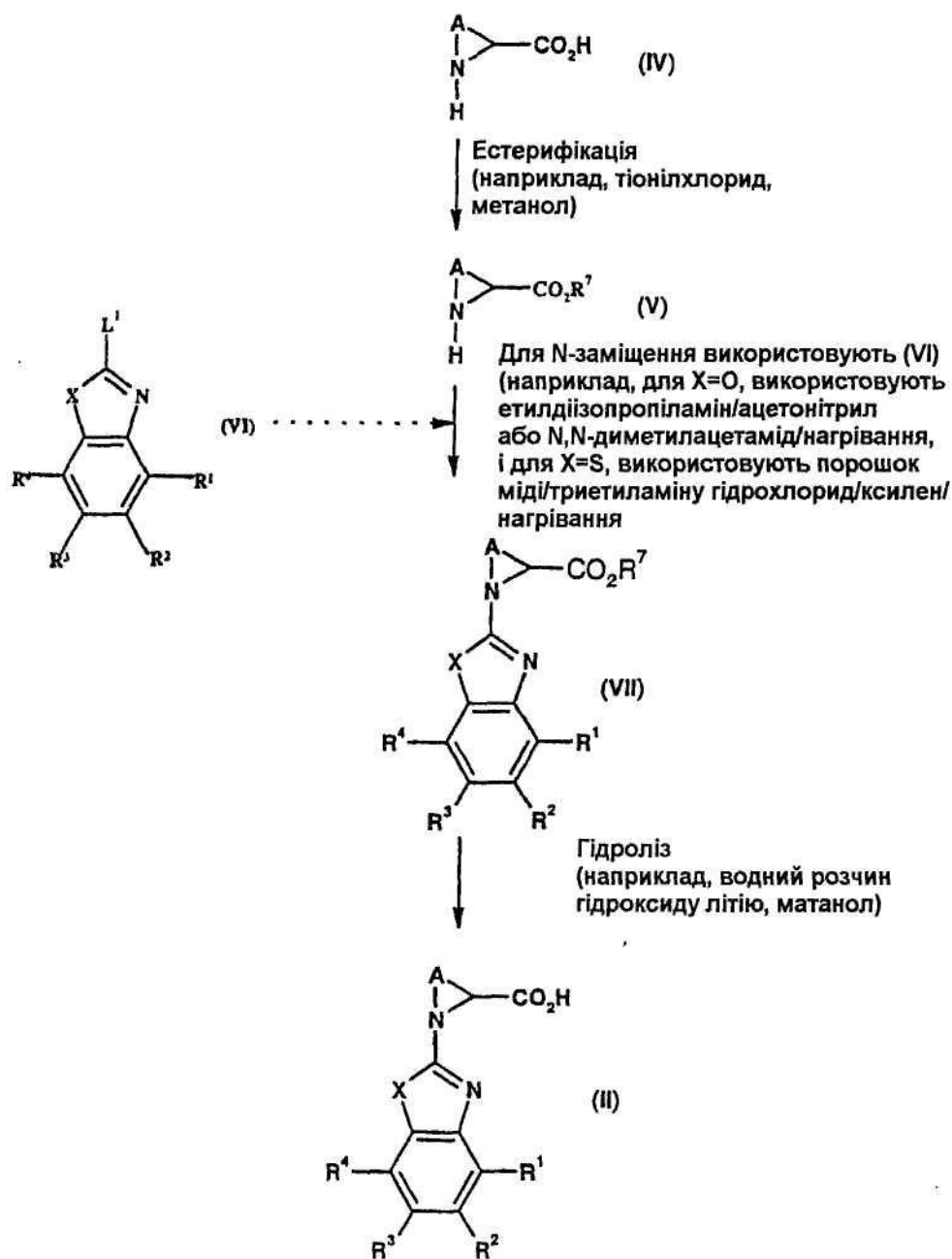
(б) сполуки формули (II) і (III) можуть, конденсуватися в присутності трифенілфосфіну і діетилазодикарбоксилату в присутності придатного розчинника, такого як тетрагідрофуран.

(в) сполуки формули (II) і (III) можуть конденсуватися в присутності 1,1'-карбонілдіімідазолу діетилазодикарбоксилату в присутності придатного розчинника, такого як тетрагідрофуран або дихлорметан.

(г) безпосереднє нагрівання разом сполук формули (II) і (III), необов'язково, в присутності придатного розчинника, наприклад, N,N-диметилацетаміду, цикlopentанолу або дифенілового етеру і, необов'язково, в присутності придатного кислотного каталізатору, наприклад, де Y є O.

Проміжні сполуки формули (II) можуть бути одержані використовуючи загальноживані методи, наприклад, шляхом показаним на Схемі 1.

Схема 1



де

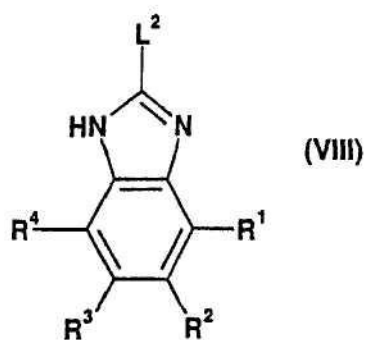
R^7 є C_1 - C_4 алкіл, переважно, метил або бензил, і

L^1 є придатною групою, що відходить, наприклад, галогеном (переважно, хлором), $-SCH_3$, $-SH$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CF_3$, $-OSO_2CH_3$ або $-OSO_2CF_3$.

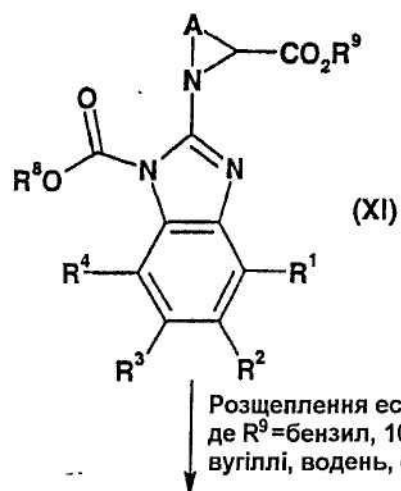
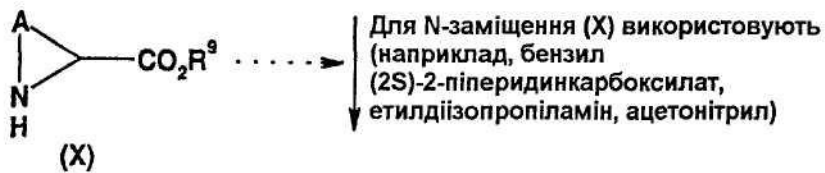
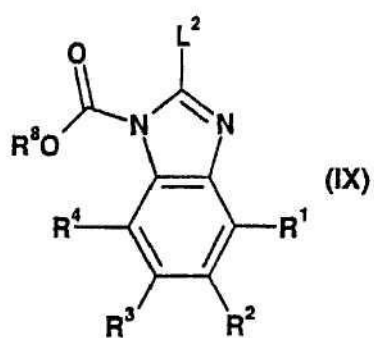
Сполуки формули (III), (IV) і (VI) можуть бути одержані з використанням загальноновживаних методик.

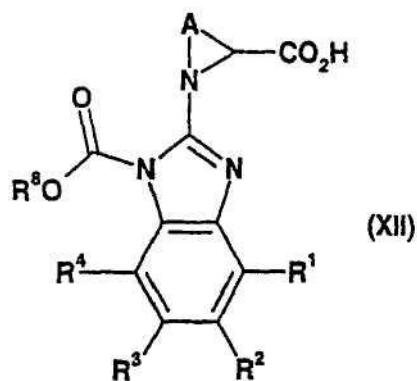
2) Сполуки формули (I), в яких $X=NH$ (тобто, сполуки формули (IB)) можуть бути одержані шляхом показаним на Схемі 2, що полягає у взаємодії сполуки формули (XIIA) або (XIIIB) з сполукою формули (III).

Схема 2

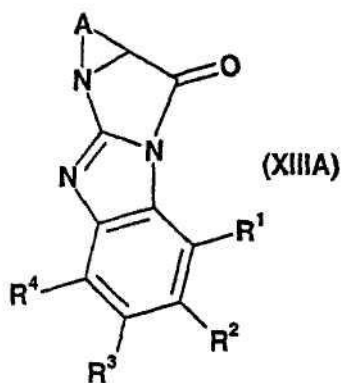


Утворення карбамату
(наприклад, ди-трет-бутилдікарбонат,
4-диметиламінопіридин, ацетонітрил)

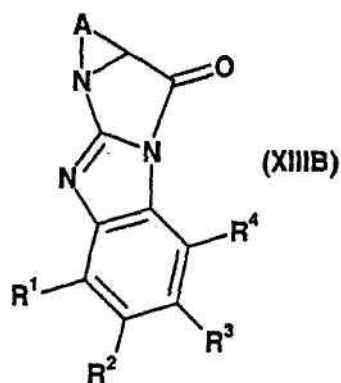




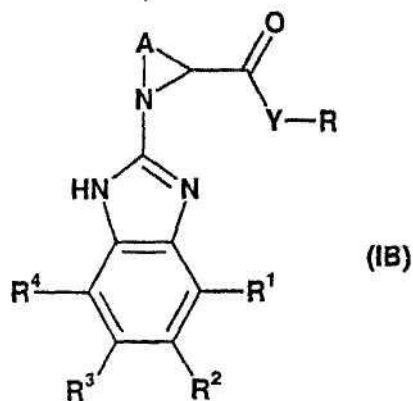
↓
Циклізація (наприклад,
1-гідоксбензтриазол,
1-(3-диметиламіно)-3-етилкарбодііміду
гідрохлорид, дихлорметан)



і/або

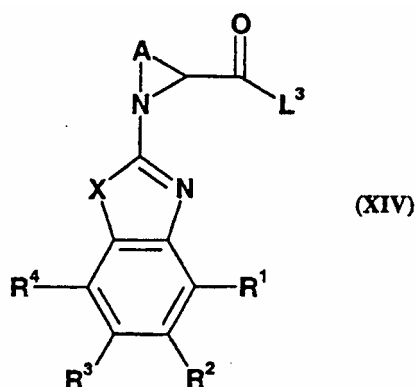


↓
H-Y-R (III) Приєднання (III)
(наприклад, 1,4-діоксан, нагрівання)



де L^2 є придатною групою, що відходить, наприклад, як раніше зазначено для L^1 ,
 R^8 є C_1 - C_4 алкілом (переважно, т-бутілом) або бензилом, і
 R^9 є C_1 - C_4 алкілом або бензилом.

Сполуки формули (VIII) і (X) можуть бути одержані використовуючи загальноновживані методи. Сполуки, що мають формули (VIII) і (X) забезпечуються Приготуваннями 46 і 47 шляхом використання в реакціях комерційно доступних сполук.



Сполуки формули (I), в яких X є O або S можуть бути одержані реакцією сполуки формули:

в якій X є O або S, з сполукою формули:

$\text{H}-\text{Y}-\text{R}$ (III),

в якій L^3 є придатною групою, що відходить, такою як

(i) галоген, переважно хлор або бром,

(ii) групою, що забезпечує активований естер, такий, що є похідним реакції сполуки формули (II) з 1-гідроксибензтриазолом, гексафторфосфатом бензтриазол-1-ілокситріс-(диметиламіно)фосфонію, тетрафторборатом O-(1H-бензтриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилураніду або пентафторфенолом,

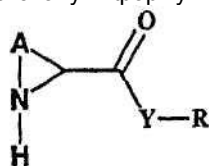
(iii) групою, що забезпечує змішаний ангідрид, такий, що є похідним реакції сполуки формули (II) з ізобутилом хлорформіату, або

(IV) групою, що забезпечує імідазолід, такий, що є похідним реакції сполуки формули (II) з 1,1'-карбонілдіімідазолом.

Реакція може бути проведена використовуючи стандартні методи.

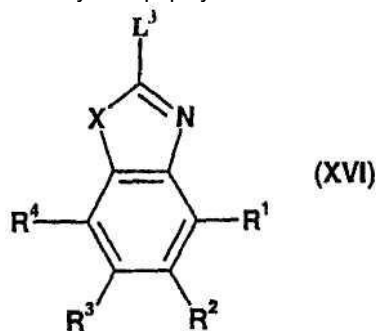
Сполуки формули (XIV) можуть бути одержані використовуючи загальноновживані методики, такі, що дозволяють одержувати їх з сполук формули (II).

4) Всі сполуки формули (I) можуть бути одержані внаслідок реакції сполуки формули:



(XV)

з сполукою формули:



в якій L^3 є як раніше зазначено для L^1 для сполуки формули (VI) і переважно є хлором.

В переважній методиці, де L^3 є хлором, реакцію можна проводити в присутності придатного кислотного акцептору, наприклад, етилдїізопропіламіну і в присутності придатного розчинника, наприклад, ацетонїтрилу або N,N-диметилацетамїду, при нагріванні.

Коли X=S, реакцію можна проводити використовуючи порошок міді, гідрохлорид триетиламіну і ксилен, при нагріванні. Сполуки формули (XV) можуть бути одержані використовуючи загальноновживані методики, подібні до тих, що описані далі в Приготуванні 47. Сполуки формули (XVI) можуть бути одержані використовуючи загальноновживані методики, такі, що описані далі в Приготуванні 47.

Повинно бути зрозуміло, що деякі сполуки формули (I) можуть бути перетворені у інші сполуки формули (I) використовуючи загальноновживані методи, наприклад, використовуючи стандартні методи взаємоперетворень. Всі з вищезгаданих реакцій і приготувань нових вихідних сполук, що використовуються в попередніх методиках є загальноновживаними 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. Повинно бути зрозуміло середньому спеціалісту в цій галузі, що межі деяких описаних процесів, порядок використовуємих стадій синтезу може змінюватися і залежатиме inter alia факторів, таких як природа інших функціональних груп, що

присутні у частині субстрату, придатність проміжних продуктів і використання захисних груп (якщо має місце). Зрозуміло, що такі фактори будуть впливати на вибір реагентів для використання у згаданих стадіях синтезу.

Фармацевтично прийнятна сіль сполуки формули (I) може бути легко одержана змішуванням розчинів сполуки формули (I) і бажаної кислоти або основи, в залежності від обставин. Сіль 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 спареної 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, D.A., 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, фенілаланін-пролін зв'язаний в N-сукциніл-ala-rpe-rго-rpe-p-нітроанлід [сукциніл-AFPF-pHA]) може бути визначена шляхом спостереження за відщепленням pHA від трансPго-вмісного пептиду під дією надлишку хімотрипсину.

Значення IC₅₀ (концентрація сполуки формули (I), що дає 50% інгібування) визначали використовуючи наступну методику дослідження. Буфер для дослідження (2,175мл) (50мМ 4-(2-гідроксиетил)-1-піперазинетансульфонової кислоти (ГЕПЕС), 100 мМ NaCl, 1 мМ дитіотреїтолу (ДТТ), pH 8,0) доводили до температури 10°C в кюветі. До буферу для дослідження додавали і змішували 12,5мл розчину представленої сполуки в ДМСО, 250мкл 60мг/мл розчину α-хімотрипсину в 1мМ водному розчині хлор водневої 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 10нМ до 100мкМ) виражаючи як % інгібування контрольної константи швидкості. IC₅₀ оцінювали використовуючи нелінійну сигмоїдальну криву побудовану за найменшими квадратами даних відповіді дозі.

K_{i,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 12,5 мкл розчину представленої сполуки в ДМСО, 250мкл 60мг/мл розчину α-хімотрипсину в 1мМ водному розчині хлорводневої кислоти і потім 50мкл розчину людського рекомбінантного FKBP-12 (1,5мкМ). Реакції 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 (ш) розраховували з відношення концентрації цис (зв'язаного leu-rго)-сукциніл-ALPF-pHA при t₀ і константи швидкості першого порядку при різних концентраціях інгібітору [I]. Данні у формі ш_{інт}/ш_{контрол} ш. [I] корегували з рівнянням для зворотного тісного зв'язування інгібування одержаного значення для K_{i,app} (дивіться Morrison, J.F., et al, Comments Mol. Cell Biophys., 1985, 2, 347-368). Цей аналіз використовували коли K_{i,app} наближався концентрації FKBP-12 в дослідженні (30нМ). Аналіз Діксона (дивіться Dixon, M., Biochem. J., 1953, 55, 170-171) використовували для генерування значення K_{i,app} для менш потенційних сполук. Та ж сама методика використовувалася до генерування K_{i,app} для FKBP52 з наступними модифікаціями: сорока мікролітрами людського рекомбінантного FKBP52 (5,2мкМ) заміняли FKBP12 і 2,185мл буферу для дослідження використовуємого у дослідженні.

Сполуки винаходу проявляють активність інгібіторів по відношенню до FKBP-12 ферменту. Експерименти проведені раніше показали, що сполуки винаходу також проявляють активність інгібіторів по відношенню до FKBP-52 ферменту.

Фермент FKBP-52 може бути експресований і охарактеризований за методикою описаною Peattie, DA, et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1992 Nov. 15; 89 (22): 10974-8. Фермент FKBP-52 згадувався у наступних джерелах: Miyata, Y., et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1997 Dec. 23; 94(26): 14500-5; Tai, P. K., et al. Biochemistry 1993 Aug. 31; 32(34): 8842-7; Bose, S. et al. Science, 274, 1715-5, 1996 і Czar, M. J., et al. Molecular Endocrinology 9, 1549-1560, 1995.

Активність сполук формули (I) у стимулюванні росту нейритів може бути визначена на експлантаних культурах спинних корінчиків ганглію ембріонів курчат. Спинні корінчики ганглію (СКГ) виділяли асептично, згідно до методики Bray (дивіться "Culturing Nerve Cells", Ed. G. Banker і K. Goslin, MIT Press, Cambridge, MA, 1991, p.119). Ганглії збирали в Ca²⁺/Mg²⁺-вільний буфер Тірода (Tyrodes) на льоді до тих пір доки не збирали весь ганглій. Ганглії переносили до колагенвмісних 24-коміркових культурних платівок, що містять Нейробазальне середовище плюс B27 доповнення і інкубували при 37°C в атмосфері 5% CO₂. Додавали представлені сполуки після дозволених для атаки ганглія 4 годин. Експлантанти 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 експлантанту 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% CO₂. Клітини поміщали 1x10⁶ клітин на комірку і обробляли протягом 5 днів 400нМ афідіколіну. Клітини промивали і обробляли ФРН 10нг/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 невриту в 20 випадкових зразках.

Нейротрофічна активність представлених сполук може бути оцінена *in vivo* використовуючи модель пошкодженого сідничного 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, 287-296), 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 фібрії, як модель для регенерування при хворобі Альцгеймера (дивіться Cassel, J.C, Duconseille, E., Jeltsch, H. i Will, B., *Prog. Neurol.*, 1997, 51, 663-716). Сполуки формули (I) 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, сполуки формули (I) 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 поліетиленгліколи. 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.

Сполуки формули (I) можуть призначатися парентерально, наприклад, внутрішньовенно, внутрішньочеревинно, внутрішньовагінально, внутрішньошлунково, внутрішньогрудинно, внутрішньочерепно, внутрішньом'язово або підшкірно, або вони можуть бути призначені використовуючи прилади для вливання. 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 придатно забуферені (переважно, з pH від 3 до 9). Одержання придатних парентеральних рецептур за стерильних умов є легко здійсненим використовуючи стандартну фармацевтичну техніку добре відому спеціалісту в цій галузі.

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

Таким чином, таблетки або капсули сполуки формули (I) 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 дозування і такі дози знаходяться в межах цього винаходу.

Сполуки формули (I) можуть також бути призначені інтраназально, або шляхом інгаляції, або зручно доставляємим форм ігаляційних сухих порошоків 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 сполуки формули (I) 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 сполуки формули (I) для призначення пацієнту. Повна добова доза аерозолю 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, сполуки формули (I) можуть бути призначені у формі супозиторіїв або песарій, або вони можуть бути використані місцево у формі лосьону, 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 тонкоподрібненою суспензією в ізотонічному, pH урівноваженому, стерильному саліні, або, переважно, розчином в ізотонічному, pH урівноваженому, стерильному саліні, необов'язково, в комбінації з консервантами, такими як бензилалконій 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, поліоксиетилен поліоксипропіленова сполука, емульсифікований віск і вода. Альтернативно, вони можуть бути переведені в рецептури, що є придатними лосьйонами або кремами, суспендованими або

розчиненими в, наприклад, суміші одного або більшої кількості наступних компонентів: мінеральне масло, моностеарат сорбіту, поліетиленгліколь, рідкий парафін, полісорбат 60, цетил естерифікований віск, цетеариловий спирт, 2-октилдодеканол, бензиловий спирт і вода.

Сполуки формули (I) 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 агента 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 фармацевтично прийнятну сіль або її сольват, разом з фармацевтично прийнятним ексципієнтом, розріджувачем або носієм;

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

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

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

(v) використання сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або композиції, для виготовлення медикаменту для лікування нейрологічного 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 бульбарна 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, дапсоніві тики, бульбарні і ретробульбарні захворювання оптичного нерву (наприклад, ретінопатія і ретробульбарні неврити), захворювання слуху, такі як дзвін у вухах і пріонові захворювання;

(vii) використання як в (vi), 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;

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

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

(x) спосіб лікування людини, що страждає на неврологічне захворювання або розлад, таке як нейродегенеративне захворювання, який полягає у призначенні згаданих людині ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично 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 центральну або периферійну нервову систему (наприклад, атрофія мозочку, синдроми прогресуючих атаксій), всі форми м'язової дистрофії, прогресуюча м'язова атрофія, прогресуюча бульбарна 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, дапсоніві тики, бульбарні і ретробульбарні захворювання оптичного нерву (наприклад, ретінопатія і ретробульбарні неврити), захворювання слуху, такі як дзвін у вухах і пріонові захворювання;

(xii) 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; і

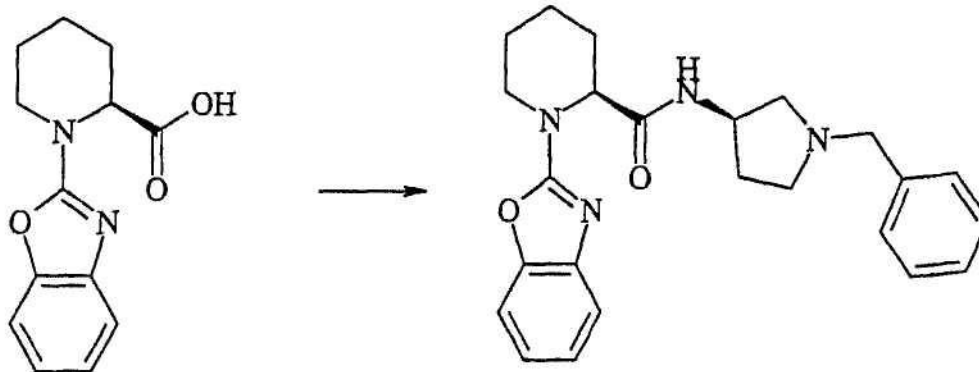
(xiii) будь які нові проміжні сполуки описані тут;

(xiv) використання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або композиції, для виготовлення медикаменту, що призначений для лікування захворювання, яке виникло внаслідок дефіциту або надмірного продукування FKBP-12 або FKBP-52.

