



УКРАЇНА

(19) UA (11) 83257 (13) C2

(51) МПК

C07D 211/18 (2006.01)
C07D 211/60 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/443 (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

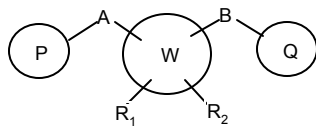
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) АЛОСТЕРИЧНІ МОДУЛЯТОРИ МЕТАБОТРОПНИХ РЕЦЕПТОРІВ ГЛУТАМАТУ

1

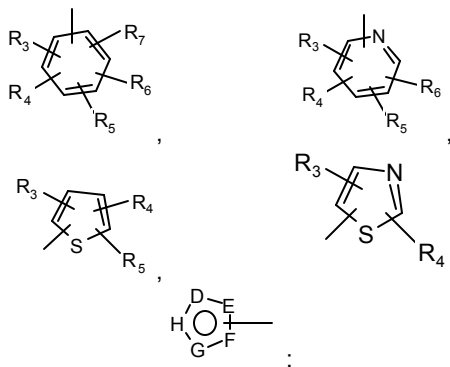
(21) a200605034
(22) 04.11.2004
(86) PCT/IB2004/003822, 04.11.2004
(31) 0325956.1
(32) 06.11.2003
(33) GB
(46) 25.06.2008, Бюл.№ 12, 2008 р.
(72) БЕССІ АНН-СОФІ, БОННЕ БЕАТРИС, ЛЕ ПУЛЬ
ЕММАНУЕЛЬ, РОШЕ ЖАН-ФІЛІПП, ЕППІНГ-
ДЖОРДАН МАРК, US/CH
(73) АДДЕКС ФАРМА СА
(56) WO 00/25768 A 11.05.2000
WO 01/54498 A 02.08.2001
US 3 991 064 A 09.11.1976
US 2003/149049 A1 07.08.2003
B. R. BAKER ET. AL: "An Antimalarial Alkaloid From
Hydrangea. v. Some 3-(beta-Keto-sec-aminoalkyl) -4-
Quinazolines" JOURNAL OF ORGANIC
CHEMISTRY, vol. 17, 1952, pages 52-57,
XP002321098
WO 99/02497 A 21.01.1999
B. EASTMAN ET. AL.: "Expediated SAR Study of an
mGluR5 antagonists. Generation of a Focused
Library Using a Solution-Phase Suzuki Coupling
Methodology." BIOORGANIC AND MEDICINAL
CHEMISTRY LETTERS, vol. 14, 2004, pages 5485-8,
XP002321099
WO 2004/087048 A 14.10.2004
(57) 1. Сполука, яка відповідає загальній формулі



(I)

2

де
W представляє циклоалкільне або ге-
тероциклоалкільне кільце з 5-7 атомами,
R₁ і R₂ представляють, незалежно, водень, C₁-C₆-
алкіл, C₂-C₆-алкеніл, C₁-C₆-алкініл, арилалкіл, ге-
тероарилалкіл, гідрокси, аміно, аміноалкіл, гідро-
ксіалкіл, C₁-C₆-алкокси, або R₁ і R₂ разом можуть
утворювати C₃-C₇-циклоалкільне кільце, карбоні-
льний зв'язок C=O або вуглецевий подвійний зв'я-
зок;
Р і Q кожний вибраний незалежно і означають ци-
клоалкільну, арильну або гетероарильну групу
формули

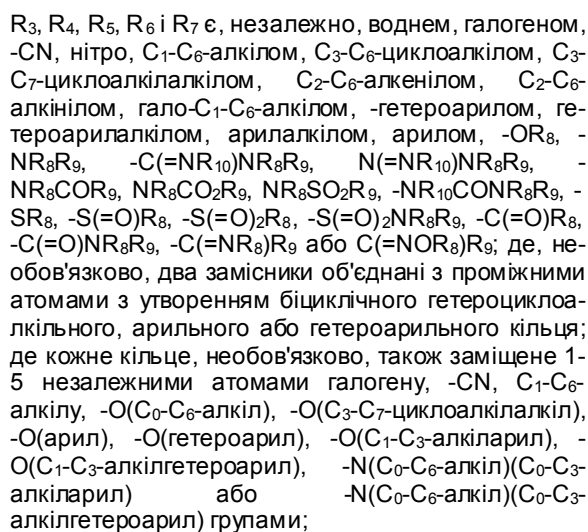


R₃, R₄, R₅, R₆ і R₇ є, незалежно, воднем, галогеном,
-CN, нітро, C₁-C₆-алкілом, C₃-C₆-циклоалкілом, C₃-
C₇-циклоалкілалкілом, C₂-C₆-алкенілом, C₂-C₆-
алкінілом, гало-C₁-C₆-алкілом, -гетероариллом, ге-
тероарилалкілом, арилалкілом, арилом, -OR₈, -
NR₈R₉, -C(=NR₁₀)NR₈R₉, N(=NR₁₀)NR₈R₉, -

(13) C2

(11) 83257

(19) UA



D, E, F, G і H в Р та Q представляють, незалежно, $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$, $-C(O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ або $-S-$;

D, E і G в А є, незалежно, як визначено для А в п. 1;

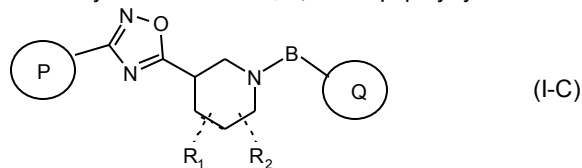
В представляє одинарний зв'язок, $-C(=O)-C_0-C_2$ -алкіл-, $-C(=O)-C_2-C_6$ -алкеніл-, $-C(=O)-C_2-C_6$ -алкініл-, $-C(=O)-O-$, $-C(=O)NR_8-C_0-C_2$ -алкіл-, $-C(=NR_8)NR_9-S(=O)-C_0-C_2$ -алкіл-, $-S(=O)_2-C_0-C_2$ -алкіл-, $-S(=O)_2NR_8-C_0-C_2$ -алкіл-, $-C(=NR_8)-C_0-C_2$ -алкіл-, $-C(=NOR_8)-C_0-C_2$ -алкіл- або $-C(=NOR_8)NR_9-C_0-C_2$ -алкіл-;

R_8 і R_9 є, незалежно, як визначено вище;

будь-який N може бути N-оксидом;

або фармацевтично прийнятні солі, гідрати або сольвати такої сполуки.

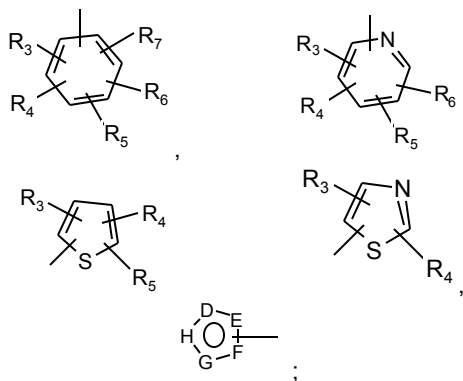
4. Сполука за п. 1 або 2, що має формулу I-C



де

R_1 і R_2 представляють, незалежно, водень, C_1-C_6 -алкіл, C_2-C_6 -алкеніл, C_2-C_6 -алкініл, арилалкіл, гетероарилалкіл, гідрокси, гідроксіалкіл, C_1-C_6 -алкокси, або R_1 і R_2 разом можуть утворювати карбонільний зв'язок $C=O$ або вуглецевий подвійний зв'язок;

P і Q кожний вибраний незалежно і означають циклоалкілну, арильну або гетероарильну групу формули