Наступні Приклади ілюструють одержання сполук формули (I). При наданні назв одержаним сполукам був використаний програмний продукт ACD/IUPAC Pro.

Приклад 1

(2S)-1-(1,3-Бензоксазол-2-іл)-N²-[(3R)-1-бензилпіролідін-3-іл]-2-піперидинкарбоксамід



Триетиламін (0,167мл) додавали до розчину (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбонової кислоти (100мг) [дивіться Приготування 3], 1-гідроксибензтриазолу гідрат (60,4мг), (3R)-і-бензилпіролідін-3-іламін (78,7мг) і 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід гідрохлориду (85,4мг) в дихлорметані (30мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, після чого суміш розводили водою і органічний шар відокремлювали, сушили над безводним сульфатом натрію і розчинник видаляли при пониженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту градієнт розчинників 50:50:0, змінювали до 25:75:0, змінювали до 20:80:1, за об'ємом, гексан:етилацетат:0,88 водний розчин аміаку, одержуючи (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-N²-[(3R)-1-бензилпіролідін-3-іл]-2-піперидинкарбоксамід у вигляді жовтого масла (94мг).

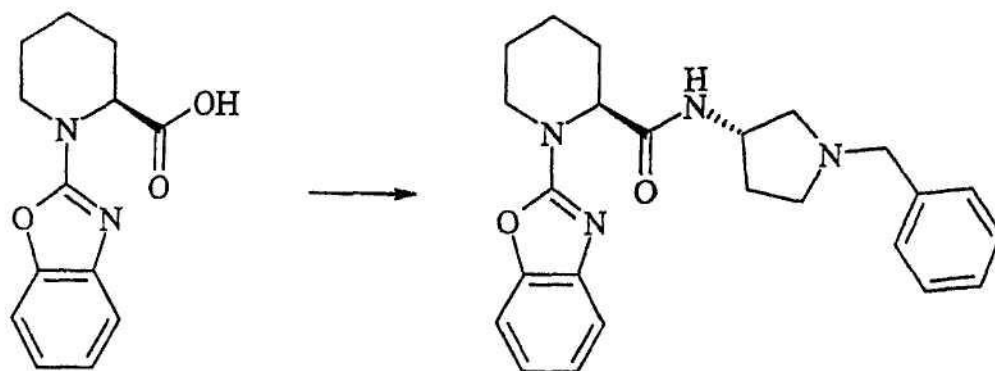
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,40 (1H, д), 7,30-7,20 (7H, м), 7,10 (1H, м), 6,70 (1H, д), 4,90 (1H, с), 4,45 (1H, м), 4,25 (1H, д), 3,70-3,50 (2H, м), 3,20 (1H, т), 2,80 (1H, м), 2,50 (2H, м), 2,40-2,20 (3H, м), 1,80-1,50 (6H, м).

Елементний аналіз: Знайдено С, 69,70; Н, 7,15; N, 13,16; C₂₄H₂₈N₄O₂·0,5 H₂O потрібно С, 69,71; Н, 7,07; N, 13,09%.

Обертання: [α]_D²⁵ = -40,9° (с = 0,09, метанол).

Приклад 2

(2S)-1-(1,3-Бензоксазол-2-іл)-N²-[(3S)-1-бензилпіролідін-3-іл]-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 (3S)-і-бензилпіролідін-3-іламіну. Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту градієнт розчинників 50:50:1, змінювали до 20:80:1, за об'ємом, гексан:етилацетат:0,88 водний розчин аміаку, з 10% приростом. Продукт в подальшому очищали перекристалізацією з етилацетат:гексан, одержуючи (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-N²-[(3S)-1-бензилпіролідін-3-іл]-2-піперидинкарбоксамід у вигляді білої твердої речовини.

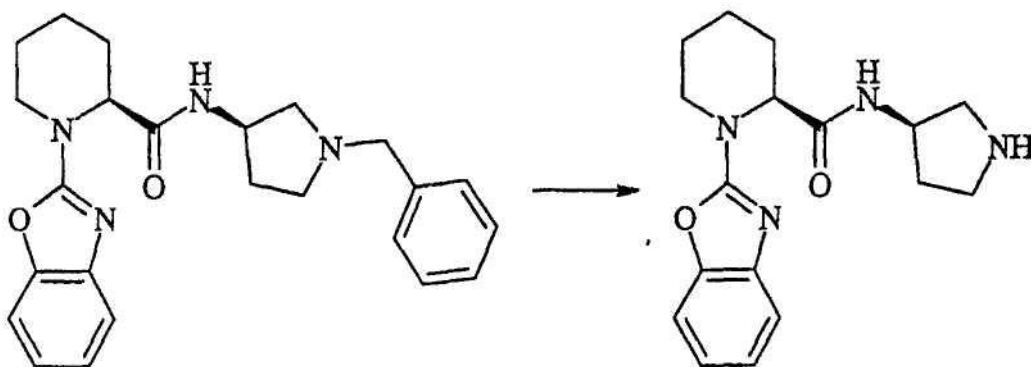
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,40 (1H, д), 7,30 (1H, м), 7,20 (6H, с), 7,05 (1H, т), 6,60 (1H, д), 4,85 (1H, с), 4,45 (1H, шс), 4,25 (1H, д), 3,60 (2H, с), 3,20 (1H, т), 2,75 (1H, м), 2,55 (2H, м), 2,35 (1H, м), 2,25 (2H, м), 1,80-1,50 (4H, м), 1,30 (2H, м).

Елементний аналіз: Знайдено С, 71,00; Н, 7,00; N, 13,80; C₂₄H₂₈N₄O₂ потрібно С, 71,26; Н, 6,98; N, 13,85%.

Обертання: [α]_D²⁵ = -102,0° (с = 0,1, метанол).

Приклад 3

(2S)-1-(1,3-Бензоксазол-2-іл)-N²-[(3R)-піролідін-3-іл]-2-піперидинкарбоксамід



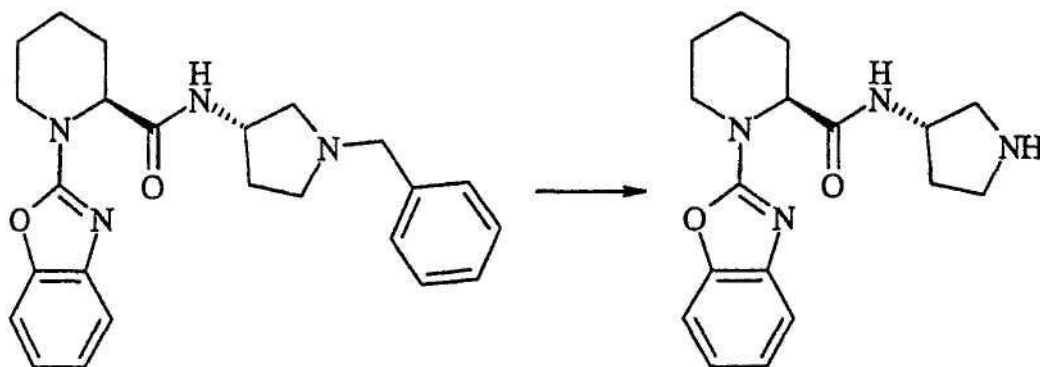
20% в/в Гідроксид паладію на вугіллі (12,5мг) додавали до розчину (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-N²-[(3R)-1-бензилпіролідин-3-іл]-2-піперидинкарбоксаміду (62,5мг) [дивіться Приклад 1] в етанолі (10мл). Реакційну суміш гідрували при 414кПа (60 псі) протягом 56 годин, після чого каталізатор відфільтровували і розчинник видаляли при пониженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту градієнт розчинників 95:5 змінювали до 90:10, за об'ємом, етилацетат:діетиламін, одержуючи (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-N²-[(3R)-піролідин-3-іл]-2-піперидинкарбоксамід (1мг) у вигляді масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,35 (1H, д), 7,25 (1H, м), 7,20 (1H, т), 7,00 (1H, м), 6,65 (1H, шс), 4,85 (1H, шс), 4,40 (1H, шс), 4,25 (1H, д), 3,20 (1H, т), 2,80 (1H, шс), 2,65 (1H, м), 2,55 (1H, м), 2,40-2,20 (4H, м), 1,80-1,60 (6H, м).

МС: 314 (M⁺).

Приклад 4

(2S)-1-(1,3-Бензоксазол-2-іл)-N²-[(3S)-піролідин-3-іл]-2-піперидинкарбоксамід



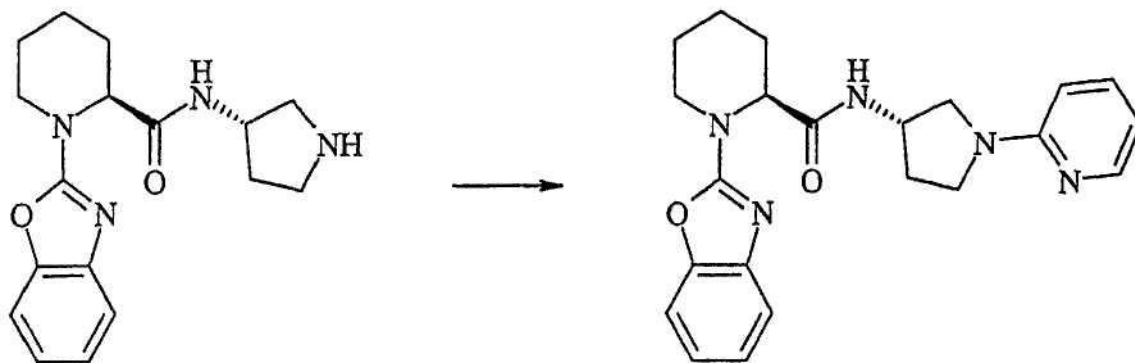
Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібною описаній в Прикладі 3 з (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-N²-[(3S)бензилпіролідин-3-іл]-2-піперидин-карбоксаміду [дивіться Приклад 2] і 20% гідроксиду паладію на вугіллі, одержуючи (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-N²-[(3S)-піролідин-3-іл]-2-піперидинкарбоксаміду у вигляді коричневої піни.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,30 (1H, д), 7,25 (1H, м), 7,20 (1H, м), 7,00 (1H, м), 6,60 (1H, д), 4,80 (1H, с), 4,40 (1H, м), 4,20 (1H, д), 3,25 (1H, т), 3,20 (1H, м), 3,00-2,80 (2H, м), 2,70 (1H, д), 2,40 (1H, м), 2,15 (1H, м), 1,80-1,50 (7H, м).

Елементний аналіз: Знайдено С, 60,85; Н, 7,14; N, 15,79; C₁₇H₂₂N₄O₂ 0,25CH₂Cl₂ 0,4H₂O потрібно С, 60,43; Н, 6,85; N, 16,34%.

Приклад 5

(2S)-1-(1,3-Бензоксазол-2-іл)-N²-[(3S)-1-(2-піридиніл)піролідин-3-іл]-2-піперидинкарбоксамід



Кислий карбонат натрію (28,6мг) додавали до розчину (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-N²-[(3S)-піролідин-3-іл]-2-піперидинкарбоксаміду (104,9мг) [дивіться Приклад 4] і 2-бромпіридину (52,7мг) в ацетонітрилі (5мл).

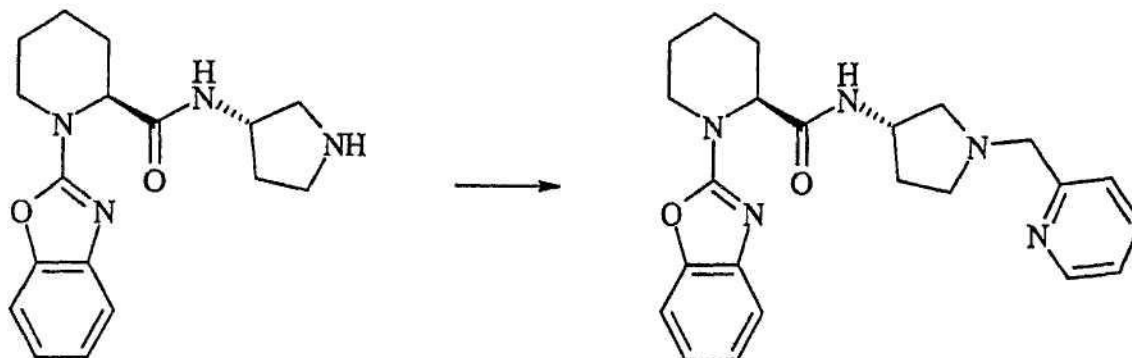
Реакційну суміш нагрівали при 75°C протягом 48 годин, після чого ще додавали кислий карбонат натрію (28,6мг) і суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом наступних 24 годин. Розчинник видаляли при пониженому тиску і залишок розділяли між етилацетатом і водою, органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом магнію і розчинник видаляли при пониженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості розчинника систему 93:7:1, за об'ємом, дихлорметан:метанол:0,88 водний розчин аміаку і потім очищали на другій колонці використовуючи в якості елюенту 95:5, за об'ємом, етилацетат:діетиламін, одержуючи (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-N²-[(3S)-1-(2-піридиніл)піролідін-3-іл]-2-піперидинкарбоксамід (11мг) у вигляді коричневого масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,15 (1H, д), 7,40 (1H, м), 7,25 (2H, м), 7,20 (1H, м), 7,05 (1H, м), 6,80 (1H, д), 6,60 (1H, т), 6,30 (1H, т), 4,90 (1H, м), 4,60 (1H, м), 4,25 (1H, д), 3,75 (1H, м), 3,50 (2H, м), 3,45 (1H, д), 3,20 (1H, т), 2,40-2,20 (2H, м), 2,05 (1H, м), 1,80-1,60 (5H, м).

Точна маса: Знайдено 392,2073 (MH⁺), C₂₂H₂₅N₅O₂ потрібно 392,2086 (MH⁺).

Приклад 6

(2S)-1-(1,3-Бензоксазол-2-іл)-N²-[(3S)-1-(2-піридинілметил)піролідін-3-іл]-2-піперидинкарбоксамід

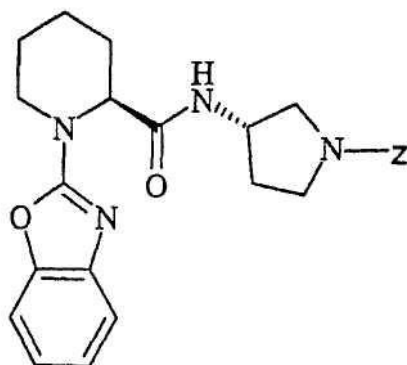


Карбонат калію (0,052 г) додавали до розчину (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-N²-[(3S)-1-(2-піролідін-3-іл)піперидинкарбоксаміду (108,2мг) [дивіться Приклад 4] і 2-(хлорметил)піридину в ацетонітрилі (6,8мл, 0,055М) при 0°C. [2-(Хлорметил)піридин одержували з 2-(хлорметил)піридин гідрохлориду шляхом розділення між діетиловим етером і насиченим водним розчином кислого карбонату натрію. Розділені органічні фази промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію і розчинник видаляли при пониженому тиску. Одержану вільну основу негайно розчиняли в ацетонітрилі і використовували. 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 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 (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-N²-[(3S)-1-(2-піридинілметил)піролідін-3-іл]-2-піперидинкарбоксамід (63,1мг) у вигляді масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,45 (1H, д), 7,50 (1H, т), 7,40 (1H, д), 7,30-7,00 (5H, м), 6,80 (1H, д), 4,85 (1H, с), 4,50 (1H, м), 4,25 (1H, д), 3,70 (2H, т), 3,20 (1H, т), 2,80 (1H, м), 2,65 (1H, м), 2,55 (1H, д), 2,40-2,00 (4H, м), 1,80-1,60 (5H, м). Елементний аналіз: Знайдено С, 62,01; Н, 6,38; N, 15,39; C₂₃H₂₇N₅O₂ · 1,25H₂O · 0,25CH₂Cl₂ потрібно С, 62,16; Н, 6,73; N, 15,59%.

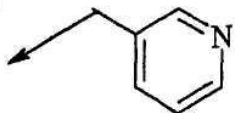
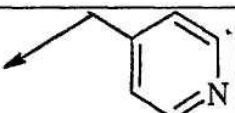
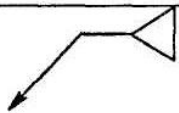
Приклади 7-9

Сполуки наступних згрупованих прикладів (Таблиця 1) загальної формули:



одержували за методикою подібною описаній в Прикладі 6 з (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-N²-[(3S)-1-піролідін-3-іл]-2-піперидинкарбоксаміду [дивіться Приклад 4] і відповідного галоїду.

Таблиця 1

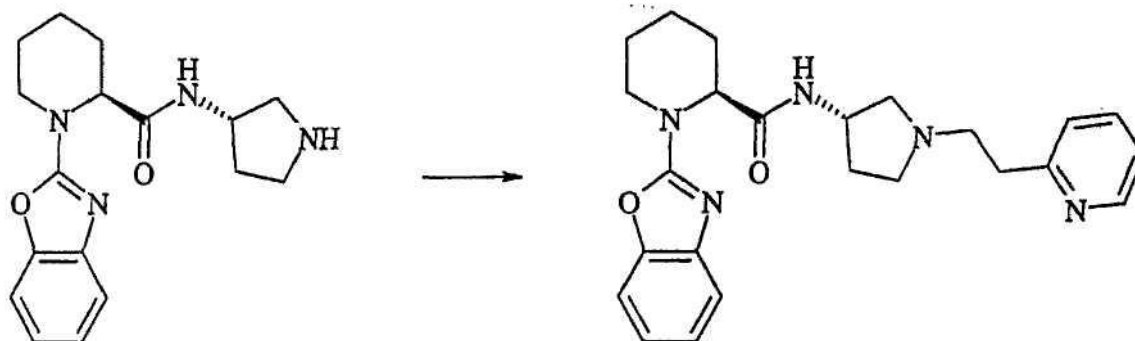
Приклад №	Вихідний матеріал Приг. №	Z	Аналітичні дані
7 ¹	4		¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,95 (1H, с), 8,80 (1H, д), 8,60 (1H, д), 8,40 (1H, д), 7,75 (1H, с), 7,40 (1H, д), 7,25 (1H, д), 7,15 (1H, т), 7,00 (1H, т), 4,80 (1H, м), 4,60-4,30 (3H, м), 3,60 (1H, м), 3,50 (1H, м), 3,40-3,0 (4H, м), 2,50-2,20 (3H, м), 2,10-1,20 (5H, м). Елементний аналіз: Знайдено С, 51,42; Н, 6,55; N, 12,51; C ₂₃ H ₂₇ N ₅ O ₂ · 2HCl · 3,5H ₂ O, потрібно С, 51,02; Н, 6,70; N, 12,93%. Обертання: [α] _D ²⁵ = -93,0° (с=0,1 метанол).
8	4		¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,40 (2H, д), 7,35 (1H, д), 7,25 (1H, д), 7,20 (1H, т), 7,10 (2H, м), 7,05 (1H, м), 6,75 (1H, д), 4,85 (1H, с), 4,40 (1H, м), 4,25 (1H, д), 3,55 (2H, с), 3,20 (1H, т), 2,75 (1H, м), 2,55 (2H, м), 2,40 (1H, м), 2,25 (3H, м), 1,80-1,50 (5H, м). Елементний аналіз: Знайдено С, 60,40; Н, 6,16; N, 14,61; C ₂₃ H ₂₇ N ₅ O ₂ · 2H ₂ O · 0,25CH ₂ Cl ₂ потрібно С, 60,34; Н, 6,86; N, 15,13%. МС: 407 (MH ⁺).
9	4		¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 7,40 (1H, д), 7,25 (1H, м), 7,20 (1H, м), 7,05 (1H, м), 6,70 (1H, д), 4,90 (1H, с), 4,45 (1H, м), 4,25 (1H, д), 3,20 (1H, т), 2,80 (1H, т), 2,60 (2H, д), 2,40 (1H, м), 2,30 (4H, м), 1,80-1,60 (6H, м), 0,80 (1H, м), 0,45 (2H, м), 0,00 (2H, м). Елементний аналіз: Знайдено С, 62,66; Н, 7,30; N, 13,59; C ₂₁ H ₂₈ N ₂ O ₂ · 2H ₂ O потрібно С, 62,35; Н, 7,97; N, 13,85%. МС: 369 (MH ⁺). Обертання: [α] _D ²⁵ = -90,0° (с = 0,1, метанол).

Зноска

1. Гідрохлоридну сіль одержували по методу подібному до описаного в Прикладі 11.

Приклад 10

(2S)-1-(1,3-Бензоксазол-2-іл)-N²-(3S)-1-[2-(2-піридиніл)етил]піролідин-3-іл-2-піперидинкарбоксамід

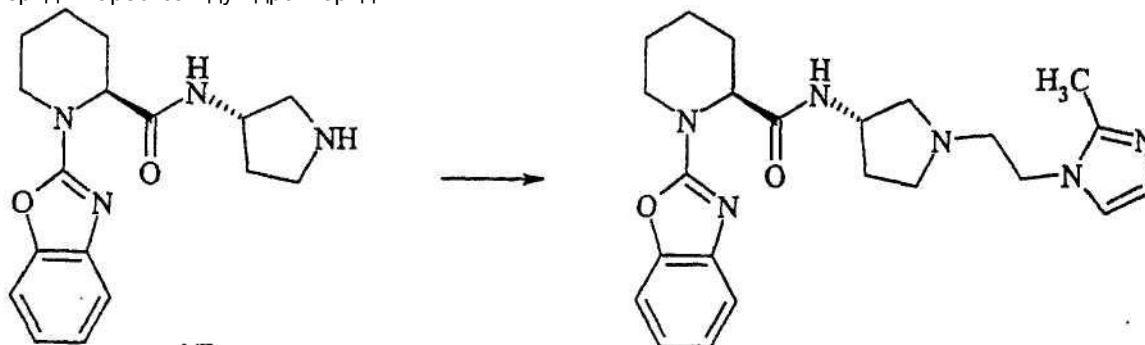


2-Вінілпіридин (0,02мл) додавали до розчину (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-N²-[(3S)піролідин-3-іл]піперидинкарбоксамід (53,6мг) [дивіться Приклад 4] в діетиловому етері (5мл). Додавали бензилтриметиламонію гідроксид (40% в/в водний розчин) (1мл) і реакційну суміш перемішували при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 48 годин, після чого розчинник видаляли при пониженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії використовуючи в якості елюенту 93:7:1, за об'ємом, дихлорметан:метанол:0,88 водний розчин аміаку і продукт надалі очищали на другій колонці використовуючи в якості елюенту 95:5, за об'ємом, етилацетат:діетиламін, одержуючи (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-N²-(3S)-1-[2-(2-піридиніл)етил]піролідин-3-іл-2-піперидинкарбоксамід (19,8мг) у вигляді масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,50 (1H, м), 7,60 (1H, м), 7,40 (1H, д), 7,25 (1H, м), 7,20-7,00 (4H, м), 6,65 (1H, шс), 4,90 (1H, с), 4,50 (1H, м), 4,25 (1H, д), 3,20 (1H, м), 3,00-2,80 (5H, м), 2,65 (2H, с), 2,40-2,20 (4H, м), 1,80-1,60 (5H, м). МС: 420 (МН⁺).

Приклад 11

(2S)-1-(1,3-Бензоксазол-2-іл)-N²-(S)-1-[2-(2-метил-1 Н-імідазол-1 -іл)етил]піролідин-3-іл-2-піперидинкарбоксаміду гідрохлорид



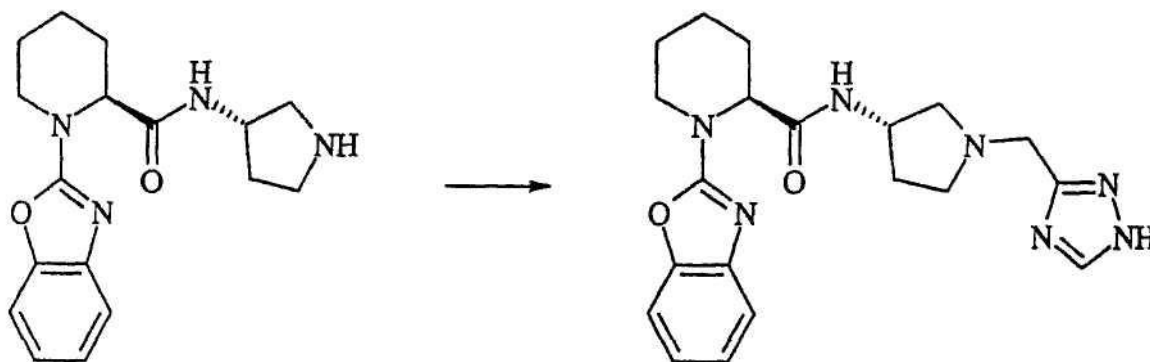
Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібною описаній в Прикладі 5 з (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-N²-[(3S)-піролідин-3-іл]-2-піперидинкарбоксаміду [дивіться Приклад 4] і 1-(2-хлоретил)-2-метил-1Н-імідазолу [дивіться патент США 3962274, CAN 85: 177416]. Неочищений продукт очищали за допомогою 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)-N²-(3S)-1-[2-(2-метил-1 Н-імідазол-1 -іл)етил]піролідин-3-іл-2-піперидинкарбоксамід. Одержаний гумоподібний залишок розчиняли в метанолі і обробляли 1 N розчином ефіру насиченого хлороводнем. Одержану суспензію випарювали і сушили, одержуючи гідрохлоридну сіль продукту у вигляді червоної твердої речовини.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 8,55 (1H, м), 7,60 (1H, д), 7,50 (1H, д), 7,40 (1H, д), 7,25 (1H, м), 7,15 (1H, м), 7,00 (1H, м), 4,75 (1H, м), 4,45 (2H, т), 4,40 (1H, м), 4,00 (1H, м), 3,80-3,20 (7H, м), 2,70-2,25 (2H, м), 2,60 (3H, с), 2,20 (1H, д), 1,80-1,60 (3H, м), 1,50-1,10 (2H, м).

Точна маса: Знайдено 423,2516 (МН⁺), C₂₃H₃₀N₆O₂ потрібно 423,2509 (МН⁺).

Приклад 12

(2S)-1-(1,3-Бензоксазол-2-іл)-N²-[(3S)-1-(1Н-1,2,4-триазол-3-ілметил)піролідин-3-іл]-2-піперидинкарбоксамід



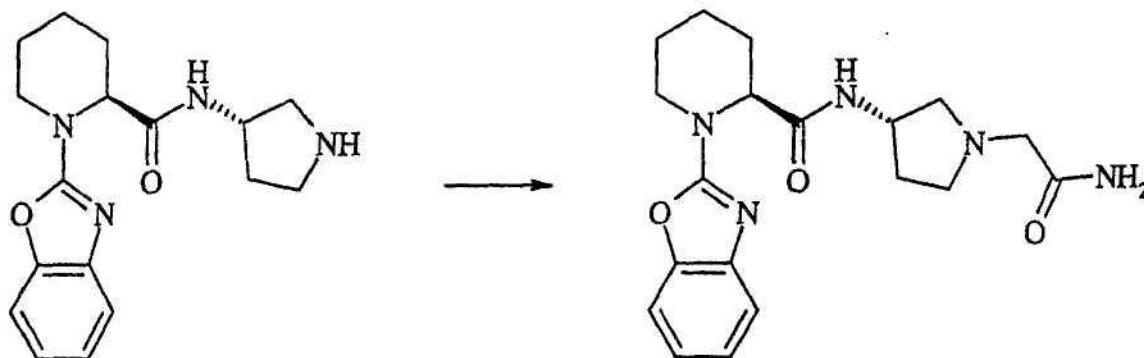
3-(Хлорметил)-1H-1,2,4-триазол (70,8мг) [дивіться Vazhenov D.N. et al, Zh. Org. Khim, (1994), 30(5), 791-792 і посилання, що містяться далі] додавали до розчину (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-N²-[(3S)піролідін-3-іл]-2-піперидинкарбоксаміду (91,8мг) [дивіться Приклад 4], карбонату калію (91 мг) і йодиду натрію (10 мг) в ацетонітрилі (10мл) 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. 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 93:7:1, за об'ємом, дихлорметан:метанол:0,88 водний розчин аміаку, одержуючи (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-N²-[(3S)-1-(1H-1,2,4-триазол-3-ілметил)піролідін-3-іл]-2-піперидинкарбоксамід (12,6 мг) у вигляді твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,00 (1H, c), 7,60 (1H, шс), 7,40 (1H, д), 7,25 (1H, м), 7,15 (1H, м), 7,00 (1H, м), 4,85 (1H, д), 4,45 (1H, д), 4,20 (1H, м), 3,95 (2H, м), 3,25 (1H, т), 3,00-2,20 (7H, м), 1,80-1,25 (5H, м).

Точна маса: Знайдено 396,2138 (MH⁺), C₂₀H₂₅N₇O₂ потрібно 396,2148 (MH⁺).

Приклад 13

(2S)-N²-[(3S)-1-((Амінокарбоніл)метил)піролідін-3-іл]-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксамід



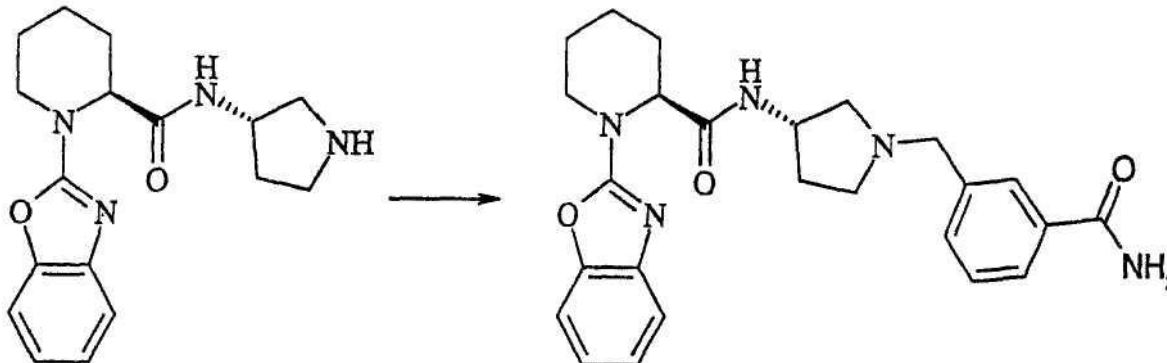
Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібною описаній в Прикладі 5 з (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-N²-[(3S)-піролідін-3-іл]-2-піперидин-карбоксаміду [дивіться Приклад 4] і 2-бромацетаміду. Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту градієнт розчинників 93:7:1, змінювали до 90:10:1, за об'ємом, дихлорметан:метанол:0,88 водний розчин аміаку, одержуючи (2S)-N²-[(3S)-1-((амінокарбоніл)метил)піролідін-3-іл]-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксамід у вигляді масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,40 (1H, д), 7,30 (1H, м), 7,20 (1H, т), 7,10 (1H, т), 6,80 (1H, д), 6,60 (1H, шс), 5,20 (1H, шс), 4,85 (1H, c), 4,45 (1H, м), 4,25 (1H, д), 3,25 (1H, т), 3,10 (2H, c), 2,85 (1H, м), 2,75 (1H, м), 2,65 (1H, м), 2,50-2,20 (3H, м), 1,80-1,60 (6H, м).

Точна маса: Знайдено 372,2046 (MH⁺), C₁₉H₂₅N₅O₃ потрібно 372,2036 (MH⁺).

Приклад 13A

(2S)-N²-[(3S)-1-[3-(Амінокарбоніл)фенілметил]піролідін-3-іл]-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксамід



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібною описаній в Прикладі 5 з (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-N²-[(3S)-піролідин-3-іл]-2-піперидин-карбоксаміду [дивіться Приклад 4] і 3-хлорметилбензаміду [Biorg. Med. Chem. 1998, 6, 721-734]. Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту градієнт розчинників 98:1,75:0,25 змінювали до 93:7, потім 90:10:1, за об'ємом, дихлорметан:метанол:0,88 водний розчин аміаку, одержуючи (2S)-N²-[(3S)-1-[3-(амінокарбоніл)метилфеніл]піролідин-3-іл]-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-іперидинкарбоксамід у вигляді майже-білої твердої речовини.

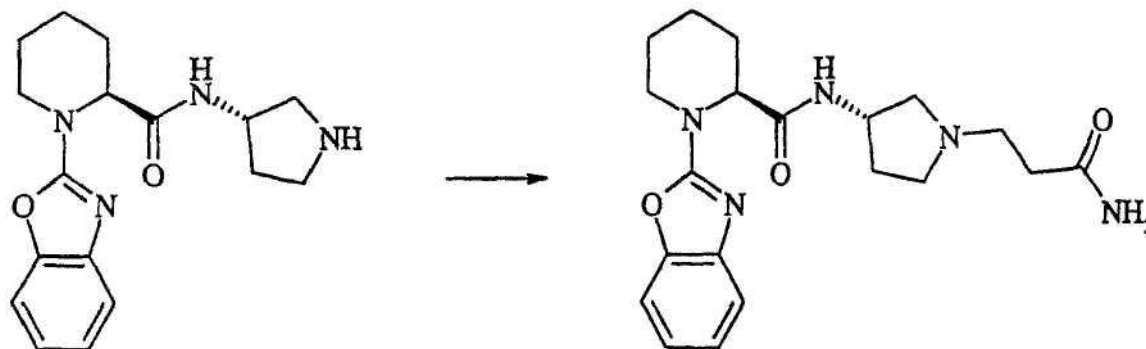
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,80 (2H, м), 7,30 (4H, м), 7,20 (1H, м), 7,05 (1H, м), 6,70 (2H, шм), 5,50 (1H, шс), 4,85 (1H, с), 4,45 (1H, с), 4,25 (1H, д), 3,60 (2H, с), 3,20 (1H, т), 2,75 (1H, м), 2,50 (2H, м), 2,40 (1H, д), 2,25 (2H, м), 1,50-1,85 (6H, м).

Елементний аналіз: Знайдено С, 66,43, Н, 6,51, N, 15,42, C₂₅H₂₉N₅O₃ 0,25H₂O потрібно С, 66,43, Н, 6,58, N, 15,49%.

МС: 448 (M⁺).

Приклад 14

(2S)-N²-[(3S)-1-(Амінокарбонілетил)піролідин-3-іл]-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксамід



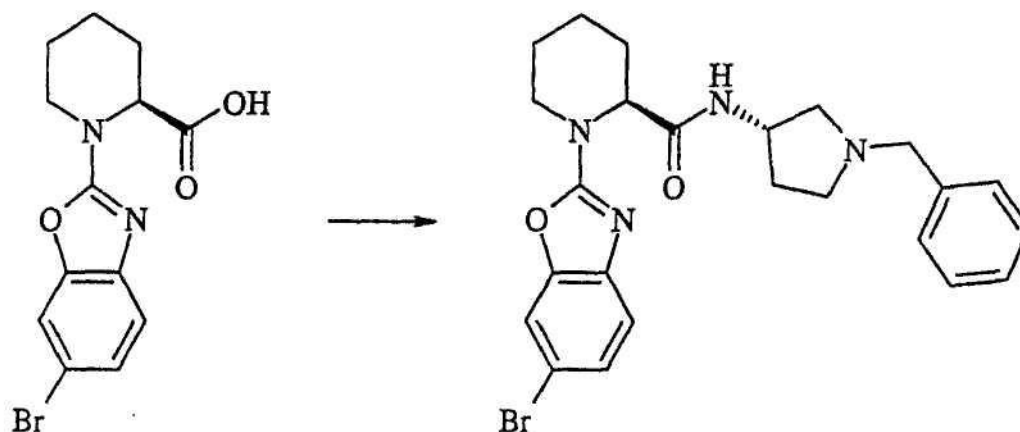
Акріламід (11,6мг) додавали до розчину (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-N²-[(3S)-піролідин-3-іл]-2-піперидинкарбоксаміду (51,6мг) [дивіться Приклад 4] в діетиловому етері (3мл). Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 18 годин, після чого ефірний шар розводили водою. Водний шар відокремлювали і потім екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію і розчинник видаляли при пониженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії використовуючи в якості елюенту градієнт розчинників 93:7:1, змінювали до 90:10:1, дихлорметан:метанол:0,88 водний розчин аміаку, одержуючи (2S)-N²-[(3S)-1-(амінокарбонілетил)піролідин-3-іл]-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксамід (26,4мг) у вигляді майже-білої піни.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,40 (1H, д), 7,30 (1H, м), 7,20 (1H, м), 7,10 (1H, т), 6,70 (1H, шс), 5,10 (1H, шс), 4,90 (1H, с), 4,45 (1H, м), 4,25 (1H, д), 3,20 (1H, т), 2,85 (1H, м), 2,75-2,60 (4H, м), 2,40-2,20 (5H, м), 1,80-1,55 (6H, м).

МС: 386 (M⁺).

Приклад 15

(2S)-N²-[(3S)-1-Бензилпіролідин-3-іл]-1-(6-бром-1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксамід



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібною описаній в Прикладі 1 з (2S)-1-(6-бром-1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбонової кислоти [дивіться Приготування 6] і (3R)-і-бензилпіролідин-3-іламіну. Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії використовуючи в якості елюенту градієнт розчинників 50:50:1 змінювали до 40:60:1, за об'ємом, гексан:етилацетат:триетиламін. Продукт в подальшому очищали перекристалізацією з ізопропілацетату, одержуючи (2S)-N²-[(3S)-1-бензилпіролідин-3-іл]-1-(6-бром-1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксамід у вигляді масла.

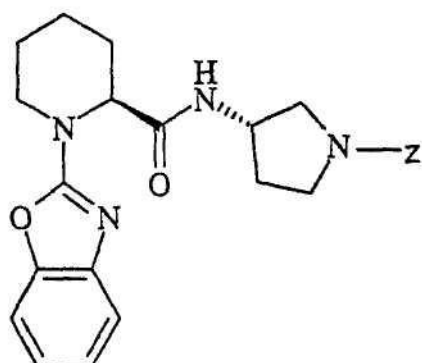
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,40 (1H, с), 7,30 (1H, д), 7,20 (6H, м), 6,60 (1H, д), 4,80 (1H, с), 4,40 (1H, шс), 4,20 (1H, д), 3,55 (2H, с), 3,20 (1H, т), 2,80 (1H, т), 2,55 (2H, м), 2,40-2,20 (3H, м), 1,80-1,50 (6H, м).

Елементний аналіз: Знайдено С, 59,54; Н, 5,58; N, 11,54; C₂₄H₂₇N₄O₂Br потрібно С, 59,63; Н, 5,63; N,

11,59%.

Приклади 16-20

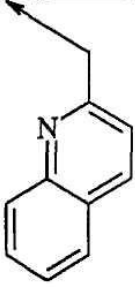
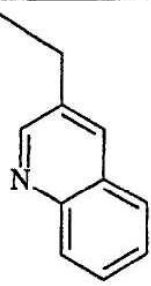
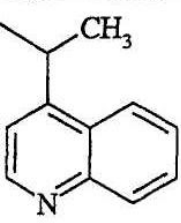
Сполуки наступних згрупованих Прикладів (Таблиця 2) загальної формули:



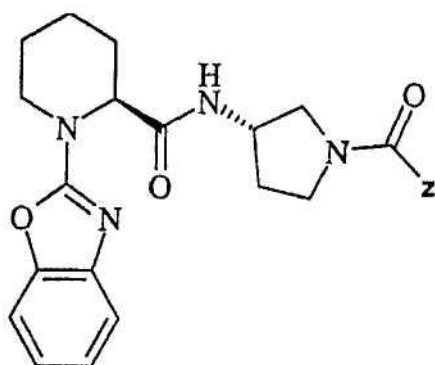
одержували за методикою подібною описаній в Прикладі 1, за винятком, що при амідному конденсуванні використовували каталітичну кількість 4-дітиламінопіридину, з (28)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбонової кислоти [дивіться Приготування 3] і відповідного аміну [дивіться Приготування 8 і 13-16 (Таблиця 26)].

Таблиця 2

Приклад №	Вихідний матеріал Приг. №	Z	Аналітичні дані
16	8		^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 8,09 (1H, с), 7,96 (1H, д), 7,67 (2H, м), 7,49 (1H, м), 7,31 (1H, д), 7,22 (1H, м), 7,12 (1H, м), 6,98 (1H, м), 6,80 (1H, шс), 4,88 (1H, с), 4,42 (1H, шс), 4,25 (1H, д), 3,80 (2H, с), 3,20 (1H, т), 2,95 (1H, шс), 2,80-2,60 (2H, м), 2,50-2,20 (3H, м), 1,80-1,50 (6H, м). МС: 490 (MH^+). R_f : 0,6 (етилацетат).
17	13		^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 8,70 (1H, с), 8,10 (2H, м), 7,55 (1H, м), 7,40-7,30 (2H, м), 7,22 (1H, м), 7,15 (1H, м), 7,05 (1H, м), 6,77 (1H, м), 4,85 (1H, с), 4,42 (1H, шс), 4,20 (1H, д), 3,95 (2H, с), 3,15 (1H, м), 2,80 (1H, м), 2,58 (2H, м), 2,40-2,20 (3H, м), 1,80-1,40 (6H, м). МС: 456 (MH^+). R_f : 0,55 (10:1, за об'ємом, хлороформ:метанол).

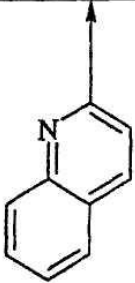
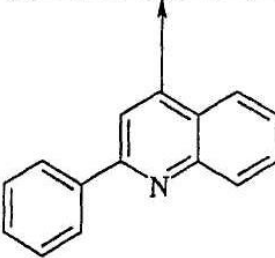
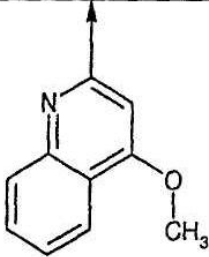
18	14		¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,00 (1H, д), 7,85 (1H, д), 7,72 (1H, д), 7,68 (1H, м), 7,50 (1H, м), 7,40 (2H, м), 7,30 (1H, м), 7,20 (1H, м), 7,05 (1H, м), 6,80 (1H, шс), 4,90 (1H, с), 4,50 (1H, шс), 4,22 (1H, д), 3,90 (2H, м), 3,20 (1H, м), 2,90 (1H, м), 2,60 (2H, м), 2,42 (1H, м), 2,25 (2H, м), 1,80-1,50 (6H, м). МС: 456 (МН ⁺). R _f : 0,4 (20:1, за об'ємом, хлороформ:метанол).
19	15		¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,80 (1H, с), 8,10 (1H, д), 8,00 (1H, с), 7,70 (2H, м), 7,50 (1H, м), 7,38 (1H, д), 7,22 (1H, м), 7,15 (1H, м), 7,00 (1H, м), 6,80 (1H, д), 4,82 (1H, с), 4,50 (1H, шс), 4,22 (1H, д), 3,70 (2H, м), 3,20 (1H, м), 2,80 (1H, м), 2,65 (1H, м), 2,57 (1H, м), 2,40-2,20 (3H, м), 1,80-1,40 (6H, м). МС: 456 (МН ⁺). R _f : 0,55 (10:1, за об'ємом, хлороформ:метанол).
20	16		¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,80 (1H, м), 8,30-8,15 (1H, м), 8,10 (1H, м), 7,70-7,50 (1H, м), 7,50-7,10 (4H, м), 7,00 (1H, м), 7,00-6,70 (1H, м), 4,90 (1H, м), 4,45 (1H, м), 4,25 (1H, м), 3,95 (1H, м), 3,20 (1H, м), 3,10-2,70 (1H, м), 2,65 (1H, м), 2,60-2,10 (4H, м), 1,80-1,40 (6H, м), 1,40 (3H, м). МС: 470 (МН ⁺). R _f : 0,4 (20:1, за об'ємом, хлороформ:метанол).