R_3 , R_4 , R_5 , R_6 і R_7 є, незалежно, воднем, галогеном, $-CN$, нітро, C_1-C_6 -алкілом, C_3-C_6 -циклоалкілом, C_3-C_7 -циклоалкілалкілом, C_2-C_6 -алкенілом, C_3-C_6 -алкінілом, гало- C_1-C_6 -алкілом, -гетероарилом, гетероарилалкілом, арилалкілом, арилом, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(=NR_{10})NR_8R_9$, $N(-NR_{10})NR_8R_9$, $-NR_8COR_9$, $NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, $-NR_{10}CO$ NR_8R_9 , $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NR_8R_9$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=NR_8)R_9$ або $C(=NOR_8)R_9$; де, необов'язково, два замісники об'єднані з проміжними атомами з утворенням біциклічного гетероциклоалкільного, арильного або гетероарильного кільця; де кожне кільце, необов'язково, також заміщене 1-5 незалежними атомами галогену, $-CN$, C_1-C_6 -алкілу, $-O(C_0-C_6$ -алкіл), $-O(C_3-C_7$ -циклоалкілалкіл), $-O$ (арил), $-O$ (гетероарил), $-O(C_1-C_3$ -алкіларил), $-O(C_1-C_3$ -алкілгетероарил), $-N(C_0-C_6$ -алкіл)(C_0-C_3 -алкіларил) або $-N(C_0-C_6$ -алкіл)(C_0-C_3 -алкілгетероарил) групами;

R_8 , R_9 , R_{10} є кожен незалежно воднем, C_1-C_6 -алкілом, C_3-C_6 -циклоалкілом, C_3-C_7 -

циклоалкілалкілом, C_2-C_6 -алкенілом, C_2-C_6 -алкінілом, гало- C_1-C_6 -алкілом, гетероциклоалкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, арилалкілом або арилом; будь-який з яких необов'язково заміщений 1-5 незалежними атомами галогену, $-CN$, C_1-C_6 -алкілу, $-O(C_0-C_6$ -алкіл), $-O(C_3-C_7$ -циклоалкілалкіл), $-O$ (арил), $-O$ (гетероарил), $-N(C_0-C_6$ -алкіл)(C_0-C_6 -алкіл), $-N(C_0-C_6$ -алкіл)(C_3-C_7 -циклоалкіл) або $-N(C_0-C_6$ -алкіл)(арил);

D, E, F, G і H представляють, незалежно, $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ або $-S-$;

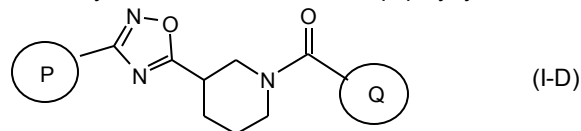
В представляє одинарний зв'язок, $-C(=O)-C_0-C_2$ -алкіл-, $-C(=O)-C_2-C_6$ -алкеніл-, $-C(=O)-C_2-C_6$ -алкініл-, $-C(=O)-O-$, $-C(=O)NR_8-C_0-C_2$ -алкіл-, $-C(=NR_8)NR_9-S(=O)-C_0-C_2$ -алкіл-, $-S(=O)_2-C_0-C_2$ -алкіл-, $-S(=O)_2NR_8-C_0-C_2$ -алкіл-, $-C(=NR_8)-C_0-C_2$ -алкіл-, $-C(=NOR_8)-C_0-C_2$ -алкіл- або $-C(=NOR_8)NR_9-C_0-C_2$ -алкіл-; і

R_8 і R_9 є, незалежно, як визначено вище;

будь-який N може бути N-оксидом,

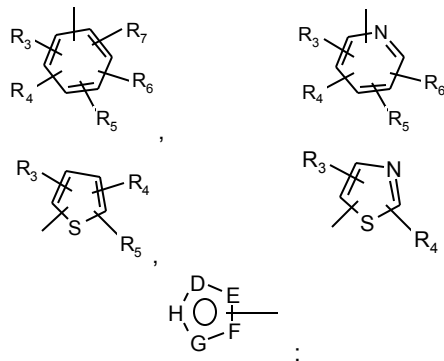
або фармацевтично прийнятні солі, гідрати або сольвати такої сполуки.

5. Сполука за п. 1 або 2, що має формулу I-D



де

P і Q кожний вибраний незалежно і означають циклоалкілну, арильну або гетероарильну групу формули



R_3 , R_4 , R_5 , R_6 і R_7 є, незалежно, воднем, галогеном, $-CN$, нітро, C_1-C_6 -алкілом, C_3-C_6 -циклоалкілом, C_3-C_7 -циклоалкілалкілом, C_2-C_6 -алкенілом, C_2-C_6 -алкінілом, гало- C_1-C_6 -алкілом, -гетероарилом, гетероарилалкілом, арилалкілом, арилом, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(=NR_{10})NR_8R_9$, $N(-NR_{10})NR_8R_9$, $-NR_8COR_9$, $NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, $-NR_{10}CONR_8R_9$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NR_8R_9$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=NR_8)R_9$ або $C(=NOR_8)R_9$;

де, необов'язково, два замісники об'єднані з проміжними атомами з утворенням біциклічного гетероциклоалкільного, арильного або гетероарильного кільця; де кожне кільце, необов'язково, також заміщене 1-5 незалежними атомами галогену, $-CN$, C_1-C_6 -алкілу, $-O(C_0-C_6$ -алкіл), $-O(C_3-C_7$ -циклоалкілалкіл), $-O$ (арил), $-O$ (гетероарил), $-O(C_1-C_3$ -алкіларил), $-O(C_1-C_3$ -алкілгетероарил), $-N(C_0-C_6$ -алкіл)(C_0-C_3 -алкіларил) або $-N(C_0-C_6$ -алкіл)(C_0-C_3 -алкілгетероарил) групами;

C₆-алкіл)(C₀-C₃-алкіларил) або -N(C₀-C₆-алкіл)(C₀-C₃-алкілгетероарил) групами;

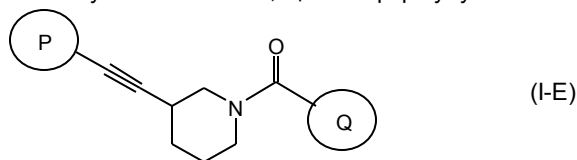
R₈, R₉, R₁₀ є кожен незалежно воднем, C₁-C₆-алкілом, C₃-C₆-циклоалкілом, C₃-C₇-циклоалкілалкілом, C₂-C₆-алкенілом, C₂-C₆-алкінілом, гало-C₁-C₆-алкілом, гетероциклоалкілом, гетероариллом, гетероарилалкілом, арилалкілом або арилом; будь-який з яких необов'язково заміщений 1-5 незалежними атомами галогену, -CN, C₁-C₆-алкілом, -O(C₀-C₆-алкіл), -O(C₃-C₇-циклоалкілалкіл), -O(арил), -O(гетероарил), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₀-C₆-алкіл), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₃-C₇-циклоалкіл) або -N(C₀-C₆-алкіл)(арил);

D, E, F, G і H представляють, незалежно, -C(R₃)=, -C(R₃)=C(R₄)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R₃)- або -S-;

будь-який N може бути N-оксидом;

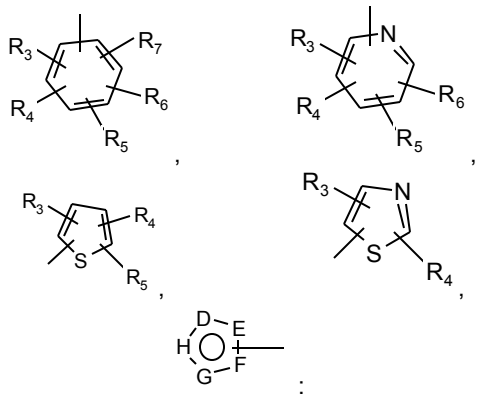
або фармацевтично прийнятні солі, гідрати або сольвати такої сполуки.