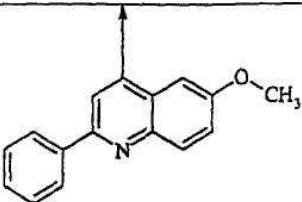
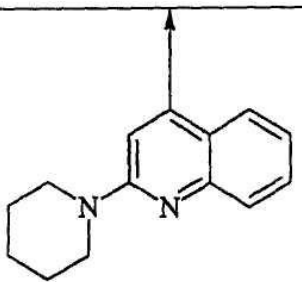
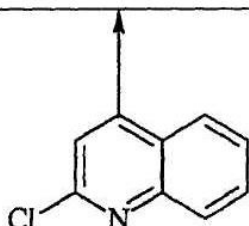
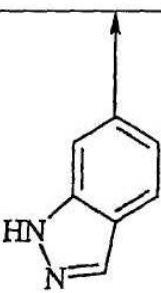
Приклади 21-26 Сполуки наступних згрупованих прикладів (Таблиця 3) загальної формули :



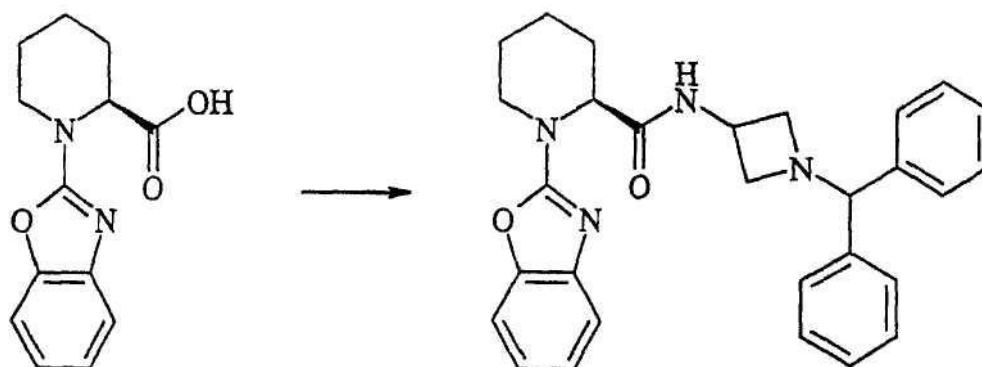
одержували за методикою подібною описаній в Прикладі 1, за винятком того, що при амідному конденсації використовували каталітичну кількість 4-діетиламінопіридину, з (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбонової кислоти [дивіться Приготування 3] і відповідного аміну [дивіться Приготування 24-30 (Таблиця 36)].

Таблиця 3

Приклад №	Вихідний матеріал Приг. №	Z	Аналітичні дані
21	24		¹ H-ЯМР (CDCl ₃) (суміш ротамерів) δ: 8,22(1H, м), 8,10-7,50 (5H, м), 7,40-7,00 (4H, м), 4,90 (1H, м), 4,60 (1H, м), 4,42(1H, м), 4,20-3,05 (5H, м), 2,30-1,80 (2H, м), 1,80-1,40 (6H, м). МС: 470 (МН ⁺). R _f : 0,4 (20:1, за об'ємом, хлороформ: метанол).
22	25		¹ H-ЯМР (CDCl ₃) (суміш ротамерів) δ: 8,20 (3H, м), 7,80 (3H, м), 7,50 (4H, м), 7,40-7,00 (4H, м), 5,00-4,80 (1H, с), 4,65-4,35 (1H, м), 4,35-4,00 (2H, м), 4,00-3,40 (2H, м), 3,40-3,00 (2H, м), 2,40-2,00 (2H, м), 2,00-1,40 (6H, м). МС: 546 (МН ⁺). R _f : 0,62 (20:1, за об'ємом, хлороформ:метанол)
23	26		¹ H-ЯМР (CDCl ₃) (суміш ротамерів) δ: 8,20 (1H, м), 8,00 (1H, м), 7,80-7,40 (2H, м), 7,40-6,90 (5H, м), 4,90 (1H, м), 4,70-4,40 (1H, м), 4,30-3,60 (5H, м), 4,10-4,05 (3H, с), 3,40-3,10 (1H, м), 2,40-2,10 (2H, м), 1,90 (1H, м), 1,80-1,40 (6H, м). МС: 500 (МН ⁺). R _f : 0,8 (20:1, за об'ємом, хлороформ:метанол).

24	27		¹ H-ЯМР (CDCl ₃) (суміш ротамерів) δ: 8,10 (3H, м), 7,75 (1H, м), 7,5-7,20 (4H, м), 7,20-7,00 (5H, м), 4,90-4,70 (1H, шс), 4,70-4,30 (1H, м), 4,30-4,00 (2H, м), 3,90 (3H, с), 3,80-3,50 (2H, м), 3,30-3,00 (3H, м), 2,40-2,00 (2H, м), 1,80-1,40 (6H, м). МС: 576 (МН ⁺). R _f : 0,65 (20:1, за об'ємом, хлороформ:метанол).
25	28		¹ H-ЯМР (CDCl ₃) (суміш ротамерів) δ: 7,70 (1H, шс), 7,55-7,40 (2H, м), 7,40-6,95 (6H, м), 6,90 (1H, с), 4,90-4,72 (1H, с), 4,65-4,30 (1H, м), 4,20 (1H, м), 4,10-3,40 (6H, м), 3,30-2,80 (3H, м), 2,40-2,00 (3H, м), 2,00-1,40 (11H, м). МС: 553 (МН ⁺). R _f : 0,62 (20:1, за об'ємом, хлороформ:метанол).
26	29		¹ H-ЯМР (CDCl ₃) (суміш ротамерів) δ: 8,05 (1H, м), 7,75 (2H, м), 7,50 (1H, м), 7,40-7,10 (4H, м), 7,00 (1H, м), 4,90-4,72 (1H, с), 4,55-4,35 (1H, м), 4,20-2,80 (6H, м), 2,40-2,00 (2H, м), 2,00-1,40 (6H, м). МС: 504 (МН ⁺). R _f : 0,4 (20:1, за об'ємом, хлороформ:метанол).
27	30		¹ H-ЯМР (CDCl ₃) (суміш ротамерів) δ: 8,05 (1H, с), 7,80-7,00 (9H, м), 5,20-4,00 (3H, м), 4,00-3,20 (5H, м), 2,40-2,20 (2H, м), 2,20-1,50 (6H, м). МС: 459 (МН ⁺). R _f : 0,5 (10:1, за об'ємом, хлороформ:метанол).

Приклад 28 (2S)-N²-(1-Дифенілметил-3-азетидиніл)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксамід



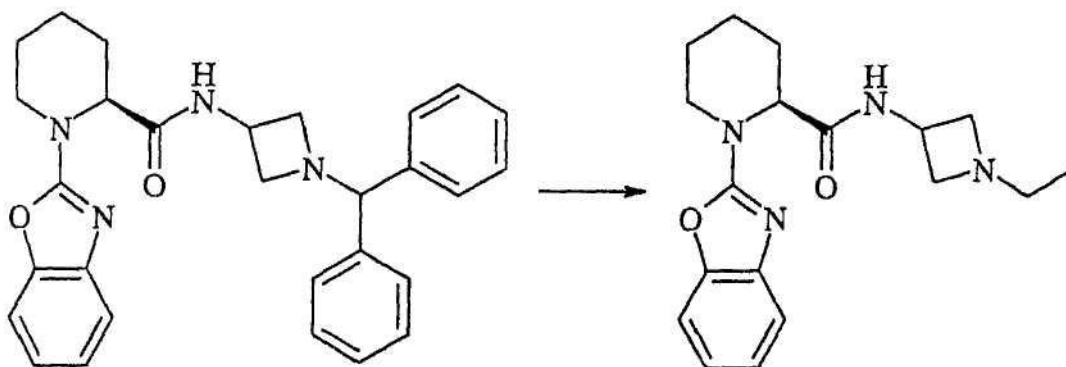
Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібною описаній в Прикладі 1 з (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбонової кислоти [дивіться Приготування 3] і 1-бензгідрил-3-азетанамін [дивіться J. Med. Chem. (1977), 21(1), 78-82]. Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту градієнт розчинників 80:20, змінювали до 60:40, потім 50:50, за об'ємом, гексан:етилацетат, одержуючи (2S)-N²-(1-дифенілметил-3-азетидиніл)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксамід у вигляді білої піни.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,40 (1H, д), 7,30 (5H, м), 7,20 (5H, м), 7,15 (2H, м), 7,10 (1H, т), 6,80 (1H, д), 4,90 (1H, с), 4,55 (1H, м), 4,25 (1H, с), 4,20 (1H, с), 3,50 (2H, т), 3,20 (1H, т), 2,85 (1H, м), 2,75 (1H, м), 2,35 (1H, м), 1,80-1,50 (5H, м).

Елементний аналіз: Знайдено С, 73,84; Н, 6,48; N, 11,79, C₂₉H₃₀N₄O₂ 0,33H₂O потрібно С, 73,71; Н, 6,54; N, 11,86%.

Приклад 29

(2S)-1-(1,3-Бензоксазол-2-іл)-N²-(1-етил-3-азетаніл)-2-піперидинкарбоксамід



20% в/в Гідроксид паладію на вугіллі (31мг) додавали до розчину (2S)-N²-(1-бензгідрил-3-азетаніл)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксаміду (120мг) [дивіться Приклад 28] в етанолі (5мл). Реакційну суміш гідрували протягом 18 годин при 414кПа (60 псі), після чого ще додавали 20% в/в гідроксид паладію на вугіллі (32мг) і суміш гідрували протягом наступних 72 годин. Каталізатор відфільтровували і промивали етанолом 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 90:10, за об'ємом, дихлорметан.метанол з 2% приростом, одержуючи (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-N²-(1-етил-3-азетаніл)-2-піперидинкарбоксамід (37,1мг) у вигляді піни.

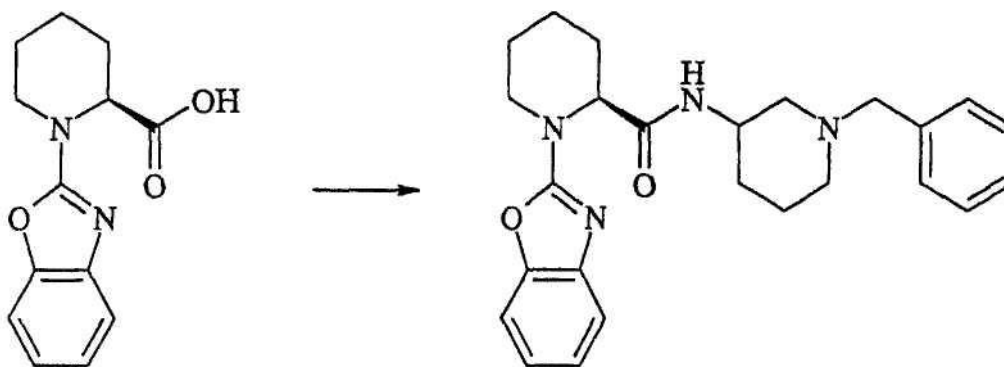
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,40 (1H, д), 7,30 (1H, м), 7,20 (1H, т), 7,05 (1H, т), 4,95 (1H, с), 4,60 (1H, м), 4,25 (1H, д), 3,75 (2H, т), 3,30-3,10 (3H, м), 2,60 (2H, к), 2,40 (1H, м), 1,80-1,60 (5H, м), 1,00 (3H, т).

Елементний аналіз: Знайдено С, 59,71; Н, 7,17; N, 14,45; C₁₈H₂₄N₄O₂ 0,55CH₂Cl₂ потрібно С, 59,39; Н, 6,74; N, 14,94%.

МС: 329 (M⁺).

Приклад 30

(2S)-1-(1,3-Бензоксазол-2-іл)-N²-(1-бензил-3-піперидиніл)-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 1-бензил-3-піперидиніламіну [дивіться J. Med. Chem. (1980), 23(8), 848-851]. Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі

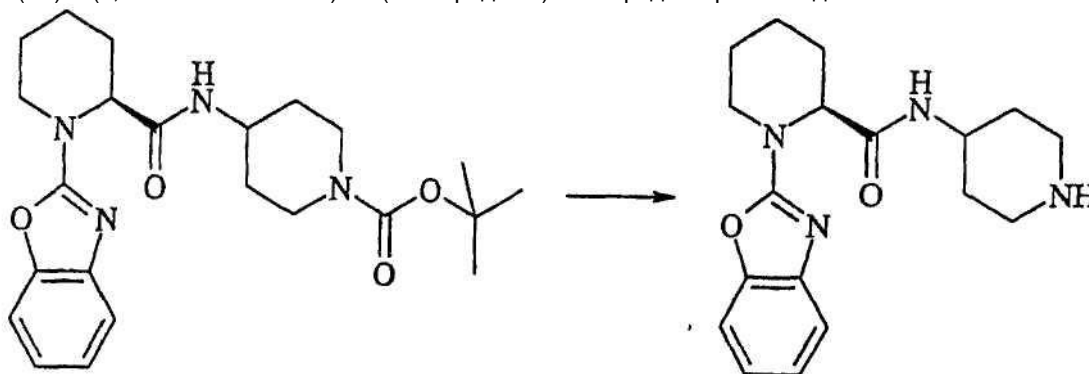
використовуючи в якості елюенту градієнт розчинників 90:10, змінювали до 40:60, за об'ємом, гексан:етилацетат з 10% приростом, одержуючи (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-N²-(1-бензил-3-піперидиніл)гексагідро-2-піридинкарбоксамід у вигляді жовтої гумоподібної речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,40-7,00 (9H, м), 6,95 (1H, шс), 4,90 (1H, м), 4,30-4,20 (2H, 2хд), 4,10 (1H, м), 3,40 (1H, т), 3,25 (1H, т), 2,60 (1H, м), 2,40-2,20 (3H, м), 2,10 (1H, м), 1,90 (1H, м), 1,80-1,40 (8H, м).

МС: 419(MH⁺).

Приклад 31

(2S)-1-(1,3-Бензоксазол-2-іл)-N²-(4-піперидиніл)-2-піперидинкарбоксамід



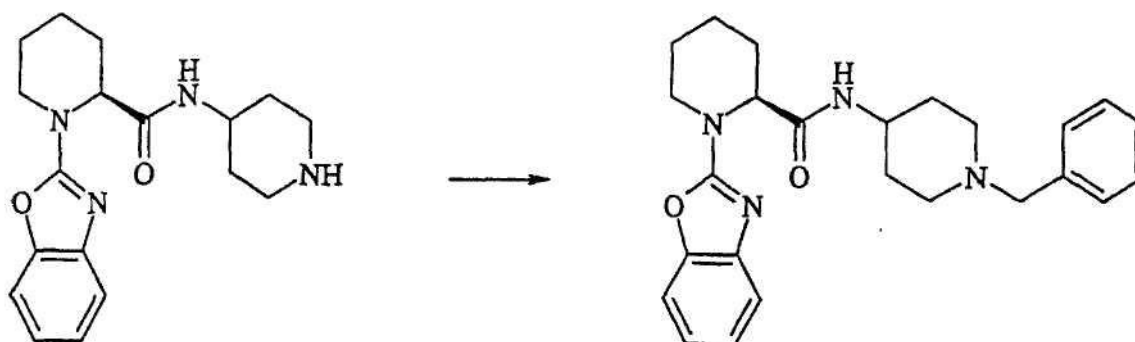
Трифтороцтову кислоту (10мл) додавали до розчину трет-бутил 4-(((2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидиніл)карбоніламіно)піперидин-1-карбоксилату (1,631г) [дивіться Приготування 31] в дихлорметані (10мл) при 0°C. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 2 годин, після чого розчинник видаляли при пониженому тиску і залишок розчиняли у воді. Додавали кислий карбонат натрію до тих пір доки рН не дорівнював 8 і потім продукт екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом магнію і розчинник видаляли при пониженому тиску, одержуючи (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-N²-(4-піперидиніл)-2-піперидинкарбоксамід (1,48г) у вигляді білої піни.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,40 (1H, д), 7,30 (1H, м), 7,20 (1H, м), 7,10 (1H, т), 6,80 (1H, д), 4,85 (1H, с), 4,30 (1H, д), 4,00 (1H, м), 3,30 (2H, т), 3,20 (1H, т), 2,90 (2H, м), 2,35 (1H, д), 2,05 (2H, м), 1,80-1,60 (6H, м), 1,30 (2H, м).

МС: 329 (MH⁺).

Приклад 32

(2S)-1-(1,3-Бензоксазол-2-іл)-N²-(1-бензил-4-піперидиніл)-2-піперидинкарбоксамід



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібною описаній в Прикладі 6 з (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-N²-(4-піперидиніл)-2-піперидинкарбоксаміду [дивіться Приклад 31] і бензилброміду. Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в

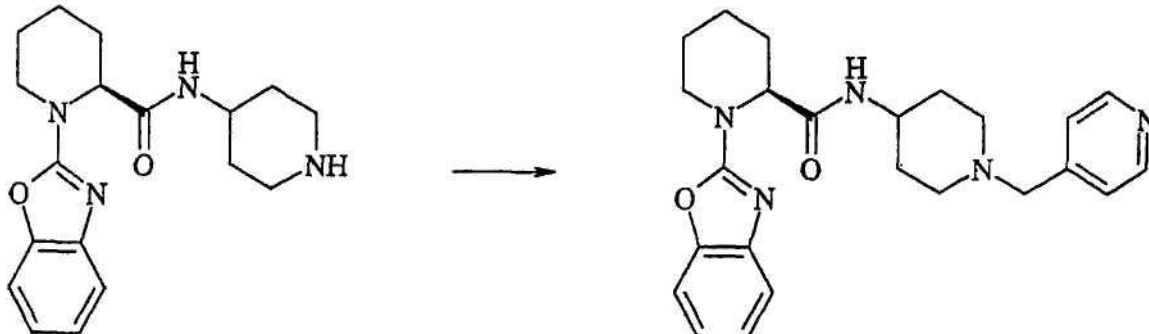
якості розчинника систему 93:7:1, за об'ємом, дихлорметан:метанол:0,88 водний розчин аміаку, одержуючи (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-N²-(1-бензил-4-піперидиніл)-2-піперидинкарбоксамід у вигляді масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,40 (1H, д), 7,30-7,20 (7H, м), 7,10 (1H, т), 6,45 (1H, д), 4,90 (1H, с), 4,25 (1H, д), 3,85 (1H, м), 3,40 (2H, с), 3,20 (1H, т), 2,65 (2H, м), 2,40 (1H, д), 2,15 (2H, м), 1,90 (3H, м), 1,80-1,60 (4H, м), 1,30 (2H, м).

Елементний аналіз: Знайдено С, 69,87; Н, 7,39; N, 12,79, C₂₅H₃₀N₄O₂ 0,15CH₂Cl₂ потрібно С, 70,04; Н, 7,08; N, 12,99%.

Приклад 33

(2S)-1-(1,3-Бензоксазол-2-іл)-N²-[1-(4-піридинілметил)-4-піперидиніл]-2-піперидинкарбоксамід



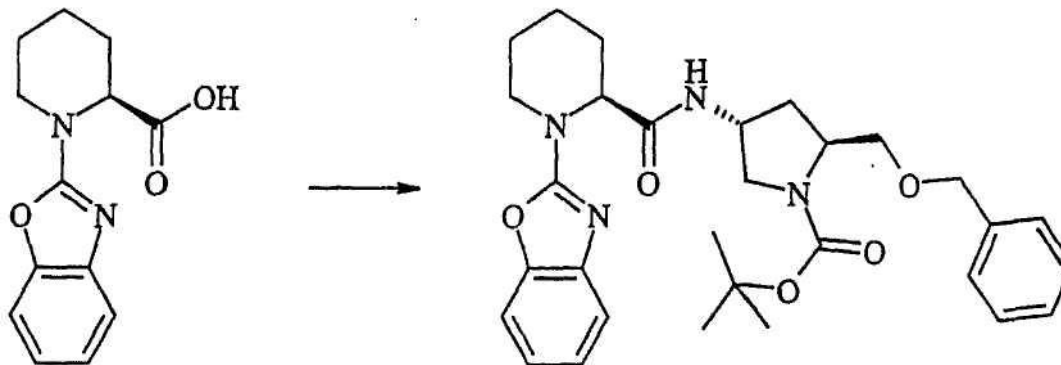
4-(Хлорметил)піридин (88,1мг) додавали до розчину (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-N²-(4-піперидиніл)-2-піперидинкарбоксаміду (118мг) [дивіться Приклад 31], карбонату калію (56,6мг) і йодиду натрію (6,7мг) в ацетонітрилі (10мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, після чого розчинник видаляли при пониженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості розчинника систему 93:7:1, за об'ємом, дихлорметан:метанол:0,88 водний розчин' аміаку, одержуючи (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-N²-[1-(4-піридинілметил)-4-піперидиніл]-2-піперидинкарбоксамід (14,8мг) у вигляді червоної гумоподібної речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,55 (2H, д), 7,40 (1H, м), 7,30 (2H, м), 7,25 (2H, м), 7,10 (1H, т), 6,50 (1H, д), 4,90 (1H, с), 4,25 (1H, д), 3,90 (1H, м), 3,40 (2H, с), 3,20 (1H, т), 2,75-2,60 (2H, м), 2,40 (1H, д), 2,20 (2H, м), 1,90 (2H, м), 1,80-1,60 (5H, м), 1,50 (2H, м).

МС: 420 (MH⁺).

Приклад 34

трет-Бутил (2S,4R)-4-([(2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидиніл]карбоніламіно)-2-[(бензилокси)метил]піролідін-1-карбоксилат



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 трет-бутил (2S,4R)-4-аміно-2-[(бензилокси)метил]піролідін-1-карбоксилату [дивіться Приготування 34]. Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту градієнт розчинників 70:30, змінювали до 50:50, за об'ємом, гексан:етилацетат, одержуючи трет-бутил (2S,4R)-4-([(2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидиніл]карбоніламіно)-2-[(бензилокси)метил]піролідін-1-карбоксилат у вигляді піни.