6. Сполука за п. 1 або 2, що має формулу I-E



де

P і Q кожний вибраний незалежно і означають циклоалкілну, арильну або гетероарильну групу формули



R₃, R₄, R₅, R₆ і R₇ є, незалежно, воднем, галогеном, -CN, нітро, C₁-C₆-алкілом, C₃-C₆-циклоалкілом, C₃-C₇-циклоалкілалкілом, C₂-C₆-алкенілом, C₂-C₆-алкінілом, гало-C₁-C₆-алкілом, -гетероариллом, гетероарилалкілом, арилалкілом, арилом, -OR₈, -NR₈R₉, -C(=NR₁₀)NR₈R₉, N(=NR₁₀)NR₈R₉, -NR₈COR₉, NR₈CO₂R₉, NR₈SO₂R₉, -NR₁₀CONR₈R₉, -SR₈, -S(=O)R₈, -S(=O)₂R₈, -S(=O)₂NR₈R₉, -C(=O)R₈, -C(=O)NR₈R₉, -C(=NR₈)R₉ або C(=NOR₈)R₉;

де, необов'язково, два замісники об'єднані з проміжними атомами з утворенням біциклічного гетероциклоалкільного, арильного або гетероарильного кільця; де кожне кільце, необов'язково, також заміщене 1-5 незалежними атомами галогену, -CN, C₁-C₆-алкілу, -O(C₀-C₆-алкіл), -O(C₃-C₇-циклоалкілалкіл), -O(арил), -O(гетероарил), -O(C₁-C₃-алкілгетероарил), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₀-C₃-алкілгетероарил) або -N(C₀-C₆-алкіл)(C₀-C₃-алкілгетероарил) групами;

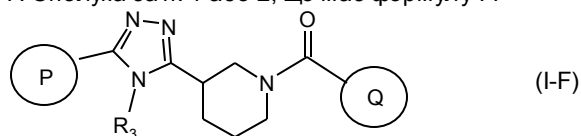
R₈, R₉, R₁₀ є кожен незалежно воднем, C₁-C₆-алкілом, C₃-C₆-циклоалкілом, C₃-C₆-циклоалкілалкілом, C₂-C₆-алкенілом, C₂-C₆-алкінілом, гало-C₁-C₆-алкілом, гетероциклоалкілом, гетероариллом, гетероарилалкілом, арилалкілом або арилом; будь-який з яких необов'язково заміщений 1-5 незалежними атомами галогену, -CN, C₁-C₆-алкілу, -O(C₀-C₆-алкіл), -O(C₃-C₇-циклоалкілалкіл), -O(арил), -O(гетероарил), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₀-C₆-алкіл), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₃-C₇-циклоалкіл) або -N(C₀-C₆-алкіл)(арил);

D, E, F, G і H представляють, незалежно, -C(R₃)=, -C(R₃)=C(R₄)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R₃)- або -S-;

будь-який N може бути N-оксидом;

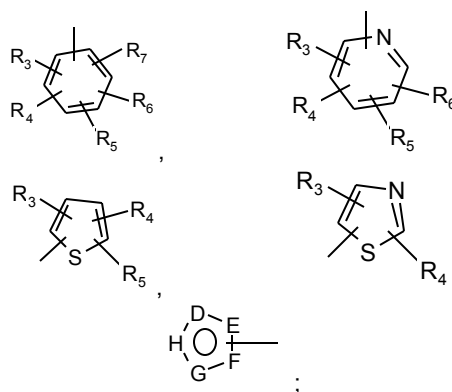
або фармацевтично прийнятні солі, гідрати або сольвати такої сполуки.

7. Сполука за п. 1 або 2, що має формулу I-F



де

P і Q кожний вибраний незалежно і означають циклоалкілну, арильну або гетероарильну групу формули

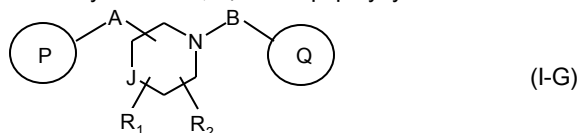


R₃, R₄, R₅, R₆ і R₇ є, незалежно, воднем, галогеном, -CN, нітро, C₁-C₆-алкілом, C₃-C₆-циклоалкілом, C₃-C₇-циклоалкілалкілом, C₂-C₆-алкенілом, C₂-C₆-алкінілом, гало-C₁-C₆-алкілом, -гетероариллом, гетероарилалкілом, арилалкілом, арилом, -OR₈, -NR₈R₉, -C(=NR₁₀)NR₈R₉, N(=NR₁₀)NR₈R₉, -NR₈COR₉, NR₈SO₂R₉, NR₈SO₂R₉, -NR₁₀CONR₈R₉, -SR₈, -S(=O)R₈, -S(=O)₂R₈, -S(=O)₂NR₈R₉, -C(=O)R₈, -C(=O)NR₈R₉, -C(=NR₈)R₉ або C(=NOR₈)R₉; де, необов'язково, два замісники об'єднані з проміжними атомами з утворенням біциклічного гетероциклоалкільного, арильного або гетероарильного кільця; де кожне кільце, необов'язково, також заміщене 1-5 незалежними атомами галогену, -CN, C₁-C₆-алкілу, -O(C₀-C₆-алкіл), -O(C₃-C₇-циклоалкілалкіл), -O(арил), -O(гетероарил), -O(C₁-C₃-алкілгетероарил), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₀-C₃-алкілгетероарил) або -N(C₀-C₆-алкіл)(C₀-C₃-алкілгетероарил) групами;

R₈, R₉, R₁₀ є кожен незалежно воднем, C₁-C₆-алкілом, C₃-C₆-циклоалкілом, C₃-C₇-циклоалкілалкілом, C₂-C₆-алкенілом, C₂-C₆-алкінілом, гало-C₁-C₆-алкілом, гетероциклоалкі-

лом, гетероарилом, гетероарилалкілом, арилалкілом або арилом; будь-який з яких необов'язково заміщений 1-5 незалежними атомами галогену, -CN, C₁-C₆-алкілу, -O(C₀-C₆-алкіл), -O(C₃-C₇-циклоалкілалкіл), -O(арил), -O(гетероарил), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₀-C₆-алкіл), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₃-C₇-циклоалкіл) або -N(C₀-C₆-алкіл)(арил); D, E, F, G і H представляють, незалежно, -C(R₃)=, -C(R₃)=C(R₄)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R₃)- або -S-; будь-який N може бути N-оксидом; або фармацевтично прийнятні солі, гідрати або сольвати такої сполуки.