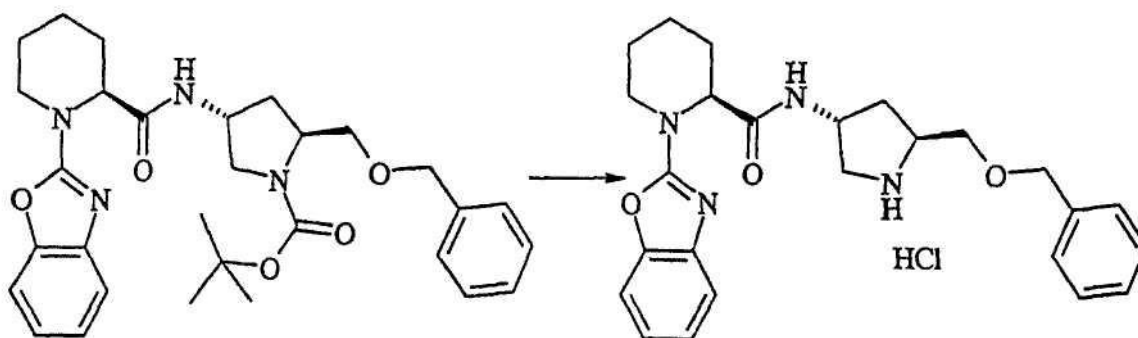
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,40-7,25 (7H, м), 7,20 (1H, т), 7,05 (1H, т), 6,55 (1H, д), 4,90 (1H, с), 4,55 (1H, м), 4,50 (2H, с), 4,25 (1H, д), 4,05-3,90 (1H, м), 3,65-3,50 (3H, м), 3,30-3,10 (2H, м), 2,35 (2H, м), 1,85-1,30 (14H, м), 0,90 (1H, м).

Елементний аналіз: Знайдено, С, 66,66; Н, 7,22; N, 10,31; C₃₀H₃₈N₄O₅ 0,25H₂O потрібно С, 66,83; Н, 7,20; N, 10,39%.

Обертання: [α]_D²⁵ = -51,0° (с = 0,1, метанол).

Приклад 35

(2S)-1-(1,3-Бензоксазол-2-іл)-N²-(3R,5S)-5-[(бензилокси)метил]піролідін-3-іл-2-піперидинкарбоксамідгидрохлорид



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібною описаній в Приготуванні 8 з трет-бутил

(2S,4R)-4-([(2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидиніл]карбоніламіно)-2-[(бензилокси)метил]піролідин-1-карбоксилату [дивіться Приклад 34] і хлороводню, одержуючи (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-N²-(3R,5S)-5-[(бензилокси)метил]піролідин-3-іл-2-піперидинкарбоксаміду гідрохлорид у вигляді білої твердої речовини.

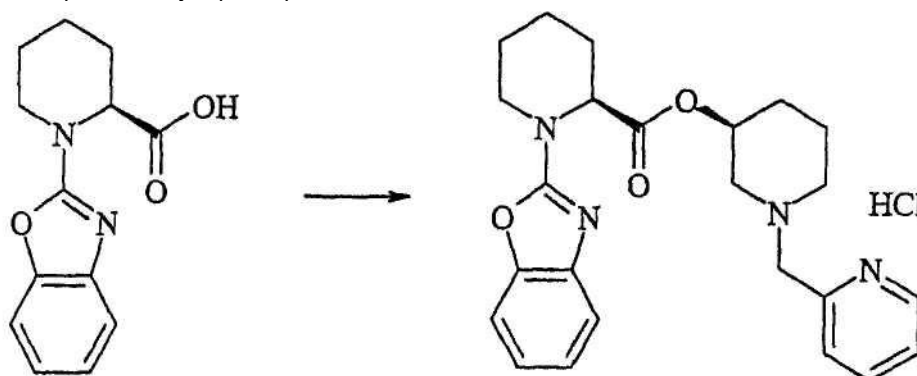
¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 9,60 (1H, шс), 8,95 (1H, шс), 8,45 (1H, д), 7,40-7,25 (7H, м), 7,15 (1H, т), 7,00 (1H, т), 4,80 (1H, д), 4,55 (2H, с), 4,40 (1H, м), 4,15-4,05 (1H, м), 4,00 (1H, м), 3,70-3,60 (2H, м), 3,40 (2H, м), 3,10 (1H, м), 2,25 (1H, д), 2,00 (2H, м), 1,80-1,60 (3H, м), 1,55 (1H, м), 1,35 (1H, м).

Елементний аналіз: Знайдено С, 55,60; Н, 6,39; N, 10,14; C₂₅H₃₀N₄O₃ 2HCl 2H₂O потрібно С, 55,25; Н, 6,67; N, 10,30%.

Обертання: [α]_D²⁵ = -19,0° (с = 0,1, метанол).

Приклад 36

(3S)-1-(2-Піридинілметил)-3-піперидиніл(2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксилатугідрохлорид



(3R)-1-(2-Піридинілметил)-3-піперидинол (117мг) [дивіться Приготування 35] додавали до перемішувомого розчину (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбонової кислоти (150мг) [дивіться Приготування 3], трифенілфосфіну (192 мг) і діетилазодикарбоксилату (0,115мл) в сухому тетрагідрофурані (6мл). Реакційну суміш перемішували при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 16 годин, після чого розчинник видаляли при пониженому тиску і залишок розділяли між етилацетатом і 0,5М водним розчином соляної кислоти. Водний шар was підлугувували 15% гідроксидом натрію і продукт екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом магнію і розчинник видаляли при пониженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії використовуючи в якості елюенту 98:2, за об'ємом, етилацетат:метанол, одержуючи (3S)-1-(2-піридинілметил)-3-піперидиніл (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксилат (140мг) у вигляді жовтого масла. Гідрохлоридну сіль одержували шляхом розчинення вказаної в заголовку сполуки в етилацетаті і барботування хлороводню крізь розчин, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

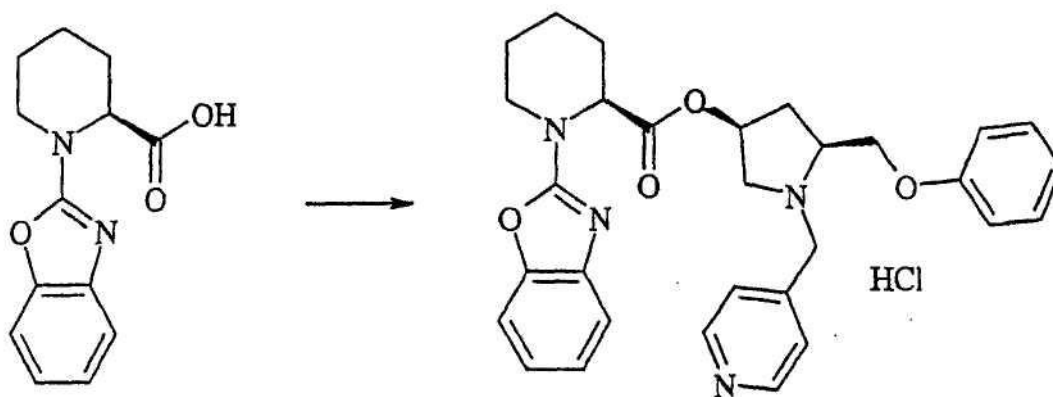
¹H-ЯМР (CDCl₃) (вільна основа) δ: 8,30-8,20 (1H, м), 7,60-7,30 (1H, м), 7,20-7,15 (1H, м), 7,15-7,00 (2H, м), 7,00-6,90 (1H, м), 5,00-4,85 (2H, м), 4,20-4,00 (3H, м), 3,55 (1H, с), 3,50-3,45 (1H, д), 3,40-3,25 (1H, м), 2,90-2,75 (2H, м), 2,75-2,60 (1H, м), 2,50-2,40 (1H, м), 2,35-2,15 (2H, м), 1,90-1,40 (4H, м), 1,35-1,25 (1H, м), 1,25-1,10 (1H, м).

МС: 421 (M⁺).

Обертання: [α]_D²⁵ = -40,70° (с = 1,0, метанол).

Приклад 37

(3S,5S)-5-(Феноксиметил)-1-(4-піридинілметил)піролідин-3-іл (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксилатугідрохлорид



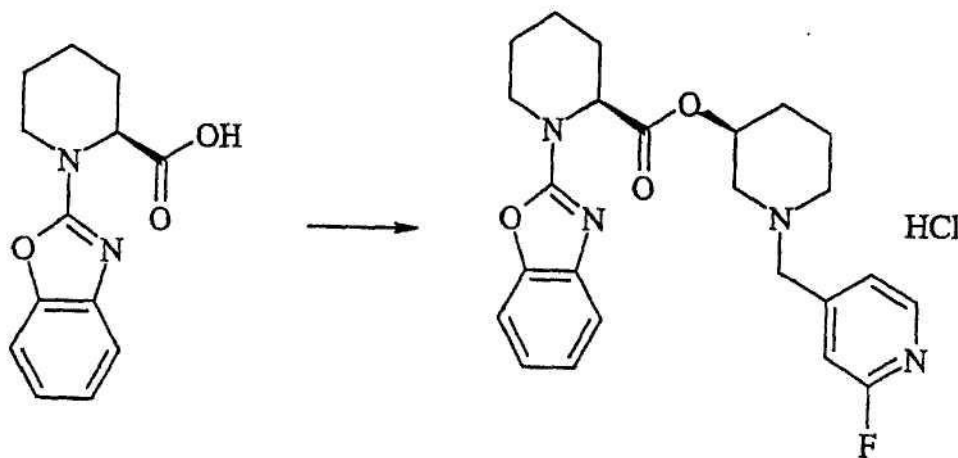
Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібною описаній в Прикладі 36 з (3R,5S)-5-(феноксиметил)-1-(4-піридинілметил)піролідин-3-олу [дивіться Приготування 38] і (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбонової кислоти [дивіться Приготування 3]. Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту градієнт розчинників 3:1, змінювали до 10:1, за об'ємом, етилацетат:гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку. Гідрохлоридну сіль одержували шляхом додавання насиченого хлороводнем діетилового етеру до розчину продукту в етилацетаті, і виділяли у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) (вільна основа) δ: 8,54-8,50 (1H, д), 8,39-8,37 (1H, д), 7,34-7,27 (1H, м), 7,26-7,18 (4H, м), 7,18-7,09 (2H, м), 7,02-6,95 (1H, м), 6,95-6,87 (1H, м), 6,84-6,80 (1H, д), 6,78-6,72 (1H, д), 5,08-5,00 (0,5H, м), 5,00-4,94 (1H, м), 4,70-4,64 (0,5H, м), 4,42-4,32 (1H, м), 4,30-4,20 (0,5H, м), 4,20-4,13 (1H, м), 4,10-4,02 (0,5H, д), 3,57 (1H, с), 3,38-3,28 (1H, м), 3,26-3,20 (0,5H, д), 3,11-3,05 (0,5H, д), 3,05-2,97 (1H, м), 2,92-2,83 (0,5H, м), 2,54-2,48 (0,5H, м), 2,46-2,41 (0,5H, дд), 2,39-2,31 (0,5H, м), 2,30-2,24 (1H, д), 2,16-2,06 (1H, м), 1,90-1,68 (3H, м), 1,64-1,50 (1H, м), 1,35-1,22 (2H, м). МС: 513 (МН⁺).

Обертання: [α]_D²⁵ = -18,00° (с = 1,0, метанол).

Приклад 38

(3S)-1-[(2-Фтор-4-піридиніл)метил]-3-піперидиніл (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксилатгідрохлорид



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібною описаній в Прикладі 36 з (3R)-1-[(2-фтор-4-піридиніл)метил]-3-піперидинолу [дивіться Приготування 39] і (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбонової кислоти [дивіться Приготування 3]. Неочищений продукт частково очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту градієнт розчинників 3:1, змінювали до 1:1, за об'ємом, етилацетат:гексан, продукт в подальшому очищали розтираючи з 95:5, за об'ємом, гарячою сумішшю гексан:етилацетат, з наступним розтиранням з гарячою сумішшю петролейний ефір:діетиловий етер, 95:5, одержуючи (3S)-1-[(2-фтор-4-піридиніл)метил]-3-піперидиніл (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксилат. Гідрохлоридну сіль одержували додаючи діетиловий етер насичений хлороводнем до розчину продукту в етилацетаті і виділяли у вигляді білої твердої речовини.

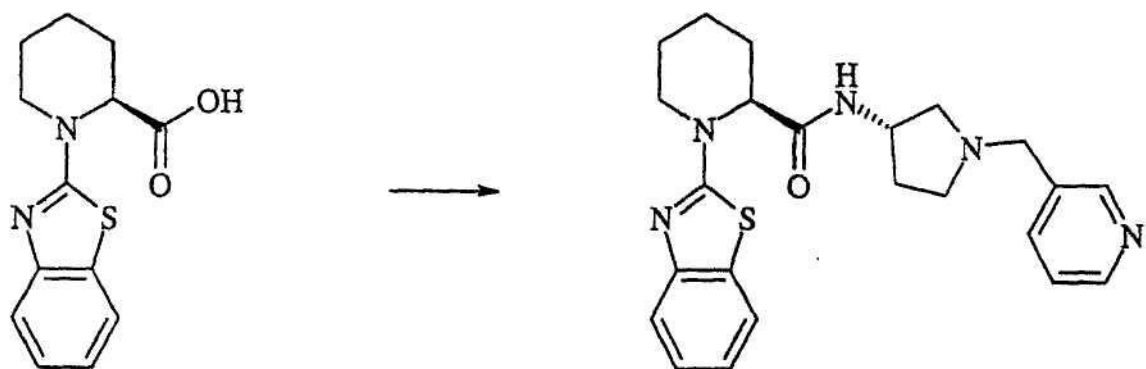
¹H-ЯМР (CDCl₃) вільна основа δ: 7,93-7,92 (1H, д), 7,29-6,85 (5H, м), 6,72 (1H, с), 5,00-4,80 (2H, м), 4,20-4,10 (2H, дд), 4,08-3,99 (1H, дд), 3,95-3,86 (1H, д), 3,35-3,21 (2H, м), 3,20-3,15 (1H, д), 2,79-2,65 (2H, м), 2,38-2,10 (2H, м), 2,10-1,95 (1H, дд), 1,90-1,60 (3H, м), 1,60-1,40 (2H, м), 1,40-1,20 (1H, м).

МС: 439 (МН⁺).

Обертання: [α]_D²⁵ = -52,50° (с = 1,0, метанол).

Приклад 39

(2S)-1-(1,3-Бензтіазол-2-іл)-N²-[(3S)-1-(3-піридинілметил)піролідин-3-іл]-2-піперидинкарбоксамід



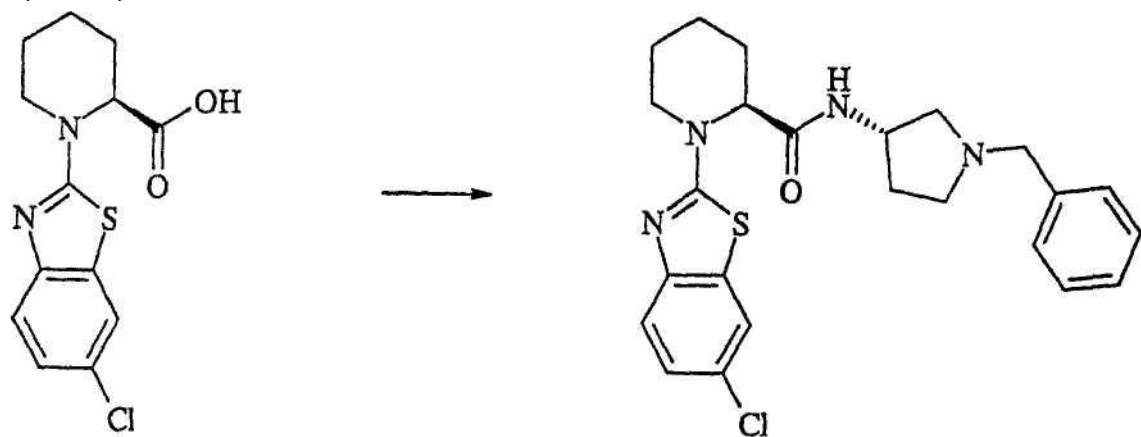
Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібною описаній в Прикладі 1, за винятком того, що також використовували каталітичну кількість 4-диметиламінопіридину, з (2S)-1-(1,3-бензтіазол-2-іл)-2-піперидинкарбонової кислоти [дивіться Приготування 43] і (3S)-1-(3-піридинілметил)піролідін-3-аміну [дивіться Приготування 41], одержуючи (2S)-1-(1,3-бензтіазол-2-іл)-N-[(3S)-1-(3-піридинілметил)піролідін-3-іл]-2-піперидинкарбоксамід у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,40 (1H, м), 7,60 (1H, м), 7,55-7,40 (2H, м), 7,22 (1H, м), 7,10 (2H, м), 6,80 (1H, м), 4,95 (1H, д), 4,40 (1H, шс), 3,80 (1H, м), 3,60-3,40 (2H, м), 3,25 (1H, м), 2,70 (1H, м), 2,60-2,30 (2H, м), 2,30-2,10 (3H, м), 1,80-1,40 (6H, м).

МС: 422 (MH⁺).

Приклад 40

(2S)-N²-[(3S)-1-Бензилпіролідін-3-іл]-1-(6-хлор-1,3-бензтіазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксамід

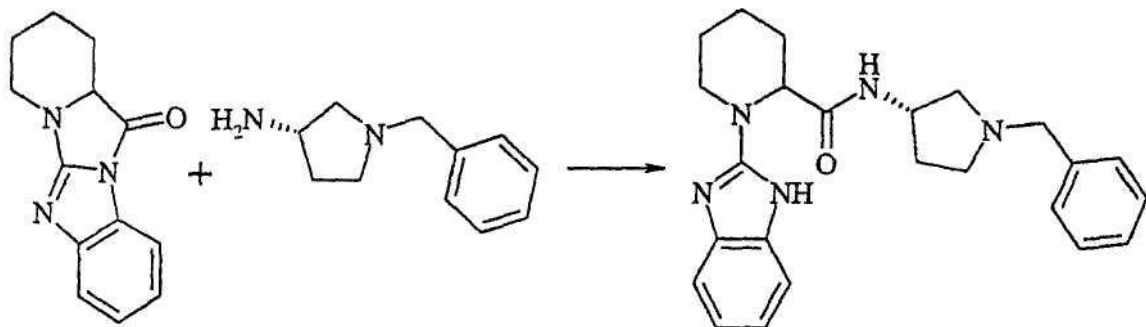


Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібною описаній в Прикладі 1 з (2S)-1-(6-хлор-1,3-бензтіазол-2-іл)-2-піперидинкарбонової кислоти [дивіться Приготування 45] і (3R)-і-бензилпіролідін-3-іламіну [дивіться J. Med. Chem. (1989), 31(8), 1586-1590], одержуючи (2S)-N²-[(3S)-1-бензилпіролідін-3-іл]-1-(6-хлор-1,3-бензтіазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксамід у вигляді твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,55 (1H, с), 7,40 (1H, м), 7,20 (5H, м), 6,75 (1H, м), 4,90 (1H, шс), 4,40 (1H, шс), 3,75 (1H, м), 3,60-3,20 (3H, м), 2,80 (1H, м), 2,55 (2H, м), 2,20 (2H, м), 1,80 (1H, м), 1,80-1,40 (6H, м). МС: 455 (MH⁺).

Приклад 41

1-(1H-1,3-Бензімідазол-2-іл)-N²-[(3S)-1-бензилпіролідін-3-іл]-2-піперидинкарбоксамід



1,3,4,12a-Тетрагідропіридо[1',2':3,4]імідазо[1,2-а][1,3]бензімідазол-12(2H)-он (73 мг) [дивіться Приготування 49] і (3S)-1-бензилпіролідін-3-іламін (62мг) змішували в 1,4-діоксані (0,5мл). Реакційну суміш нагрівали при 90°C і перемішували протягом 4 годин, після чого розчинник видаляли при пониженому тиску і залишок розчиняли в суміші дихлорметан:метанол і преабсорбували на силікагелі. Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості розчинника

систему 99:1:0,1 до 97:3:0,3, за об'ємом, дихлорметан:метанол:0,88 водний розчин аміаку, одержуючи 1-(1-Н-1,3-бензімідазол-2-іл)-N²-[(38)-1-бензил-1-піролідін-3-іл]-2-піперидинкарбоксамід (69мг) у вигляді твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,90-8,70 (1H, д), 7,50-7,00 (9H, м), 4,80 (1H, д), 4,40 (1H, шс), 3,80 (2H, д), 3,60 (2H, д), 3,35 (1H, м), 2,75 (1H, м), 2,60-2,40 (2H, м), 2,20 (3H, м), 1,80-1,50 (5H, м).

Елементний аналіз: Знайдено С, 71,33, Н, 7,33; N, 17,26, C₂₄H₂₉N₅O потрібно С, 71,44; Н, 7,24; N, 17,36%.

Обертання: [α]_D²⁵ = +6,00° (с = 0,1, метанол).

Наступні Приготування розкривають одержання деяких вихідних матеріалів, що використовувались у попередніх Прикладах.

Приготування 1 (2S)-2-(Метоксикарбоніл)піперидинію хлорид

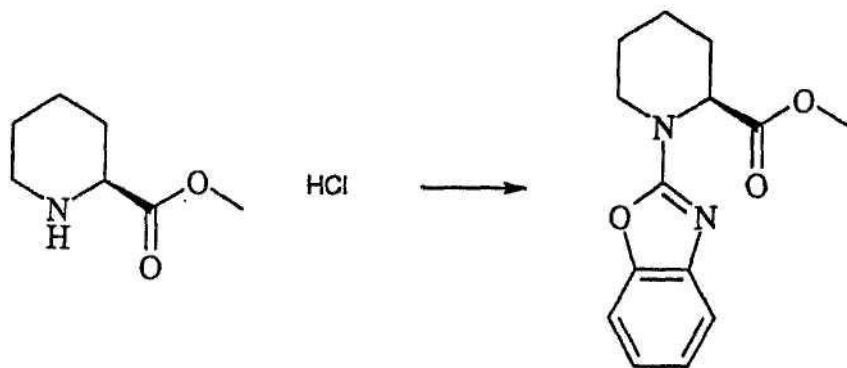


[(2S)-Піперидинкарбонової кислоти L-тартрат (20,0г) [дивіться WO-A-96/11185] по краплям додавали до розчину тіонілхлориду (54мл) в метанолі (270мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі, після чого розчинник видаляли при пониженому тиску і залишок азеотропували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

¹H-ЯМР (D₂O) 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]_D²⁵ = -8,40° (с = 0,1, метанол). МС: 144 (MH⁺).

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



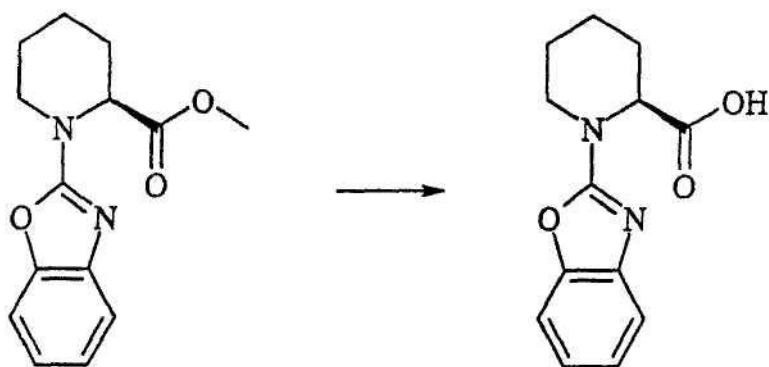
Етилдіізопропіламін (6,52мл) додавали до розчину (2S)-2-(метоксикарбоніл)піперидинію хлориду (3,057г) [дивіться Приготування 1] і 2-хлорбензоксазолу (2,13мл) в ацетонітрилі (50мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин і потім при 50°C протягом наступних 2 годин. Розчинник 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 до 0:95:5, за об'ємом, гексан:етилацетат:метанол, одержуючи метил (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксилат (3,18г) у вигляді твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) 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 (MH⁺).

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) [дивіться Приготування 2] в метанолі (306 мл) 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 2N водним розчином 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.

¹H-ЯМР (CDCl₃) 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]_D²⁵ = -116,2° (с = 0,1, метанол)

МС: 247 (МН⁺).

Приготування 4

1 -(Йодметил)циклопропан



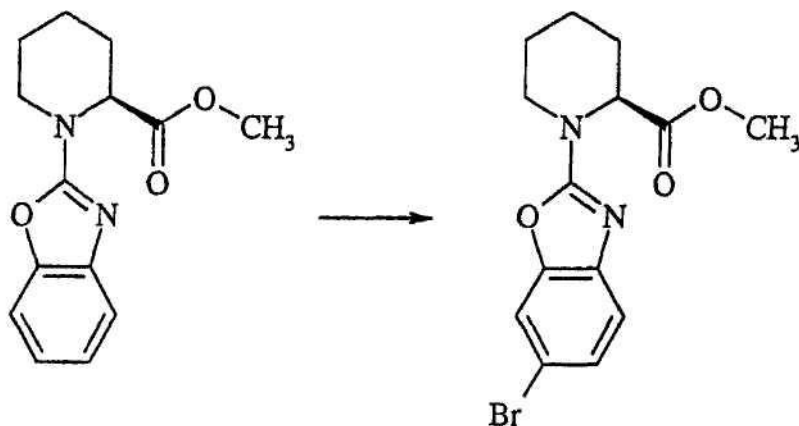
Йодид натрію (6,07 г) додавали до розчину 1-(бромметил)циклопропану (1,09 г) в ацетоні (10 мл). Реакційну суміш нагрівали при кип'ятінні і перемішували протягом 18 годин, після чого білу тверду речовину відфільтровували і розчинник видаляли при пониженому тиску. Залишок розділяли між діетиловим етером і водою, і відокремлений

органічний шар промивали тіосульфатом натрію, сушили над сульфатом магнію і розчинник видаляли при пониженому тиску, одержуючи 1-(йодметил)циклопропан (0,269 г) у вигляді безбарвної рідини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 3,15 (2H, д), 1,30 (1H, м), 0,80 (2H, м), 0,30 (2H, м).

Приготування 5

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

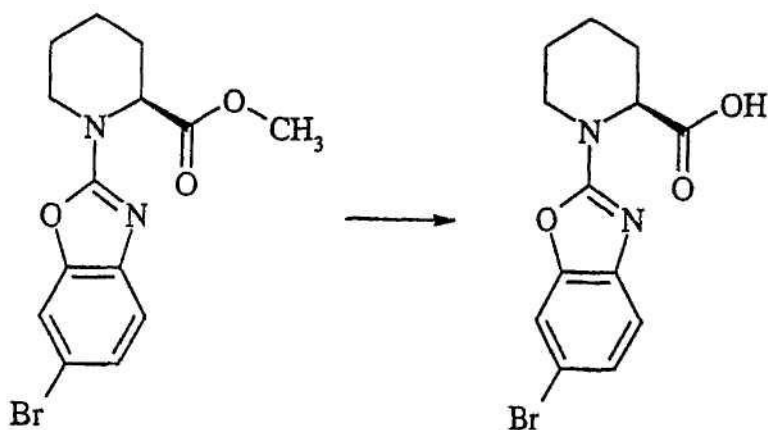


2,4,4,6-Тетрабром-2,5-циклогексадієн-1-он (4,7г) додавали до розчину метил (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксилату (3,0г) [дивіться Приготування 2] в дихлорметані (60мл) при -10°C протягом 10 хвилин. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і розводили дихлорметаном. Органічний шар промивали насиченим розчином кислого карбонату натрію, потім 1N 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.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,40 (1H, с), 7,25 (1H, д), 7,20 (1H, д), 5,00 (1H, д), 4,20 (1H, д), 3,80 (3H, с), 3,40 (1H, т), 2,40 (1H, д), 1,80 (3H, м), 1,70 (2H, м), 1,40 (1H, м).

Приготування 6

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

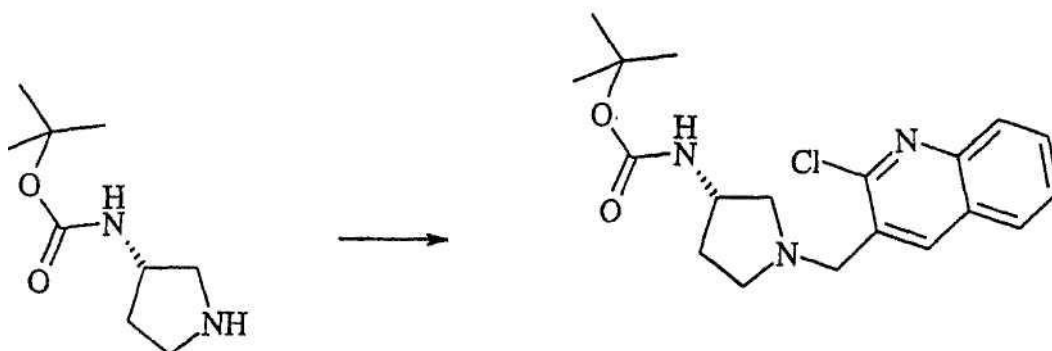


Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібною описаній в Приготуванні 3 з метил (2S)-1-(6-бром-1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксилату [дивіться Приготування 5] і 1N водного розчину гідроксиду літію, одержуючи (2S)-1-(6-бром-1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбонову кислоту у вигляді рожевої піни.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,40 (1H, c), 7,25-7,20 (2H, м), 5,00 (1H, д), 4,80 (1H, шс), 4,20 (1H, д), 3,40 (1H, т), 2,40 (1H, д), 1,90 (3H, м), 1,70-1,40 (2H, м). МС: 325 (МН⁺).

Приготування 7

трет-Бутил N-(3S)-1-[(2-хлор-3-хінолініл)метил]піролідин-3-ілкарбамат



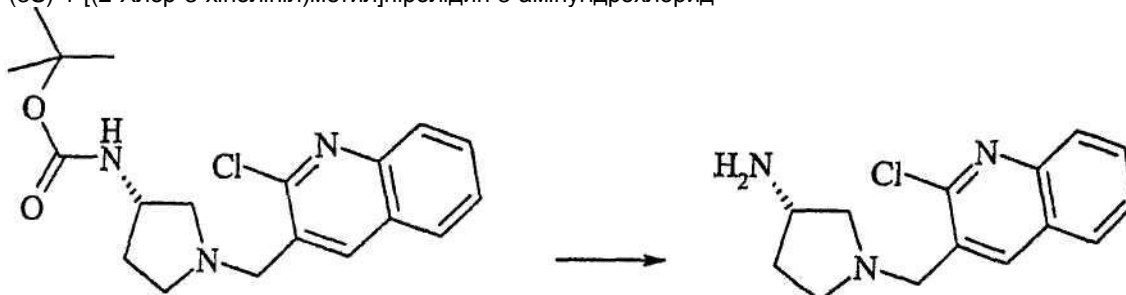
Триацетоксиборгідрид натрію (2,3г) додавали до розчину трет-бутил N-[(3S)-піролідин-3-іл]карбамату (1,0г) [дивіться J. Het. Chem. (1990), 27, 1527-1536] і 2-хлор-3-хінолінкарбальдегіду (1,1 г) [дивіться Ind. J. Chem. Soc. (1985), 24, 1286-1287] в дихлорметані (20мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, після чого додавали воду (20мл) і суміш перемішували протягом наступної 1 години. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим водним розчином кислого карбонату натрію, сушили над сульфатом магнію і розчинник видаляли при пониженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості розчинника систему 1:1, за об'ємом, етилацетат:хлороформ, одержуючи трет-бутил N-(3S)-1-[(2-хлор-3-хінолініл)метил]-1-піролідин-3-ілкарбамат (1,6г) у вигляді масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,20 (1H, c), 7,98 (1H, д), 7,80 (1H, д), 7,68 (1H, м), 7,55 (1H, м), 5,85 (1H, шс), 4,22 (1H, шс), 3,82 (2H, c), 2,85 (1H, шс), 2,78 (1H, м), 2,65 (1H, м), 2,50 (1H, м), 2,28 (1H, м), 1,65 (1H, м), 1,40 (9H, c).

МС: 262 (МН⁺).

Приготування 8

(3S)-1-[(2-Хлор-3-хінолініл)метил]піролідин-3-амінугідрохлорид



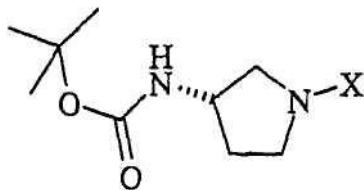
Хлороводень барботували крізь розчин трет-бутил N-(3S)-1-[(2-хлор-3-хінолініл)метил]піролідин-3-ілкарбамату (1,6г) [дивіться Приготування 7] в хлороформі (20мл) до повного насичення. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, після чого розчинник видаляли при пониженому тиску, одержуючи (3S)-1-[(2-хлор-3-хінолініл)метил]піролідин-3-аміну гідрохлорид (1,5г) у вигляді білої твердої речовини.

МС: 262 (МН⁺).

R_f: 0,1 (10:1, за об'ємом, етилацетат:хлороформ).

Приготування 9-12

Сполуки наступних згрупованих Приготувань (Таблиця 2а) загальної формули:



одержували за методикою подібною описаній в Приготуванні 7 з трет-бутил N-[(3S)-піролідін-3-іл]карбамату [дивіться J. Het. Chem. (1990), 27, 1527-1536] і відповідного альдегіду або кетону.

Таблиця 2а

Приготування №	X	Аналітичні дані
9		¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,82 (1H, с), 8,15 (1H, д), 8,10 (1H, д), 7,65 (1H, т), 7,52 (1H, т), 7,40 (1H, д), 4,90 (1H, м), 4,20 (1H, шс), 4,00 (2H, с), 2,80 (1H, м), 2,65 (1H, м), 2,58 (1H, м), 2,40 (1H, м), 2,23 (1H, м), 1,60 (1H, м), 1,40 (9H, с). МС: 328 (МН ⁺). R _f : 0,6 (10:1, за об'ємом, етилацетат:хлороформ).
10		¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,10 (2H, м), 7,80 (1H, м), 7,65 (1H, м), 7,50 (2H, м), 5,00 (1H, шс), 4,20 (1H, шс), 3,90 (2H, с), 2,85 (1H, м), 2,75 (1H, м), 2,60 (1H, м), 2,45 (1H, м), 2,22 (1H, м), 1,60 (1H, м), 1,38 (9H, с). МС: 328 (МН ⁺). R _f : 0,6 (10:1, за об'ємом, етилацетат:хлороформ).
11		¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,85 (1H, с), 8,10 (2H, м), 7,80 (1H, м), 7,70 (1H, м), 7,50 (2H, м), 4,90 (1H, шс), 4,18 (1H, шс), 3,75 (2H, с), 2,80 (1H, шс), 2,60 (2H, м), 2,40-2,20 (2H, м), 1,60 (1H, м), 1,40 (9H, с). МС: 328 (МН ⁺). R _f : 0,6 (10:1, за об'ємом, етилацетат:хлороформ).
12	 (Synthesis, 1984, 3, 245) ¹ .	МС: 342 (МН ⁺). R _f : 0,6 (10:1, за об'ємом, етилацетат:хлороформ).

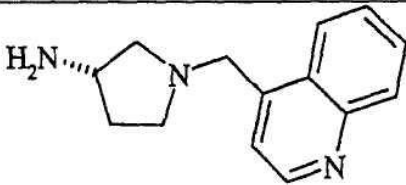
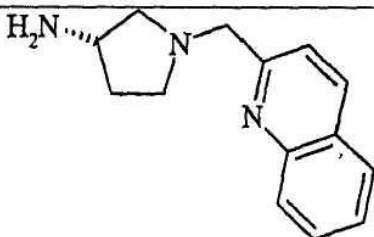
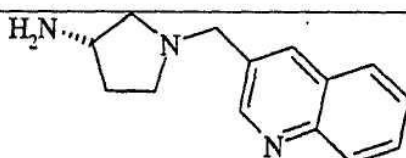
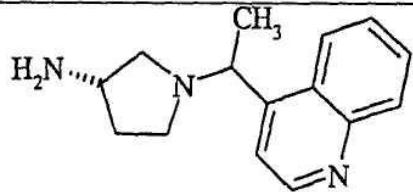
Зноска

1. Одержання вихідного матеріалу.

Приготування 13-16

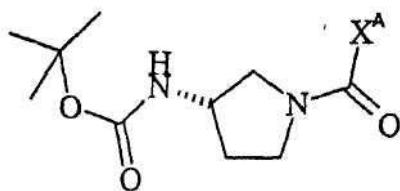
Сполуки наступних згрупованих Приготувань (Таблиця 2б) одержували за методом подібним описаному в Приготуванні 8 з відповідного т-бутилкарбамату [дивіться Таблицю 2а].

Таблиця 26

Приготування №	Вихідний матеріал Приг. №	Продукт	Аналітичні дані
13	9		МС: 229 (МН ⁺).
14	10		МС: 228 (МН ⁺).
15	11		МС: 228 (МН ⁺). R _f : 0,1 (10:1, за об'ємом, етилацетат:хлороформ).
16	12		МС: 242 (МН ⁺). R _f : 0,1 (10:1, за об'ємом, хлороформ:метанол).

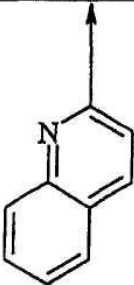
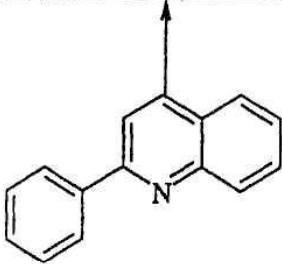
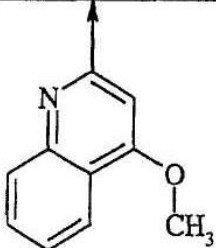
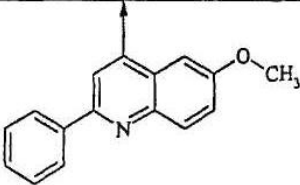
Приготування 17-23

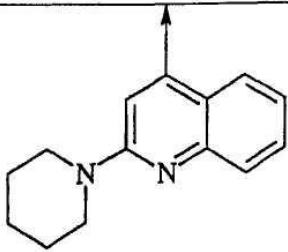
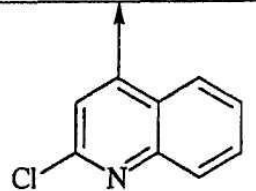
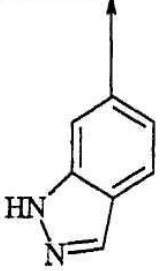
Сполуки наступних згрупованих Приготувань (Таблиця 3а) загальної формули:



одержували за методикою подібною описаній в Прикладі 1 з трет-бутил N-[(3S)-піролідін-3-іл]карбамату [дивіться J. Het. Chem. (1990), 27, 1527-1536] і відповідної карбонової кислоти.

Таблиця 3а

Приготування №	X ^A	Аналітичні дані
17		¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,22 (1H, д), 8,05 (1H, д), 7,95 (1H, м), 7,82 (1H, д), 7,75 (1H, м), 7,60 (1H, м), 4,80 (1H, шс), 4,20-3,90 (3H, м), 3,80 (2H, м), 2,20 (1H, м), 1,90 (1H, м), 1,40 (9H, с). МС: 342 (МН ⁺).
18	 (J. Am. Chem. Soc., 1932,54,4732) ¹ .	¹ H-ЯМР (суміш ротамерів) (CDCl ₃) δ: 8,20 (1H, м), 8,10 (2H, м), 7,70 (3H, м), 7,50 (4H, м), 4,50-3,00 (6H, м), 2,40-1,80 (2H, м), 1,45-1,25 (9H, с). МС: 418 (МН ⁺). R _f : 0,70 (20:1, за об'ємом, хлороформ:метанол).
19		¹ H-ЯМР (суміш ротамерів) (CDCl ₃) δ: 8,20 (1H, м), 8,00 (1H, м), 7,70 (1H, м), 7,52 (1H, м), 7,30 (1H, м), 4,80 (1H, шс), 4,05 (3H, с), 4,40-2,60 (5H, м), 2,20 (1H, м), 1,90 (1H, м), 1,42-1,40 (9H, сс). МС: 371 (МН ⁺). R _f : 0,8 (20:1, за об'ємом, хлороформ:метанол).
20		¹ H-ЯМР (суміш ротамерів) (CDCl ₃) δ: 8,05 (3H, м), 7,78 (1H, д), 7,50-7,30 (4H, м), 7,00 (1H, м), 4,82-4,65 (1H, шсшс), 4,30-4,10 (1H, шсшс), 3,82 (3H, с), 4,10-3,60 (2H, м), 3,50-3,00 (2H, м), 2,40-1,80 (2H, м), 1,40-1,20 (9H, сс). МС: 448 (МН ⁺). R _f : 0,75 (10:1, за об'ємом, хлороформ:метанол).

21		^1H -ЯМР (суміш ротамерів) (CDCl_3) δ : 7,70 (1H, шс), 7,50 (2H, м), 7,19 (1H, м), 6,90 (1H, д), 4,75-4,55 (1H, м), 4,40-3,80 (2H, м), 3,80-3,60 (3H, м), 3,60-2,90 (3H, м), 2,30-1,70 (2H, м), 1,75-1,55 (6H, м), 1,42-1,35 (9H, сс). МС: 325 (MH^+). R_f : 0,4 (10:1, за об'ємом, хлороформ:метанол).
22		МС: 376 (MH^+). R_f : 0,8 (10:1, за об'ємом, хлороформ:метанол).
23	 (Helv. Chim. Acta, 1976, 59, 2618) ¹ .	^1H -ЯМР (суміш ротамерів) (CDCl_3) 8:8,00 (1H, с), 7,65 (1H, д), 7,50 (1H, м), 7,18 (1H, м), 5,40-5,20 (1H, шсшс), 4,30-4,10 (1H, шсшс), 3,90-3,10 (5H, м), 2,30-1,80 (2H, м), 1,42-1,30 (9H, сс). МС: 331,2 (MH^+).

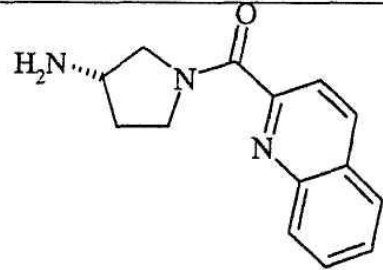
Зноса

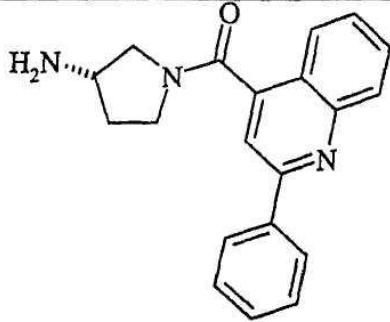
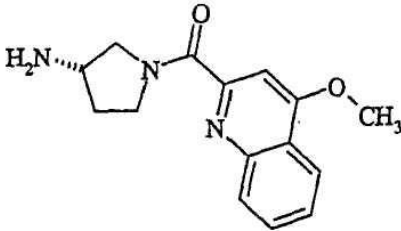
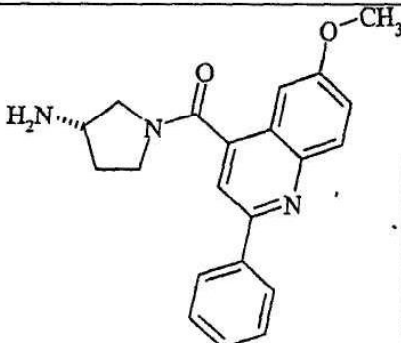
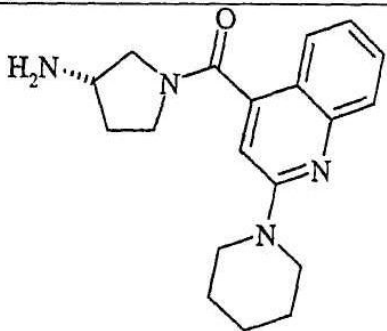
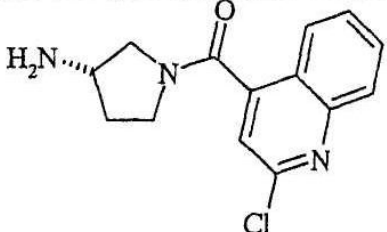
1. Одержання вихідного матеріалу.

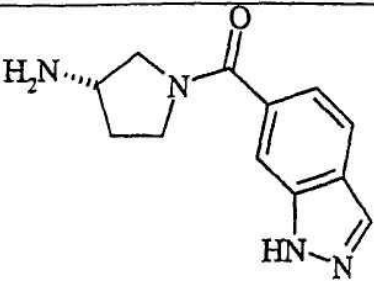
Приготування 24-30

Сполуки наступних згрупованих Приготувань (Таблиця 3б) одержували за методикою подібною описаній в Приготуванні 8 з відповідного т-бутилкарбамату [дивіться Таблицю 3а].