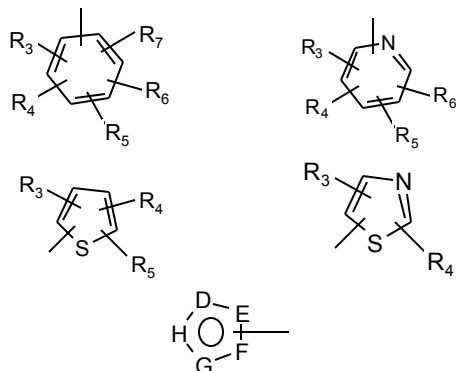
8. Сполука за п. 1, що має формулу I-G



де

R₁ і R₂ представляють, незалежно, водень, C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-алкініл, арилалкіл, гетероарилалкіл, гідрокси, аміно, аміноалкіл, гідроксіалкіл, C₁-C₆-алкокси, або R₁ і R₂ разом можуть утворювати C₃-C₇-циклоалкільне кільце, карбонільний зв'язок C=O або вуглецевий подвійний зв'язок;

P і Q кожний вибраний незалежно і означають циклоалкілну, арильну або гетероарильну групу формули



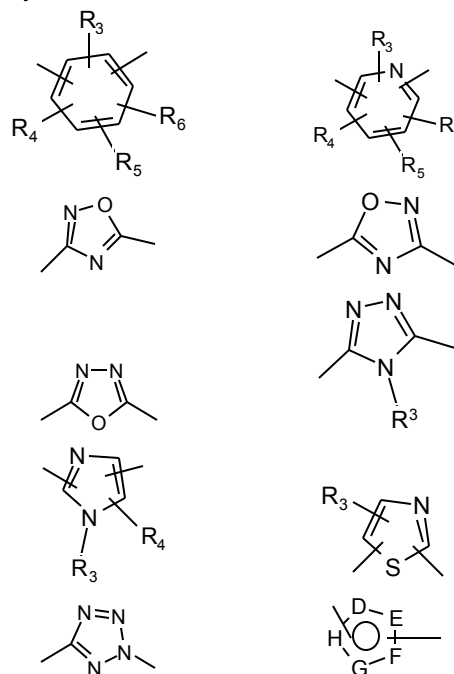
R₃, R₄, R₅, R₆ і R₇ є, незалежно, воднем, галогеном, -CN, нітро, C₁-C₆-алкілом, C₃-C₆-циклоалкілом, C₃-C₇-циклоалкілалкілом, C₁-C₆-алкенілом, C₁-C₆-алкінілом, гало-C₁-C₆-алкілом, -гетероарилом, гетероарилалкілом, арилалкілом, арилом, -OR₈, -NR₈R₉, -C(=NR₁₀)NR₈R₉, N(=NR₁₀)NR₈R₉, -NR₈COR₉, NR₈CO₂R₉, NR₈SO₂R₉, -NR₁₀CONR₈R₉, -SR₈, -S(=O)R₈, -S(=O)₂R₈, -S(=O)₂NR₈R₉, -C(=O)R₈, -C(=O)NR₈R₉, -C(=NR₈)R₉ або C(=NOR₈)R₉;

де, необов'язково, два замісники об'єднані з проміжними атомами з утворенням біциклічного арильного або гетероарильного кільця; де кожне кільце, необов'язково, також заміщене 1-5 незалежними атомами галогену, -CN, C₁-C₆-алкілу, -O(C₀-C₆-алкіл), -O(C₃-C₇-циклоалкілалкіл), -O(арил), -O(гетероарил), -O(C₁-C₃-алкіларил), -O(C₁-C₃-алкілгетероарил), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₀-C₃-алкіларил) або -N(C₀-C₆-алкіл)(C₀-C₃-алкілгетероарил) групами;

R₈, R₉, R₁₀ є кожен незалежно воднем, C₁-C₆-алкілом, C₃-C₆-циклоалкілом, C₃-C₇-циклоалкілалкілом, C₂-C₆-алкенілом, C₂-C₆-алкінілом, гало-C₁-C₆-алкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, арилалкілом або арилом; будь-який з яких необов'язково заміщений 1-5 незалежними атомами галогену, -CN, C₁-C₆-алкілу, -O(C₀-C₆-алкіл), -O(C₃-C₇-циклоалкілалкіл), -O(арил), -O(гетероарил), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₀-C₆-алкіл), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₃-C₇-циклоалкіл) або -N(C₀-C₆-алкіл)(арил);

D, E, F, G і H представляють, незалежно, -C(R₃)=, -C(R₃)=C(R₄)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R₃)- або -S-;

A є азо-N=N-, етилом, етенілом, етинілом, -NR₈C(=O)-, NR₈S(=O)₂-, -C(=O)NR₈-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -S(=O)₂NR₈-, -C(=O)-O-, -O-C(=O)-, -C(=NR₈)NR₉-, C(=NOR₈)NR₉-, -NR₈C(=NOR₉)-, =N-O-, -O-N=CH- або групою арилу або гетероарилу формули



R₃, R₄, R₅ і R₆ є, незалежно, як визначено вище; D, E, F, G і H незалежно представляють вуглецеву групу, кисень, азот, сірку або подвійний зв'язок; B представляє одинарний зв'язок, -C(=O)-C₀-C₂-алкіл, -C(=O)-C₂-C₆-алкеніл-, -C(=O)-C₂-C₆-алкініл-, -C(=O)-O-, -C(=O)NR₈-C₀-C₂-алкіл-, -C(=NR₈)NR₉-S(=O)-C₀-C₂-алкіл-, -S(=O)₂-C₀-C₂-алкіл-, -S(=O)₂NR₈-C₀-C₂-алкіл-, C(=NR₈)-C₀-C₂-алкіл-, -C(=NOR₈)-C₀-C₂-алкіл- або -C(=NOR₈)NR₉-C₀-C₂-алкіл-;

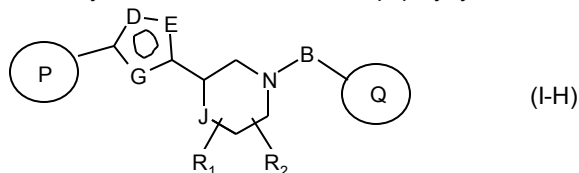
R₈ і R₉ є, незалежно, як визначено вище;

J представляє -C(R₁₁,R₁₂)-, -O-, -N(R₁₁)- або -S-;

R₁₁, R₁₂ є, незалежно, воднем, C₁-C₆-алкілом, C₃-C₆-циклоалкілом, C₃-C₇-циклоалкілалкілом, C₂-C₆-алкенілом, C₂-C₆-алкінілом, гало-C₁-C₆-алкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, арилалкілом або арилом; будь-який з яких необов'язково заміщений 1-5 незалежними атомами галогену, -CN, C₁-C₆-алкілу, -O(C₀-C₆-алкіл), -N(C₃-C₇-циклоалкілалкіл), -O(арил), -O(гетероарил), -N(C₀-

C₆-алкіл)(C₀-C₆-алкіл), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₃-C₇-циклоалкіл) або -N(C₀-C₆-алкіл)(арил);
 будь-який N може бути N-оксидом;
 або фармацевтично прийнятні солі, гідрати або сольвати такої сполуки.

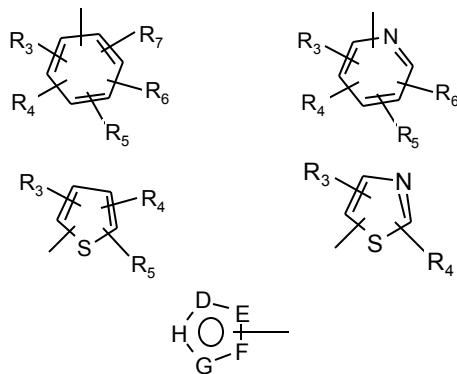
9. Сполука за п. 1 або 8, що має формулу I-H



де

R₁ і R₂ представляють, незалежно, водень, C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-алкініл, арилалкіл, гетероарилалкіл, гідрокси, аміно, аміноалкіл, гідроксіалкіл, C₁-C₆-алкокси, або R₁ і R₂ разом можуть утворювати C₃-C₇-циклоалкільне кільце, карбонільний зв'язок C=O або вуглецевий подвійний зв'язок;

P і Q кожний вибраний незалежно і означають циклоалкілну, арильну або гетероарильну групу формули



R₃, R₄, R₅, R₆ і R₇ є, незалежно, воднем, галогеном, -CN, нітро, C₁-C₆-алкілом, C₃-C₆-циклоалкілом, C₃-C₇-циклоалкілалкілом, C₂-C₆-алкенілом, C₂-C₆-алкінілом, гало-C₁-C₆-алкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, арилалкілом, арилом, -OR₈, -NR₈R₉, -C(=NR₁₀)NR₈R₉, N(=NR₁₀)NR₈R₉, -NR₈COR₉, NR₈CO₂R₉, NR₈SO₂R₉, -NR₁₀CONR₈R₉, -SR₈, -S(=O)R₈, -S(=O)₂R₈, -S(=O)₂NR₈R₉, -C(=O)R₈, -C(=O)NR₈R₉, -C(=NR₈)R₉ або C(=NOR₈)R₉;