Таблиця 3б

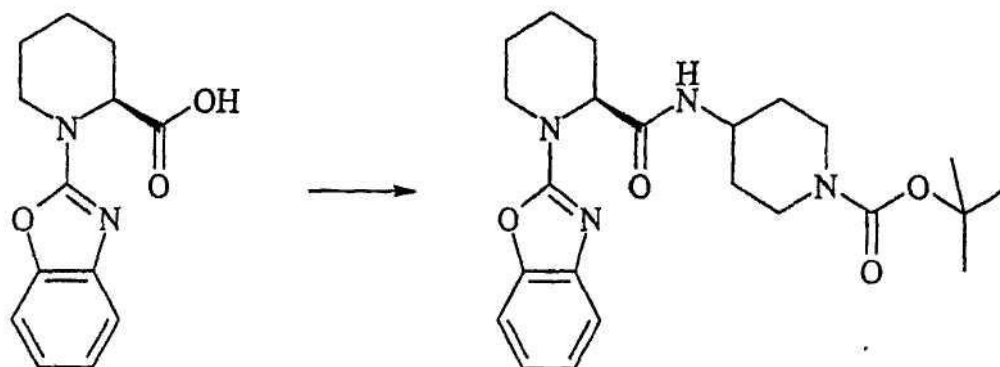
Приготування №	Вихідний матеріал Приг. №	Продукт	Аналітичні дані
24	17		МС: 242 (MH^+). R_f : 0,1 (10:1, за об'ємом, хлороформ:метанол).

25	18		МС: 318 (МН ⁺). R _f : 0,1 (20:1, за об'ємом, хлороформ: метанол).
26	19		МС: 272 (МН ⁺). R _f : 0,15 (20:1, за об'ємом, хлороформ: метанол).
27	20		МС: 348 (МН ⁺). R _f : 0,1 (10:1, за об'ємом, хлороформ: метанол).
28	21		МС: 325 (МН ⁺). R _f : 0,1 (10:1, за об'ємом, хлороформ: метанол).
29	22		МС: 276 (МН ⁺). R _f : 0,12 (10:1, за об'ємом, хлороформ: метанол).

30	23		МС: 231 (МН ⁺).
----	----	-----------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------

Приготування 31

трет-Бутил 4-(((2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинил)карбоніл аміно)-піперидинкарбоксилат

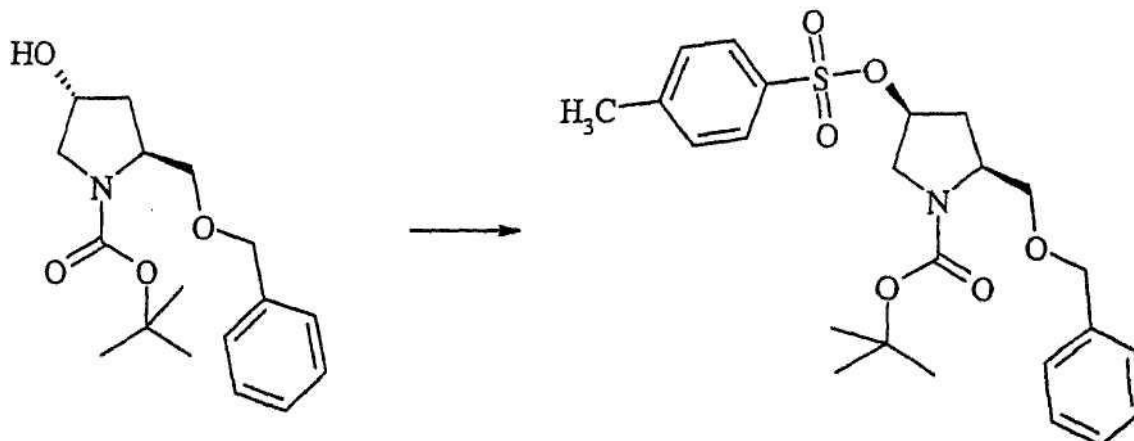


Вказану в заголовку сполуку одержували за -методикою подібною описаній в Прикладі 1 з (2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинкарбонової кислоти [дивіться Приготування 3] і трет-бутил 4-аміно-1(2H)-піперидинкарбоксилату [дивіться Takatani, Muneo et al, WO 9740051]. Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту градієнт розчинників 2:1:0, змінювали до 0:95:5, за об'ємом, гексан:етилацетат:метанол, одержуючи трет-бутил 4-(((2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-іл)-2-піперидинил)карбоніламіно)піперидинкарбоксилат у вигляді білої піни.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,40 (1H, м), 7,30 (1H, м), 7,20 (1H, м), 7,10 (1H, м), 6,40 (1H, д), 4,90 (1H, с), 4,30 (1H, д), 4,00 (3H, м), 3,20 (1H, т), 2,90 (2H, м), 2,40 (1H, д), 1,90 (2H, м), 1,80-1,60 (5H, м), 1,40 (9H, с), 1,30 (2H, м).

Приготування 32

трет-Бутил (2S,4S)-2-[(бензилокси)метил]-4-[(4-метилфеніл)сульфроніл]оксипіролідін-1-карбоксилат



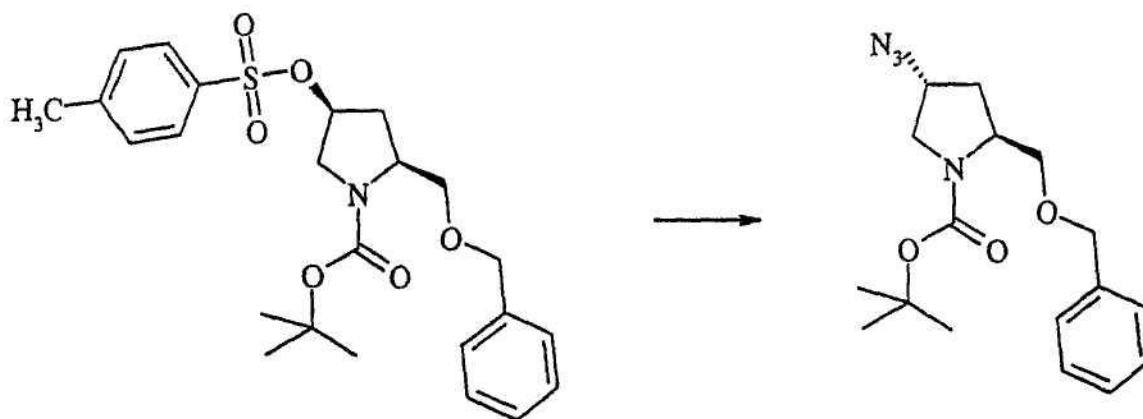
Метил 4-метил-1-бензолсульфонат (0,8г), трифенілфосфін (1,12г) і діетилазодикарбоксилат (0,68мл) додавали послідовно до розчину трет-бутил (2S,4R)-2-[(бензилокси)метил]-4-гідрокси-1-піролідін-1-карбоксилату (1,1г) [дивіться Takano, Seiichi, et al, J. Chem. Soc. Chem Commun. (1988), 23, 1527-1528] в сухому тетрагідрофурані (10мл) при 10°C в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 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 розчинника систему 85:15, за об'ємом, гексан:етилацетат, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвної гумоподібної речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,80 (2H, д), 7,30 (7H, м), 5,05 (1H, м), 4,50 (2H, м), 4,00 (1H, м), 3,70 (2H, м), 3,50 (2H, м), 2,50 (3H, с), 2,40-2,20 (2H, м), 1,45 (9H, с).

МС: 462 (МН⁺).

Приготування 33

трет-Бутил (2S,4S)-4-азидо-2-[(бензилокси)метил]піролідін-1-карбоксилат

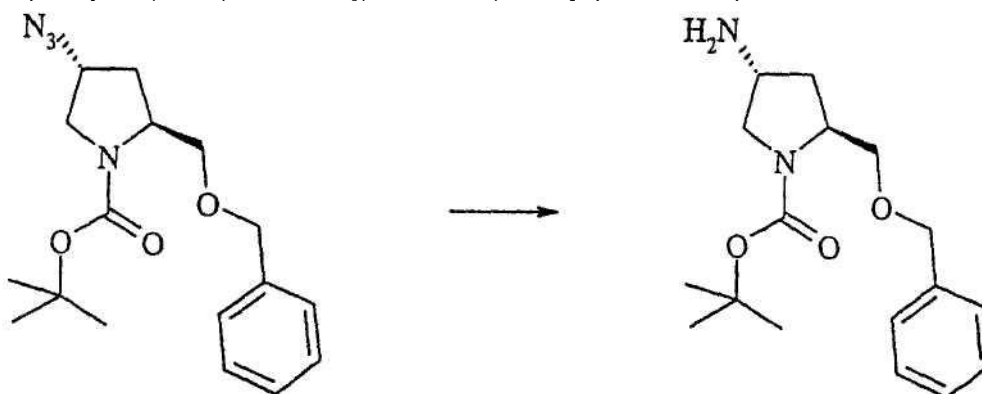


Азид натрію (0,32г) додавали до розчину трет-бутил (2S,4S)-2-[(бензилокси)метил]-4-[(4-метилфеніл)сульфоніл]оксипіролідін-1-карбоксилату (1,15г) [дивіться Приготування 32] в етанолі (20мл) і диметилформаміді (5мл). Реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом 4 годин, після чого охолоджену суміш розділяли між діетиловим етером і водою. Органічний шар відокремлювали і водний шар двічі екстрагували діетиловим етером, об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію і розчинник видаляли при пониженому тиску. Залишок азеотропували з дихлорметаном, одержуючи трет-бутил (2S,4R)-4-азидо-2-[(бензилокси)метил]піролідін-1-карбоксилат (820мг) у вигляді масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,30 (5H, м), 4,50 (2H, с), 4,20-4,00 (2H, м), 3,70-3,40 (4H, м), 2,25 (1H, м), 2,15 (1H, м), 1,45 (9H, м). МС: 333 (МН⁺).

Приготування 34

трет-Бутил (2S,4R)-4-аміно-2-[(бензилокси)метил]піролідін-1-карбоксилат

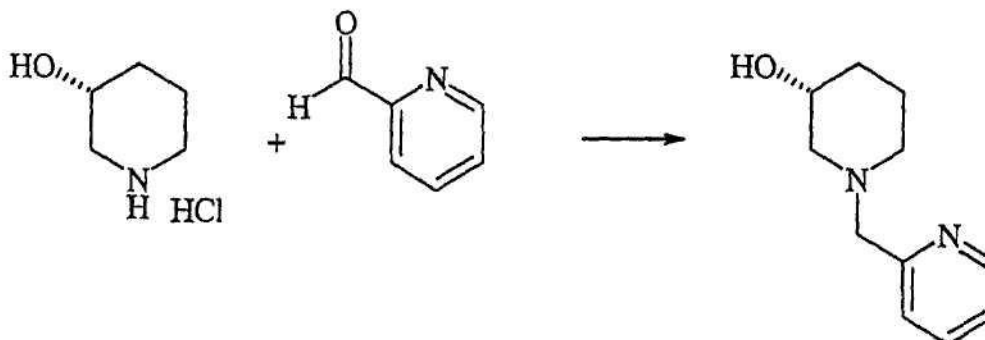


Трифенілфосфін (421мг) додавали до розчину трет-бутил (2S,4R)-4-азидо-2-[(бензилокси)метил]піролідін-1-карбоксилату (455мг) [дивіться Приготування 33] в сухому тетрагідрофурані (10мл). Реакційну суміш перемішували до закінчення виділення азоту, додавали воду (0,036мл), суміш перемішували протягом наступних 72 годин. Розчинник видаляли при пониженому тиску і залишок розчиняли в діетиловому етері і додавали гексан до тих пір доки суміш не ставала мутною. Надосадкову рідину відокремлювали і розчинник видаляли при пониженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості розчинника систему 90:10, за об'ємом, дихлорметан:метанол, одержуючи трет-бутил (2S,4R)-4-аміно-2-[(бензилокси)метил]піролідін-1-карбоксилат (225мг) у вигляді безбарвного масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,30 (5H, м), 4,55 (2H, с), 4,10 (1H, м), 3,70-3,40 (4H, м), 3,10 (1H, м), 2,25 (1H, м), 1,80 (1H, м), 1,50 (9H, м). МС: 307 (МН⁺).

Приготування 35

(3R)-1-(2-Піридинілметил)-3-піперидинол



(3R)-3-Піперидинолу гідрохлорид (10,0г) і триетиламін (10,13мл) в сухому 1,2-дихлоретані (350мл) перемішували протягом 15 хвилин при 50°C. Додавали 2-піридинкарбоксальдегід (7,63мл) і льодяну оцтову кислоту (4,16мл) і реакційну суміш перемішували протягом 1,5 годин при кип'ятінні. Порціями додавали триацетоксиборгідрид натрію (34,65г) і одержану суміш охолоджували до кімнатної температури і перемішували протягом наступної 1 години. Додавали воду (350мл) і 1М водний розчин гідроксиду натрію доки pH суміші не ставав 12. Органічний шар

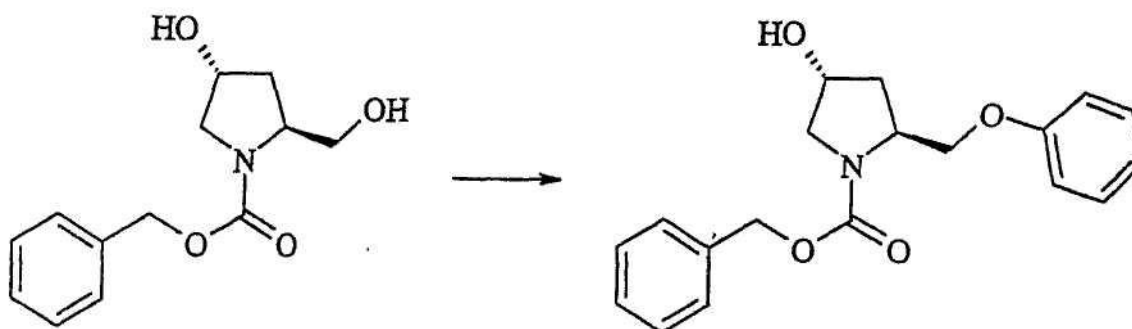
відокремлювали і водний шар екстрагували хлороформом, об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію і розчинник видаляли при пониженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості розчинника систему 95:5, за об'ємом, хлороформ:метанол, одержуючи (3R)-1-(2-піридинілметил)-3-піперидинол (8,10г) у вигляді коричневого масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 8,55-8,50 (1H, м), 7,65-7,60 (1H, м), 7,30-7,25 (1H, м), 7,15-7,10 (1H, м), 3,85-3,75 (1H, м), 3,60 (2H, с), 2,80-2,70 (1H, шс), 2,60-2,50 (1H, м), 2,50-2,40 (2H, шс), 2,40-2,25 (1H, м), 1,80-1,70 (1H, м), 1,70-1,60 (1H, м), 1,60-1,40 (2H, м).

R_f: 0,26 (95:5 за об'ємом, хлороформ:метанол).

Приготування 36

Бензил (2S,4R)-4-гідрокси-2-(феноксиметил)піролідін-1-карбоксилат



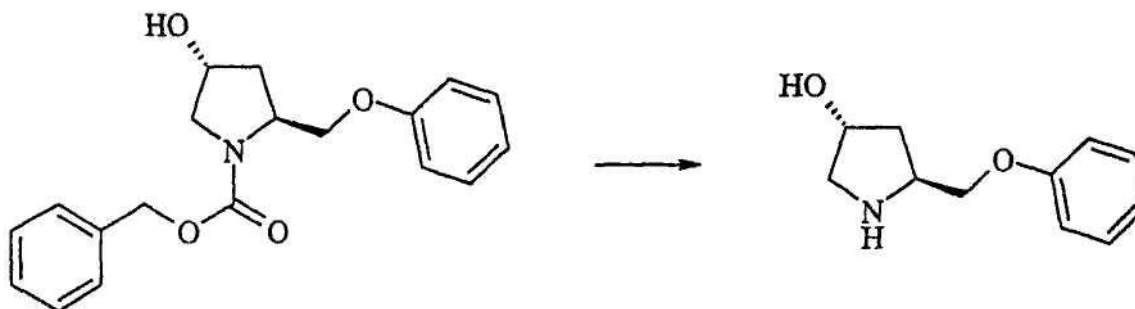
Бензил (2S,4R)-4-гідрокси-2-гідроксиметил)піролідін-1-карбоксилат (2,0г) [дивіться Ceulemans et al, Chem. Eur. J. (1997), 3(12), 1997-2010] додавали до розчину фенолу (1,12г), трифенілфосфіну (2,51г) і діетилазодикарбоксилату (1,51мл) в сухому тетрагідрофурани (40мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин, після чого розчинник видаляли при пониженому тиску і залишок розчиняли в хлороформі. Органічний розчин промивали 15% водним розчином гідроксиду натрію, потім насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію і розчинник видаляли при пониженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості розчинника систему 1:1, за об'ємом, гексан:етилацетат, одержуючи бензил (2S,4R)-4-гідрокси-2-(феноксиметил)піролідін-1-карбоксилат (0,69г) у вигляді безбарвного масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,40-7,20 (7H, м), 7,0-6,90 (1H, м), 6,85-6,75 (2H, д), 5,20-5,00

(3H, м), 4,80 (1H, с), 4,30-3,75 (2H, м), 3,75-3,60 (3H, м), 2,30-2,15 (1H, м), 2,10-2,00 (1H, м). R_f: 0,4 (1:1 за об'ємом, гексан:етилацетат).

Приготування 37

(3R,5S)-5-(Феноксиметил)піролідін-3-ол

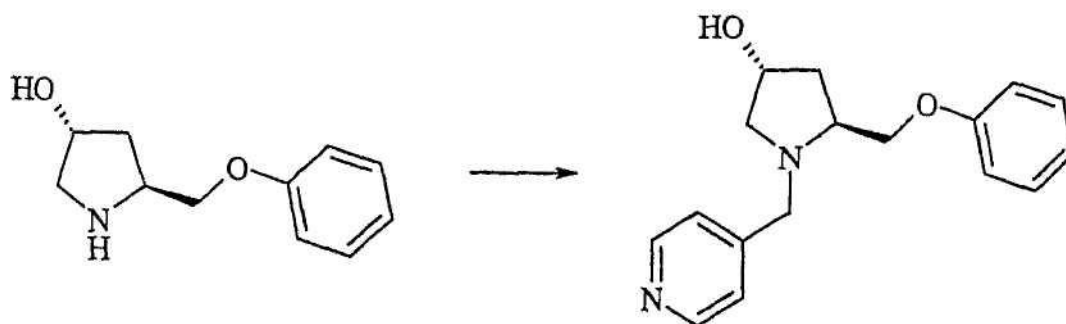


10% в/в Паладій на вугіллі (0,05г) додавали до розчину бензил (2S,4R)-4-гідрокси-2-(феноксиметил)піролідін-1-карбоксилату (0,25г) [дивіться Приготування 36] і 5М водного розчину форміату амонію (1,45мл) в метанолі (20мл). Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 3 днів, після чого реакційну суміш фільтрували крізь целіт і розчинник видаляли при пониженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості розчинника систему 90:10:0,5, за об'ємом, хлороформ:метанол:0,88 водний розчин аміаку, одержуючи (3R,5S)-5-(феноксиметил)піролідін-3-ол (0,25г) у вигляді коричневого масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,24-7,20 (2H, т), 6,91-6,85 (1H, т), 6,80-6,75 (2H, д), 4,78-4,71 (1H, м), 3,80-3,68 (2H, шс), 3,64-3,59 (1H, дд), 3,56-3,49 (1H, дд), 3,26-3,19 (1H, м), 3,19-3,16 (1H, д), 3,02-2,94 (1H, дд), 2,24-2,14 (1H, дд), 1,70-1,60 (1H, ддд). МС: 194 (M⁺).

Приготування 38

(3R,5S)-5-(Феноксиметил)-1-(4-піридинілметил)піролідін-3-ол



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібною описаній в Приготуванні 35 з (3R,5S)-5-(феноксиметил)піролідін-3-олу [дивіться Приготування 37] і 4-піридинкарбоксальдегіду. Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості розчинника систему 95:5, за об'ємом, хлороформ: метанол, одержуючи (3R,5S)-5-(феноксиметил)-1-(4-піридинілметил)піролідін-3-ол у вигляді білої твердої речовини.

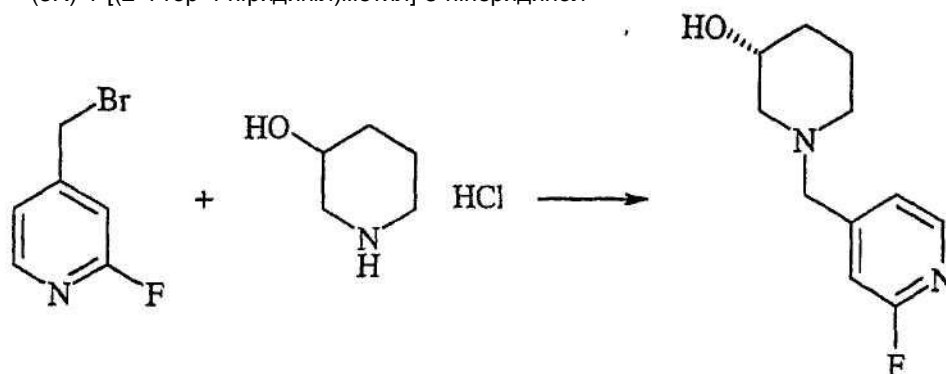
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 8,45-8,40 (2H, м), 7,25-7,10 (4H, м), 6,90-6,80 (1H, м), 6,80-6,70 (2H, м), 4,73-4,66 (1H, м), 4,08-4,02 (1H, д), 3,73-3,66 (1H, дд), 3,56-3,50 (1H, дд), 3,36-3,28 (1H, д), 3,20-3,13 (2H, д), 2,87-2,80 (1H, м), 2,53-2,46 (1H, дд), 2,43-2,35 (1H, м), 2,12-2,03 (1H, м).

Обертання: $[\alpha]_D^{25} = -12,50^\circ$ ($c = 1,0$, хлороформ).

МС: 285 (MH^+).

Приготування 39

(3R)-1-[(2-Фтор-4-піридиніл)метил]-3-піперидинол

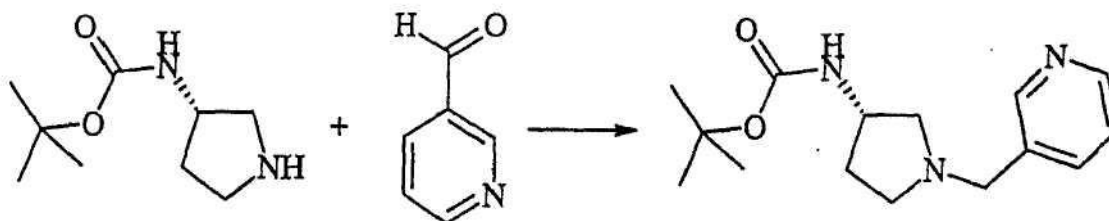


(3R)-3-Піроксипіперидину гідрохлорид (0,188г) додавали до розчину 4-(бромметил)-2-фторпіридину (0,26 г) [дивіться Porter et al., WO 9622978] і карбонату калію (0,189г) в ацетонітрилі (15мл). Реакційну суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 5 днів, після чого розчинник видаляли при пониженому тиску і залишок розділяли між дихлорметаном і водою. Органічний шар відокремлювали і водний шар підлговували до pH 12 і продукт екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію і розчинник видаляли при пониженому тиску. Неочищений і продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості розчинника систему 95:5, за об'ємом, хлороформ:метанол, одержуючи (3R)-1-[(2-фтор-4-піридиніл)метил]-3-піперидинол (0,255г) у вигляді блідо-жовтого масла.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 7,97-7,96 (1H, д), 7,03-7,01 (1H, д), 6,80 (1H, с), 3,70-3,60 (1H, м), 3,44-3,36 (2H, м), 3,32 (1H, с), 2,55-2,45 (1H, д), 2,35-2,20 (1H, шс), 2,20-2,05 (2H, д), 1,70-1,60 (2H, д), 1,50-1,35 (1H, м), 1,35-1,25 (1H, м). МС: 211 (MH^+).

Приготування 40

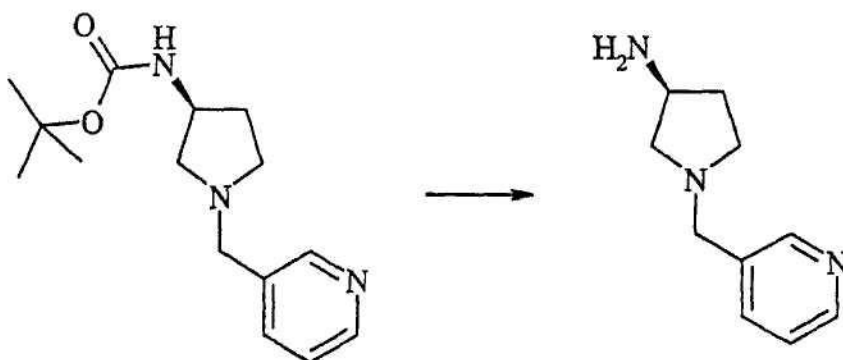
трет-Бутил N-[(3S)-1-(3-піридинілметил)піролідін-3-іл]карбамат



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібною описаній в Приготуванні 7 з трет-бутил N-[(3S)-1-піролідін-3-іл]карбамату (дивіться J. Het. Chem., 1990, 27,1286-1287) і 3-піридинкарбоксальдегіду, одержуючи трет-бутил N-[(3S)-1-(3-піридинілметил)піролідін-3-іл]карбамату, який негайно використовували у Приготуванні 41.

Приготування 41

(3S)-1-(3-Піридинілметил)піролідін-3-амін

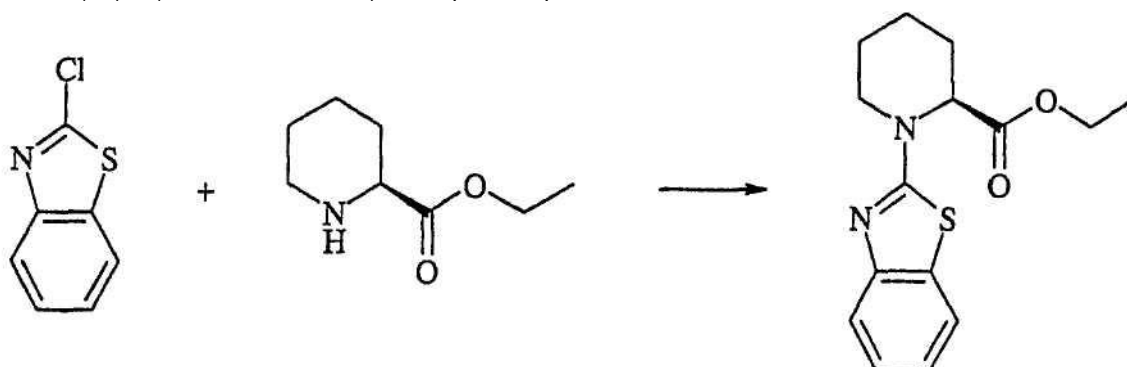


Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібною описаній в Приготуванні 8 з трет-бутил N-[(3S)-1-(3-піридинілметил)-1-піролідін-3-іл]карбамату [дивіться Приготування 40] і хлороводною, одержуючи (3S)-1-(3-піридинілметил)піролідін-3-амін у вигляді білої твердої речовини.

МС: 178 (M⁺).

Приготування 42

Етил (2S)-1-(1,3-бензтіазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксилат



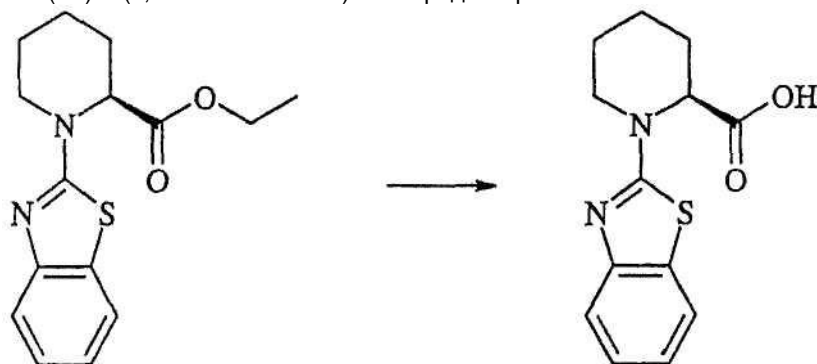
2-Хлор-1,3-бензтіазол (503мг) додавали до суспензії етил (2S)-2-піперидинкарбоксилату (471мг) [J.A.C.S. (1993), 115(22), 9925-9938], триетиламін гідрохлориду (414мг) і порошку міді (38 мг) в ксилені (5мл). Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 28 годин, після чого до охолодженої суміші додавали етилацетат (20мл) і тверду речовину відфільтровували. Органічний шар промивали водою, сушили над сульфатом магнію і розчинник видаляли при пониженому тиску, одержуючи етил (2S)-1-(1,3-бензтіазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксилат (705мг) у вигляді твердої коричневої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,58 (1H, д), 7,50 (1H, д), 7,20 (1H, т), 7,00 (1H, т), 5,10 (1H, д), 4,18 (2H, к), 3,80 (1H, м), 3,42 (1H, м), 2,25 (1H, д), 1,95-1,80 (3H, м), 1,60 (1H, м), 1,40 (1H, м), 1,20 (3H, т).

МС: 291 (M⁺).

Приготування 43

(2S)-1-(1,3-Бензтіазол-2-іл)-2-піперидинкарбонова кислота



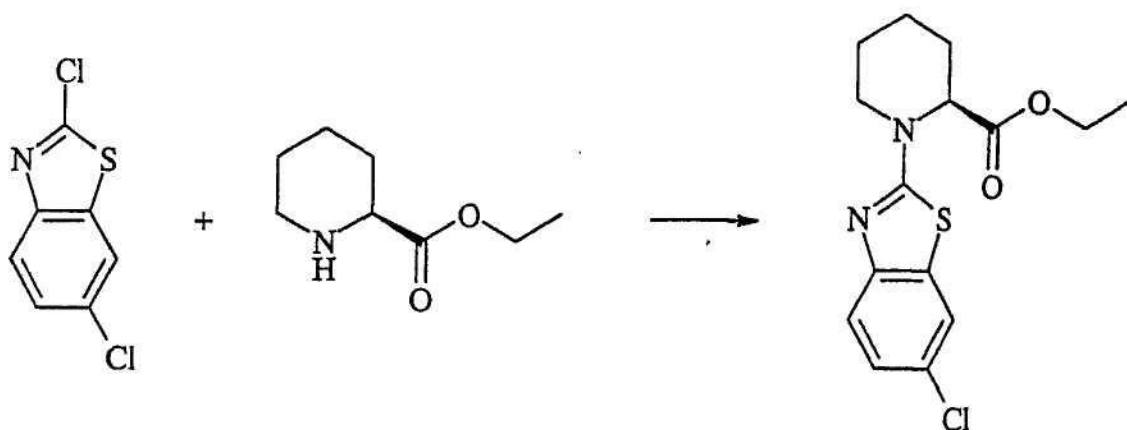
Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібною описаній в Приготуванні 3 з етил (2S)-1-(1,3-бензтіазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксилату [дивіться Приготування 42] і 1N водного розчину гідроксиду літію. Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості розчинника систему 10:1, за об'ємом, дихлорметан:метанол, одержуючи (2S)-1-(1,3-бензтіазол-2-іл)-2-піперидинкарбонову кислоту у вигляді твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,42 (2H, м), 7,10 (1H, м), 6,95 (1H, м), 4,80 (1H, м), 3,50 (2H, м), 2,10 (1H, м), 1,50 (5H, м).

МС: 261 (M⁺).

Приготування 44

Етил (2S)-1-(6-хлор-1,3-бензтіазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксилат

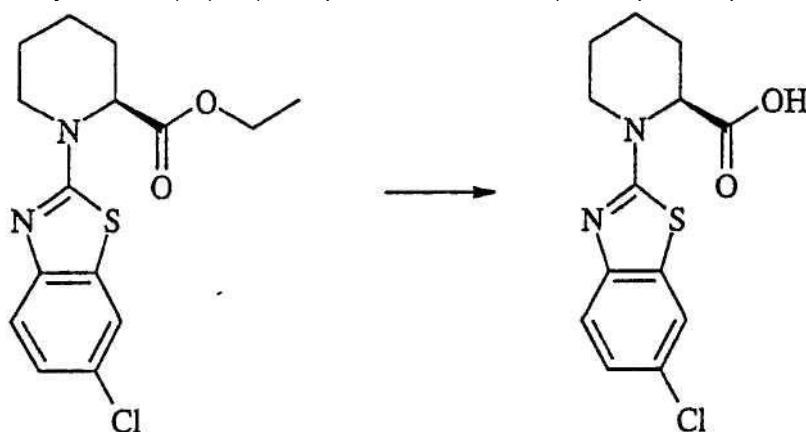


Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібною описаній в Приготуванні 42 з 2,6-дихлор-1,3-бензтіазолу [дивіться J. Ind. Chem. Soc. (1993), 10, 565-569] і етил (2S)-2-піперидинкарбоксилату (471 мг) [дивіться J.A.C.S. (1993), 115(22), 9925-9938], одержуючи етил (2S)-1-(6-хлор-1,3-бензтіазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксилат у вигляді твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) 5: 7,55 (1H, с), 7,40 (1H, д), 7,15 (1H, д), 5,05 (1H, д), 4,15 (2H, к), 3,65 (1H, м), 3,45 (1H, м), 2,22 (1H, м), 1,80 (2H, м), 1,60 (1H, м), 1,35 (1H, м), 1,15 (3H, т).

МС: 325 (M⁺).

Приготування 45 (2S)-1-(6-Хлор-1,3-бензтіазол-2-іл)-2-піперидинкарбонова кислота



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібною описаній в Приготуванні 3 з етил (2S)-1-(6-хлор-1,3-бензтіазол-2-іл)-2-піперидинкарбоксилату [дивіться Приготування 44] і 1N водного розчину гідроксиду літію, одержуючи (2S)-1-(6-хлор-1,3-бензтіазол-2-іл)-2-піперидинкарбонову кислоту у вигляді твердої речовини.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) 6: 7,80 (1H, с), 7,70 (1H, д), 7,30 (1H, д), 5,60 (1H, шс), 4,75 (1H, шс), 3,40 (2H, м), 2,20 (1H, м), 1,80-1,60 (3H, м), 1,50 (1H, м), 1,30 (1H, м). МС: 295 (M⁺).

Приготування 46

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

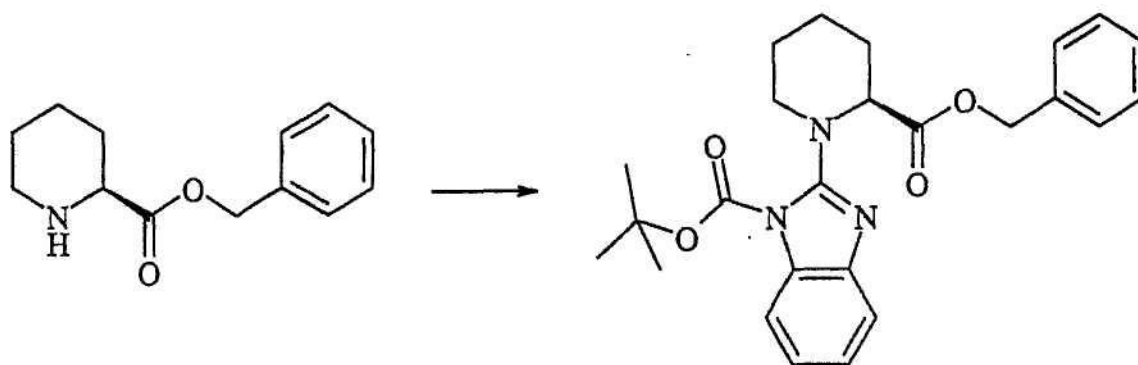


2-Хлор-1H-1,3-бензімідазол (1,07г) додавали до розчину ди-трет-бутилдикарбонату (1,83г) і 4-диметиламінопіридину (86 мг) в ацетонітрилі (15мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, після чого розчинник видаляли при пониженому тиску. Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту градієнт розчинників 100:0, змінювали до 90:10, за об'ємом, гексан:етилацетат, одержуючи трет-бутил 2-хлор-1H-1,3-бензімідазол-1-карбоксилат (1,68г) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (CDCl₃) 5: 7,90 (1H, м), 7,35 (1H, м), 7,40 (2H, м), 1,80 (9H, с).

МС: 253 (M⁺).

Приготування 47

трет-Бутил 2-[(2S)-2-[(бензилокси)карбоніл]-піперидиніл]-1H-1,3-бензімідазол-1-карбоксилат

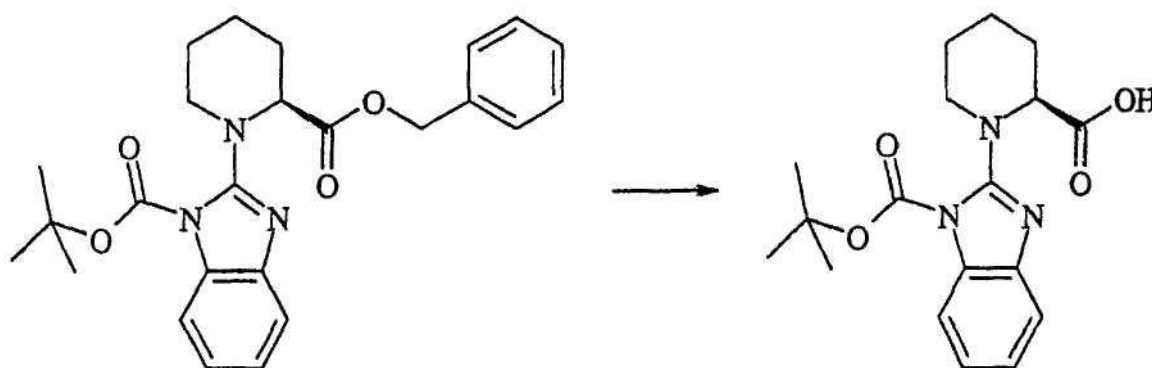


Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібною описаній в Приготуванні 2 з трет-бутил 2-хлор-1H-1,3-бензімідазол-1-карбоксилату [дивіться Приготування 46] і бензил (2S)-2-піперидинкарбоксилату [дивіться J.A.C.S. (1996), 118(7), 1629-1644]. Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту градієнт розчинників 90:10, змінювали до 80:20, за об'ємом, гексан:етилацетат, з 5% приростом одержували трет-бутил 2-[(2S)-2-((бензилокси)карбоніл)-1-піперидиніл]-1H-1,3-бензімідазол-1-карбоксилат у вигляді масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,65 (1H, д), 7,45 (1H, д), 7,40 (2H, с), 7,25 (5H, м), 5,20 (2H, с), 4,70 (1H, м), 4,65 (1H, м), 3,60 (1H, м), 2,20 (1H, м), 2,05 (1H, м), 1,80-1,50 (13H, м). МС: 436 (МН⁺).

Приготування 48

(2S)-1-[1-(трет-Бутоксикарбоніл)-1H-1,3-бензімідазол-2-іл]-2-піперидинкарбонова кислота

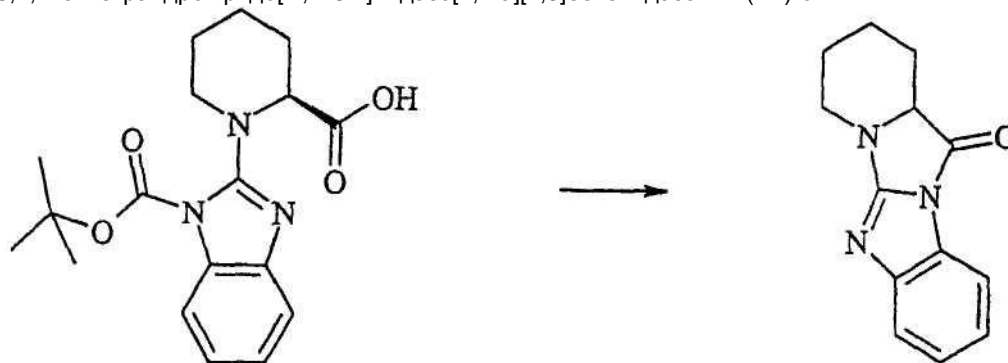


10% в/в Паладій на вугіллі (300мг) додавали до розчину трет-бутил 2-[(2S)-2-((бензилокси)карбоніл)-1-піперидиніл]-1H-1,3-бензімідазол-1-карбоксилату (900мг) [дивіться Приготування 47] в етанолі (30мл). Реакційну суміш гідрували при 103,5кПа (15псі) при кімнатній температурі протягом 18 годин. Каталізатор відфільтровували і розчинник видаляли при пониженому тиску, одержуючи (2S)-1-[1-(трет-бутоксикарбоніл)-1H-1,3-бензімідазол-2-іл]-2-піперидинкарбонову кислоту (700мг) у вигляді білої піни.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 7,65 (1H, д), 7,35 (1H, д), 7,20 (1H, т), 7,10 (1H, т), 4,40 (1H, м), 3,50 (2H, м), 2,05 (1H, д), 1,90 (1H, м), 1,70-1,40 (13H, м).

Приготування 49

1,3,4,12a-Тетрагідропіrido[1',2':3,4]імідазо[1,2-a][1,3]бензімідазол-12(2H)-он



Вказану в заголовку сполуку одержували за методикою подібною описаній в Прикладі 1 з (2S)-1-[1-(трет-бутоксикарбоніл)-1H-1,3-бензімідазол-2-іл]-2-піперидинкарбонової кислоти [дивіться Приготування 48] і (3S)-1-бензилпіролідін-3-іламіну. Неочищений продукт очищали за допомогою колоночної хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту градієнт розчинників 70:30, змінювали до 50:50, за об'ємом, гексан:етилацетат, і потім використовували 90:10:1, дихлорметан:метанол: 0,88 аміак, одержуючи 1,3,4,12a-тетрагідропіrido[1',2':3,4]імідазо[1,2-a][1,3]бензімідазол-12(2H)-он у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,60 (1H, д), 7,40 (1H, д), 7,30 (1H, м), 7,10 (1H, т), 4,20 (2H, м), 3,20 (1H, м), 2,35 (1H, д), 2,05 (1H, м), 1,80 (1H, д), 1,70-1,50 (3H, м).

МС: 227 (МН⁺).

Повинно бути зрозуміло, те що буде заявлено є наступним:

- (i) сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват;
 - (ii) спосіб одержання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату;
 - (iii) фармацевтична композиція, що включає сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, разом з фармацевтично прийнятим ексципієнтом, розріджувачем або носієм;
 - (iv) сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або композиція, для використання в якості медикаменту;
 - (v) використання сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або композиції, для виготовлення медикаменту для лікування нейрональної дегенерації;
 - (vi) використання сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або композиції, для виготовлення медикаменту для стимулювання нейрональної регенерації і росту;
 - (vii) використання сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або композиції, для виготовлення медикаменту для лікування неврологічного захворювання або розладу, такого як нейродегенеративне захворювання;
 - (viii) використання як в (vii), 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 бульбарна 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 тіки, бульбарні і ретробульбарні захворювання оптичного нерву (наприклад, ретінопатія і ретробульбарні неврити), захворювання слуху, такі як дзвін у вухах і пріонові захворювання;
 - (ix) використання як в (viii), 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 недіабетична), розсіяний склероз або захворювання слуху, такий як дзвін у вухах;
 - (x) спосіб лікування людини, що страждає на нейрональну дегенерацію, який полягає у призначенні згаданий людині ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або композиції;
 - (xi) спосіб лікування людини, шляхом стимулювання нейрональної регенерації і росту, який полягає у призначенні згаданий людині ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або композиції;
 - (xii) 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) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або композиції;
 - (xiii) спосіб як в (xii), 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 бульбарна 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 тіки, бульбарні і ретробульбарні захворювання оптичного нерву (наприклад, ретінопатія і ретробульбарні неврити), захворювання слуху, такі як дзвін у вухах і пріонові захворювання;
 - (xiv) спосіб як в (xiii), 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 недіабетична), розсіяний склероз або захворювання слуху, такий як дзвін у вухах; і
 - (xv) будь які нові проміжні сполуки описані тут;
 - (xvi) використання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або композиції, для виготовлення медикаменту, що призначений для лікування захворювання, яке виникло внаслідок дефіциту або надмірного продукування FKBP-12 або FKBP-52.
- Сполуки винаходять демонструють активність інгібіторів ферменту ротамази FKBP-12. Особливо для деяких найкращих сполук, наприклад, сполук прикладів 2, 6, 7, 8, 13а, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24,

25, 26, 27, 30, 35 і 41 було встановлено, що вони мають IC_{50} для інгібування ферменту FKBP-12 менше 1200нМ. Сполука прикладу 2 має IC_{50} для інгібування ферменту FKBP-52 2790нМ.