де, необов'язково, два замісники об'єднані з проміжними атомами з утворенням біциклічного арильного або гетероарильного кільця; де кожне кільце, необов'язково, також заміщене 1-5 незалежними атомами галогену, -CN, C₁-C₆-алкілу, -O(C₀-C₆-алкіл), -O(C₃-C₇-циклоалкілалкіл), -O(арил), -O(гетероарил), -O(C₁-C₃-алкіларил), -O(C₁-C₃-алкілгетероарил), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₀-C₃-алкіларил) або -N(C₀-C₆-алкіл)(C₀-C₃-алкілгетероарил) групами;

R₈, R₉, R₁₀ є кожен незалежно воднем, C₁-C₆-алкілом, C₃-C₆-циклоалкілом, C₃-C₇-циклоалкілалкілом, C₂-C₆-алкенілом, C₂-C₆-алкінілом, гало-C₁-C₆-алкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, арилалкілом або арилом; будь-який з яких необов'язково заміщений 1-5 незалежними атомами галогену, -CN, C₁-C₆-алкілу, -O(C₀-C₆-алкіл), -O(C₃-C₇-циклоалкілалкіл), -O(арил), -

O(гетероарил), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₀-C₆-алкіл), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₃-C₇-циклоалкіл) або -N(C₀-C₆-алкіл)(арил);

D, E, F, G і H в P та Q представляють, незалежно, -C(R₃)=, -C(R₃)=C(R₄)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R₃)- або -S-;

D, E і G в A є незалежно, як визначено для A в п. 1;

B представляє одинарний зв'язок, -C(=O)-C₀-C₂-алкіл-, -C(=O)-C₂-C₆-алкеніл-, -C(=O)-C₂-C₆-алкініл-, -C(=O)-O-, -C(O)NR₈-C₀-C₂-алкіл-, -C(=NR₈)NR₉-S(=O)-C₀-C₂-алкіл-, -S(=O)₂-C₀-C₂-алкіл-, -S(O)₂-NR₈-C₀-C₂-алкіл-, C(=NR₈)-C₀-C₂-алкіл-, -C(=NOR₈)-C₀-C₂-алкіл- або -C(=NOR₈)NR₉-C₀-C₂-алкіл-;

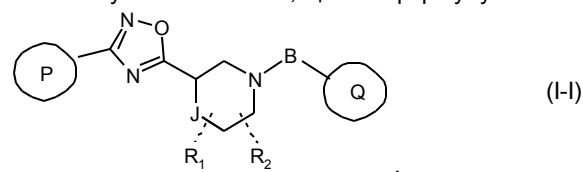
R₈ і R₉ є, незалежно, як визначено вище;

J представляє -C(R₁₁,R₁₂), -O-, -N(R₁₁)- або -S-;

R₁₁, R₁₂ є, незалежно, воднем, C₁-C₆-алкілом, C₃-C₆-циклоалкілом, C₃-C₇-циклоалкілалкілом, C₂-C₆-алкенілом, C₂-C₆-алкінілом, гало-C₁-C₆-алкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, арилалкілом або арилом; будь-який з яких необов'язково заміщений 1-5 незалежними атомами галогену, -CN, C₁-C₆-алкілу, -O(C₀-C₆-алкіл), -O(C₃-C₇-циклоалкілалкіл), -O(арил), -O(гетероарил), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₀-C₆-алкіл), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₃-C₇-циклоалкіл) або -N(C₀-C₆-алкіл)(арил);

будь-який N може бути N-оксидом;
 або фармацевтично прийнятні солі, гідрати або сольвати такої сполуки.

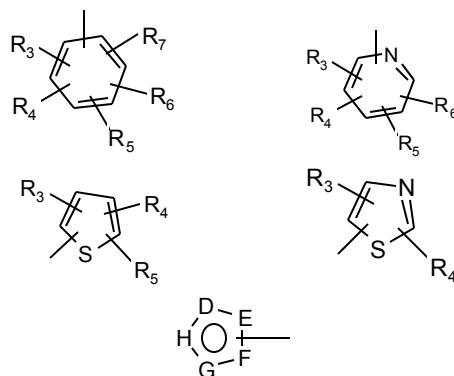
10. Сполука за п. 1 або 8, що має формулу I-I



де

R₁ і R₂ представляють, незалежно, водень, C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-алкініл, арилалкіл, гетероарилалкіл, гідрокси, гідроксіалкіл, C₁-C₆-алкокси, або R₁ і R₂ разом можуть утворювати карбонільний зв'язок C=O або вуглецевий подвійний зв'язок;

P і Q кожний вибраний незалежно і означають циклоалкілну, арильну або гетероарильну групу формули



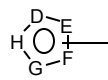
R₃, R₄, R₅, R₆ і R₇ є, незалежно, воднем, галогеном, -CN, нітро, C₁-C₆-алкілом, C₃-C₆-циклоалкілом, C₃-C₇-циклоалкілалкілом, C₂-C₆-алкенілом, C₂-C₆-алкінілом, гало-C₁-C₆-алкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, арилалкілом, арилом, -OR₈, -

(I-J)



де

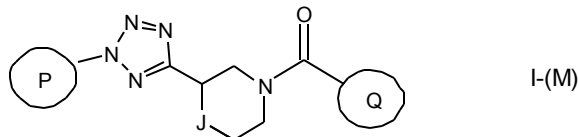
13. Сполука за п. 1 або 8, що має формулу I-L



R11, R12 є, незалежно, воднем, C1-C6-алкілом, C3-C6-циклоалкілом, C3-C7-циклоалкілалкілом, C2-C6-алкенілом, C2-C6-алкінілом, гало-C1-C6-алкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, арилалкілом або арилом; будь-який з яких необов'язково заміщений 1-5 незалежними атомами галогену, -CN, C1-C6-алкілу, -O(C0-C6-алкіл), -O(C3-C7-циклоалкілалкіл), -O(арил), -O(гетероарил), -N(C0-

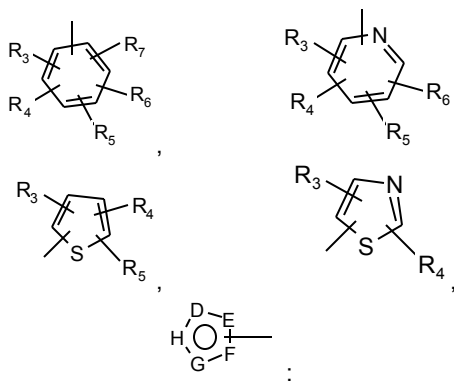
C_6 -алкіл)(C_0 - C_6 -алкіл), $-N(C_0$ - C_6 -алкіл)(C_3 - C_7 -циклоалкіл) або $-N(C_0$ - C_6 -алкіл)(арил);
будь-який N може бути N-оксидом;
або фармацевтично прийнятні солі, гідрати або сольвати такої сполуки.

14. Сполука за п. 1 або 8, що має формулу I-M



де

P і Q кожний вибраний незалежно і означають циклоалкілну, арильну або гетероарильну групу формули



R_3 , R_4 , R_5 , R_6 і R_7 є, незалежно, воднем, галогеном, $-CN$, нітро, C_1 - C_6 -алкілом, C_3 - C_6 -циклоалкілом, C_3 - C_7 -циклоалкілалкілом, C_2 - C_6 -алкенілом, C_2 - C_6 -алкінілом, гало- C_1 - C_6 -алкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, арилалкілом, арилом, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(=NR_{10})NR_8R_9$, $N(=NR_{10})NR_8R_9$, $-NR_8COR_9$, $NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, $-NR_{10}CONR_8R_9$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NR_8R_9$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=NR_8)R_9$ або $C(=NOR_8)R_9$; де, необов'язково, два замісники об'єднані з проміжними атомами з утворенням біциклічного арильного або гетероарильного кільця; де кожне кільце, необов'язково, також заміщене 1-5 незалежними атомами галогену, $-CN$, C_1 - C_6 -алкілу, $-O(C_0$ - C_6 -алкіл), $-O(C_3$ - C_7 -циклоалкілалкіл), $-O(арил)$, $-O(гетероарил)$, $-O(C_1$ - C_3 -алкіларил), $-O(C_1$ - C_3 -алкілгетероарил), $-N(C_0$ - C_6 -алкіл)(C_0 - C_3 -алкіларил) або $-N(C_0$ - C_6 -алкіл)(C_0 - C_3 -алкілгетероарил) групи;

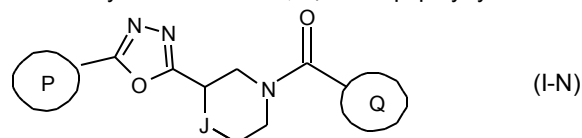
R_8 , R_9 , R_{10} є кожен незалежно воднем, C_1 - C_6 -алкілом, C_3 - C_6 -циклоалкілом, C_3 - C_7 -циклоалкілалкілом, C_2 - C_6 -алкенілом, C_2 - C_6 -алкінілом, гало- C_1 - C_6 -алкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, арилалкілом або арилом; будь-який з яких необов'язково заміщений 1-5 незалежними атомами галогену, $-CN$, C_1 - C_6 -алкілу, $-O(C_0$ - C_6 -алкіл), $-O(C_3$ - C_7 -циклоалкілалкіл), $-O(арил)$, $-O(гетероарил)$, $-N(C_0$ - C_6 -алкіл)(C_0 - C_6 -алкіл), $-N(C_0$ - C_6 -алкіл)(C_3 - C_7 -циклоалкіл) або $-N(C_0$ - C_6 -алкіл)(арил);

D, E, F, G і H представляють, незалежно, $-C(R_3)=$, $-C(R_4)=C(R_4)-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ або $-S-$;

J представляє $-C(R_{11}, R_{12})-$, $-O-$, $-N(R_{11})-$ або $-S-$;

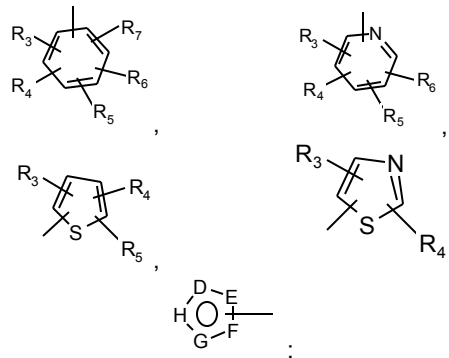
R_{11} , R_{12} є, незалежно, воднем, C_1 - C_6 -алкілом, C_3 - C_6 -циклоалкілом, C_3 - C_7 -циклоалкілалкілом, C_2 - C_6 -алкенілом, C_2 - C_6 -алкінілом, гало- C_1 - C_6 -алкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, арилалкілом або арилом; будь-який з яких необов'язково заміщений 1-5 незалежними атомами галогену, $-CN$, C_1 - C_6 -алкілу, $-O(C_0$ - C_6 -алкіл), $-O(C_3$ - C_7 -циклоалкілалкіл), $-O(арил)$, $-O(гетероарил)$, $-N(C_0$ - C_6 -алкіл)(C_0 - C_6 -алкіл), $-N(C_0$ - C_6 -алкіл)(C_3 - C_7 -циклоалкіл) або $-N(C_0$ - C_6 -алкіл)(арил);
будь-який N може бути N-оксидом;
або фармацевтично прийнятні солі, гідрати або сольвати такої сполуки.

15. Сполука за п. 1 або 8, що має формулу I-N



де

P і Q кожний вибраний незалежно і означають циклоалкілну, арильну або гетероарильну групу формули



R_3 , R_4 , R_5 , R_6 і R_7 є, незалежно, воднем, галогеном, $-CN$, нітро, C_1 - C_6 -алкілом, C_3 - C_6 -циклоалкілом, C_3 - C_7 -циклоалкілалкілом, C_2 - C_6 -алкенілом, C_2 - C_6 -алкінілом, гало- C_1 - C_6 -алкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, арилалкілом, арилом, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(=NR_{10})NR_8R_9$, $N(=NR_{10})NR_8R_9$, $-NR_8COR_9$, $NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, $-NR_{10}CONR_8R_9$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NR_8R_9$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=NR_8)R_9$ або $C(=NOR_8)R_9$; де, необов'язково, два замісники об'єднані з проміжними атомами з утворенням біциклічного арильного або гетероарильного кільця; де кожне кільце, необов'язково, також заміщене 1-5 незалежними атомами галогену, $-CN$, C_1 - C_6 -алкілу, $-O(C_0$ - C_6 -алкіл), $-O(C_3$ - C_7 -циклоалкілалкіл), $-O(арил)$, $-O(гетероарил)$, $-O(C_1$ - C_3 -алкіларил), $-O(C_1$ - C_3 -алкілгетероарил), $-N(C_0$ - C_6 -алкіл)(C_0 - C_3 -алкіларил) або $-N(C_0$ - C_6 -алкіл)(C_0 - C_3 -алкілгетероарил) групи;

R_8 , R_9 , R_{10} є кожен незалежно воднем, C_1 - C_6 -алкілом, C_3 - C_6 -циклоалкілом, C_3 - C_7 -циклоалкілалкілом, C_2 - C_6 -алкенілом, C_2 - C_6 -алкінілом, гало- C_1 - C_6 -алкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, арилалкілом або арилом; будь-який з яких необов'язково заміщений 1-5 незалежними атомами галогену, $-CN$, C_1 - C_6 -алкілу, $-O(C_0$ - C_6 -алкіл), $-O(C_3$ - C_7 -циклоалкілалкіл), $-O(арил)$, $-O(гетероарил)$, $-N(C_0$ - C_6 -алкіл)(C_0 - C_6 -алкіл), $-N(C_0$ -

C₆-алкіл)(C₃-C₇-циклоалкіл) або -N(C₀-C₆-алкіл)(арил);

D, E, F, G і H представляють, незалежно, -C(R₃)=, -C(R₃)=C(R₄)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R₃)- або -S-;

J представляє -C(R₁₁,R₁₂), -O-, -N(R₁₁)- або -S-;

R₁₁, R₁₂ є, незалежно, воднем, C₁-C₆-алкілом, C₃-C₆-циклоалкілом, C₃-C₇-циклоалкілалкілом, C₂-C₆-алкенілом, C₂-C₆-алкінілом, гало-C₁-C₆-алкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, арилалкілом або арилом; будь-який з яких необов'язково замінений 1-5 незалежними атомами галогену, -CN, C₁-C₆-алкілу, -O(C₀-C₆-алкіл), -O(C₃-C₇-циклоалкілалкіл), -O(арил), -O(гетероарил), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₀-C₆-алкіл), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₃-C₇-циклоалкіл) або -N(C₀-C₆-алкіл)(арил);

будь-який N може бути N-оксидом;

або фармацевтично прийнятні солі, гідрати або сольові такої сполуки.

16. Сполука за пп. 1-15, яка може існувати у вигляді оптичних ізомерів, де вказана сполука знаходиться або в рацемічній суміші, або як окремі оптичні ізомери.

17. Сполука за пп. 1-16, де вказані сполуки вибрані з:

(4-фторфеніл)-[3-(4-фторфенілетиніл)-піперидин-1-іл]-метанону,

(4-фторфеніл)-{3-[5-(4-фторфеніл)-4H-[1,2,4]триазол-3-іл]-піперидин-1-іл]-метанону,

(S)-(4-фторфеніл)-{3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанону,

(S)-(тіофен-2-іл)-{3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанону,

{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(4-метил-2-піразин-2-іл-тіазол-5-іл)-метанону,

(2,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанону,

{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(3,4,5-трифторфеніл)-метанону,

{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(5-піридин-2-іл-тіофен-2-іл)-метанону,

циклопентил-{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанону,

(3,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанону,

бензотіазол-6-іл-{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанону,

(3,5-диметил-ізоксазол-4-іл)-{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанону,

(4-фторфеніл)-{(S)-3-[3-(2,4,6-трифторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанону,

(4-фторфеніл)-[(S)-3-(3-піридин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанону,

(4-фторфеніл)-[(S)-3-(3-піридин-4-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанону,

{(S)-3-[3-(2,4-дифторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(4-фторфеніл)-метанону,

(4-фторфеніл)-[(S)-3-(3-п-толіл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанону,

(4-фторфеніл)-{(S)-3-[3-(2-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанону,

(4-фторфеніл)-[(S)-3-(3-піридин-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанону,

(4-фторфеніл)-{(S)-3-[3-(2-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанону,

(4-фторфеніл)-[(S)-3-(3-піридин-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанону,

(4-фторфеніл)-{(S)-3-[5-(4-фторфеніл)-[1,3,4]оксадіазол-2-іл]-піперидин-1-іл]-метанону,

(2-фторфеніл)-{(S)-3-[2-(3,4-дифторфеніл)-1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанону,

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

{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-тіофен-3-іл-метанону,

(4-фторфеніл)-[3-(5-феніл-тетразол-2-іл)-піперидин-1-іл]-метанону,

(4-фторфеніл)-[(S)-3-(3-феніл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанону,

(3,4-дифторфеніл)-[(S)-3-(3-феніл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанону.

18. Сполука за пп. 1-16, де вказані сполуки вибрані з:

{3-[3-(4-метокси-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-феніл-метанону,

{3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-фенілметанону,

(4-фторфеніл)-[3-(3-феніл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанону,

(3-фторфеніл)-[3-(3-феніл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанону,

(4-фторфеніл)-{3-[3-(3-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанону,

(3-фторфеніл)-{3-[3-(3-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанону,

(4-фторфеніл)-{3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанону,

(R)-(4-фторфеніл)-{3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанону,

(4-фторфеніл)-{3-[5-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл]-метанону,

(4-фторфеніл)-[3-[5-(4-фторфеніл)-4-метил-4H-[1,2,4]триазол-3-іл]-піперидин-1-іл]-метанону,

{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(2-феніл-тіазол-4-іл)-метанону,

{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(2-метил-6-трифторметил-піридин-3-іл)-метанону,

{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-[1,2,3]тіадіазол-4-іл-метанону,

бензотіазол-2-іл-{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанону,

{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(5-метил-ізоксазол-3-іл)-метанону,

(1,5-диметил-1H-піразол-3-іл)-{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанону,

{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(4-трифторметилфеніл)-метанону,

4-{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбоніл}-бензонітрилу,

{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-ізоксазол-5-іл-метанону,

(3-хлор-4-фторфеніл)-{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанону,

{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(2-феніл-2H-піразол-3-іл)-метанону,

{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(5-метил-2-феніл-2H-[1,2,3]триазол-4-іл)-метанону,

(4-фтор-3-метилфеніл)-{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанону, {(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(3-метил-тіофен-2-іл)-метанону, {(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(1-метил-1Н-пірол-2-іл)-метанону, {(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-тіазол-2-іл-метанону, {(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(4-метилтіазол-5-іл)-метанону, {(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(6-морфолін-4-іл-піридин-3-іл)-метанону, {(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(1Н-індол-5-іл)-метанону, 2-(4-фторфеніл)-1-{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-етанону, 3-(4-фторфеніл)-1-{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-пропан-1-ону, {(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-ізохінолін-3-іл-метанону, {(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-хіноксалін-6-іл-метанону, {(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-бензоімідазол-6-іл-метанону, (4-фторфеніл)-{(S)-3-(3-нафталін-1-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанону, {(S)-3-[3-(2,6-дифторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(4-фторфеніл)-метанону, (4-фторфеніл)-{(S)-3-[3-(2-метокси-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанону, (4-фторфеніл)-{(S)-3-(3-нафталін-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанону, (4-фторфеніл)-{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанону, (4-фторфеніл)-{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-4-метил-піперазин-1-іл}-метанону, (S)-1-(4-фтор-бензоіл)-піперидин-3-карбонової кислоти (4-фторфеніл)-аміду, (S)-1-(4-фтор-бензоіл)-піперидин-3-карбонової кислоти (4-фторфеніл)-метиламіду, (E)-3-(4-фторфеніл)-1-{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-пропенону, 1-(4-{(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбоніл}піперидин-1-іл)-етанону, {(S)-3-[3-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(4-імідазол-1-іл-феніл)-метанону, (4-фторфеніл)-{(S)-3-[3-(4-нітрофеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанону, (3,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[3-(4-нітрофеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанону.

19. Сполука за пп. 1-16, де вказані сполуки вибрані з:

(4-фторфеніл)-{(S)-3-[5-(4-фторфеніл)ізоксазол-3-іл]піперидин-1-іл}метанону, (4-фторфеніл)-{(S)-3-[5-(4-фторфеніл)-1Н-імідазол-2-іл]піперидин-1-іл}метанону, (4-фторфеніл)-{(S)-3-[4-(4-фторфеніл)-1Н-імідазол-1-іл]піперидин-1-іл}метанону, (4-фторфеніл)-{(S)-3-[4-(4-фторфеніл)-1Н-піразол-1-іл]піперидин-1-іл}метанону, N-(1-(4-фторбензоіл)піперидин-3-іл)-4-фторбензаміду, (2-фторфеніл)-{3-[2-(4-фторфеніл)-оксазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанону,

(2-фторфеніл)-{3-[5-(4-фторфеніл)-оксазол-2-іл]-піперидин-1-іл}-метанону, (2-фторфеніл)-{3-[5-(4-фторфеніл)-тіазол-2-іл]-піперидин-1-іл}-метанону, (2-фторфеніл)-{3-[2-(4-фторфеніл)-тіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанону, (2-фторфеніл)-{3-[5-(4-фторфеніл)-[1,3,4]тіадіазол-2-іл]-піперидин-1-іл}-метанону, (2-фторфеніл)-{3-[5-(4-фторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанону, (2-фторфеніл)(3-(5-(4-фторфеніл)ізоксазол-3-іл)піперидин-1-іл)метанону, (2-фторфеніл)(3-(5-(4-фторфеніл)-1Н-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл)метанону, (2-фторфеніл)(3-(4-(4-фторфеніл)-1Н-імідазол-1-іл)піперидин-1-іл)метанону, (2-фторфеніл)(3-(4-(4-фторфеніл)-1Н-піразол-1-іл)піперидин-1-іл)метанону, N-(1-(4-фторбензоіл)піперидин-3-іл)-2-фторбензаміду, (2-фторфеніл)-{3-[2-(3,4-дифторфеніл)-оксазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанону, (2-фторфеніл)-{3-[5-(3,4-дифторфеніл)-оксазол-2-іл]-піперидин-1-іл}-метанону, (2-фторфеніл)-{3-[5-(3,4-дифторфеніл)-тіазол-2-іл]-піперидин-1-іл}-метанону, (2-фторфеніл)-{3-[2-(3,4-дифторфеніл)-тіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанону, (2-фторфеніл)-{3-[5-(3,4-дифторфеніл)-[1,3,4]тіадіазол-2-іл]-піперидин-1-іл}-метанону, (2-фторфеніл)-{3-[5-(3,4-дифторфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанону, (2-фторфеніл)(3-(5-(3,4-дифторфеніл)ізоксазол-3-іл)піперидин-1-іл)метанону, (2-фторфеніл)(3-(5-(3,4-дифторфеніл)-1Н-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл)метанону, (2-фторфеніл)(3-(4-(3,4-дифторфеніл)-1Н-імідазол-1-іл)піперидин-1-іл)метанону, (2-фторфеніл)(3-(4-(3,4-дифторфеніл)-1Н-піразол-1-іл)піперидин-1-іл)метанону, N-(1-(3,4-дифторбензоіл)піперидин-3-іл)-2-фторбензаміду.

20. Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки за пп. 1-19 і фармацевтично прийнятні носії і/або ексципієнти.

21. Спосіб лікування або профілактики стану у ссавця, включно з людиною, на лікування або профілактику якого впливає, або лікування або профілактика якого покращується внаслідок нейромодуляторної дії алостеричних модулаторів mGluR5, який включає введення ссавцю, якому необхідне таке лікування або профілактика, ефективною кількості сполуки за пп. 1-19 або композиції за п. 20.

22. Спосіб лікування або профілактики стану у ссавця, включно з людиною, на лікування або профілактику якого впливає, або лікування або профілактика якого покращується внаслідок нейромодуляторної дії позитивних алостеричних модулаторів (енхансерів) mGluR5, який включає введення ссавцю, якому необхідне таке лікування або профілактика, ефективною кількості сполуки за пп. 1-19 або композиції за п. 20.

23. Спосіб, придатний для лікування або профілактики розладів центральної нервової системи, вибраних з групи, яка включає

тривожні розлади: агорафобію, генералізований тривожний розлад (GAD), obsесивно-компульсивний синдром (OCD), панічний розлад, посттравматичний стрес (PTSD), соціальну фобію, інші фобії, тривожний розлад, індукований психоактивними речовинами;
розлади у дітей: синдром дефіциту уваги/гіперактивності;
розлади харчової поведінки (анорексія нервова, булімія нервова);
розлади настрою: біполярні афективні розлади (I та II типу), циклотимію, депресію, дистимію, майоральний депресивний розлад, розлад настрою, індукований психоактивними речовинами;
психотичні розлади: шизофренію, маячний розлад, шизоафективний розлад, шизофреноформний розлад, психотичний розлад, індукований психоактивними речовинами;
когнітивні розлади: делірій, персистуючий делірій, індукований психоактивними речовинами, деменцію, деменцію, обумовлену ВІЛ захворюванням, деменцію при хворобі Гантінгтона, деменцію при хворобі Паркінсона, деменцію альцгеймерівського

типу, персистуючу деменцію, індуковану психоактивними речовинами, легке порушення когнітивних функцій;
розлади особистості: obsесивно-компульсивний розлад особистості, шизоїдний, шизотипічний розлад;
розлади, пов'язані із вживанням психоактивних речовин: зловживання алкоголем, алкогольну залежність, синдром відміни алкоголю, алкогольний делірій, психотичний розлад, індукований алкоголем, амфетамінову залежність, синдром відміни амфетаміну, залежність від кокаїну, синдром відміни кокаїну, ніотинову залежність, синдром ніотинової відміни, опіюїдну залежність, синдром опіюїдної відміни,
який включає введення ефективної кількості сполуки за пп. 1-19 або композиції за п. 20.
24. Застосування сполуки за пп. 1-19 або композиції за п. 20 у виробництві лікарського засобу для лікування або профілактики за пунктом 23.
25. Застосування сполук винаходу за пп. 1-19 для одержання трейсерів для візуалізації метаболічних рецепторів глутамату.

Даний винахід стосується нових сполук формули I як модуляторів метаболічних рецепторів - підтипу 5 ("mGluR5"), які є корисними для лікування розладів центральної нервової системи, таких як, наприклад, погіршення когнітивних функцій, як позитивних, так і негативних симптомів при шизофренії, а також інших розладів, модульованих mGluR5 рецепторами.

Глутамат, головний амінокислотний трансмітер в центральній нервовій системі (ЦНС) ссавців, опосередковує екситаторну синаптичну нейротрансмісію рецептор-канали шляхом активації іонотропних рецепторів глутамату (iGluR, а саме NMDA, AMPA і каїнат) та метаболічних рецепторів глутамату (mGluR). IgluR відповідальні за швидку екситаторну трансмісію [Nakanishi S et al., (1998) Brain Res Brain Res Rev., 26:230-235], в той час як mGluR рецептори відіграють радше модуляторну роль і впливають на точне регулювання ефективної роботи синапсу. Глутамат виконує чисельні фізіологічні функції, такі як тривале потенціювання (LTP), процес, який, як вважають, лежить в основі навчання і пам'яті, а також регулювання серцево-судинної системи, сенсорне сприйняття і розвиток синаптичної пластичності. Окрім того, глутамат відіграє важливу роль в патофізіології різних неврологічних і психіатричних захворювань, особливо тих, які супроводжуються дисбалансом глутаматергічної нейротрансмісії.

mGluR є рецепторами, що складаються з семи трансмембранних доменів і зв'язані з G-білками. Вісім представників родини розподіляють на три групи (групи I, II і III) відповідно до гомології їх послідовностей і фармакологічних властивостей [Schoepp DD et al. (1999) Neuropharmacology, 38:1431-1476]. Активація mGluR зумовлює велику кількість внутрішньоклітинних відповідей і активацію різних трансдукційних каскадів. Серед пред-

ставників mGluR великий інтерес представляє підвид mGluR5 з позиції врівноваження дефіциту або надлишку нейротрансмісії при нейропсихіатричних захворюваннях. mGluR5 належить до Групи I і його активація ініціює клітинні відповіді шляхом механізмів, опосередкованих G-білками. mGluR5 зв'язані з фосфоліпазою C і стимулюють гідроліз фосфоліпідів і підвищення внутріклітинної концентрації кальцію.

Було виявлено, що mGluR5 білки локалізуються в постсинаптичних елементах, що прилягають до постсинаптичного ущільнення [Lujan R et al. (1996) Eur J Neurosci. 8:1488-500; Lujan R et al. (1997) J Chem Neuroanat, 13:219-41] і їх рідко виявляють в пресинаптичних елементах [Romano C et al. (1995) J Comp Neurol. 355:455-69]. Тому, рецептори mGluR5 можуть модифікувати постсинаптичні відповіді нейротрансмітера, або регулювати вивільнення нейротрансмітера.

В ЦНС найбільша кількість рецепторів mGluR5 знаходиться в корі головного мозку, гіпокампі, хвостатому ядрі і шкарлупі та прилеглому ядрі. Через те, що всі ці ділянки мозку включені в емоційні, мотиваційні процеси, а також у численні аспекти когнітивних функцій, передбачають, що модулятори mGluR5 матимуть терапевтичну цінність.

Припустили, що, потенційно, багато клінічних симптомів можуть бути цілями для розробки підвиду селективних модуляторів mGluR. Ними є епілепсія, невропатичний і запальний біль, різні психіатричні розлади (наприклад почуття тривоги і шизофренія), рухові розлади (напр. хвороба Паркінсона), нейропротективна дія (при інсульті та травмах голови), мігрень та залежність/звикання до психоактивних речовин [огляди можна знайти у Brauner-Osborne H et al. (2000) J Med Chem. 43:2609-45; Bordin F and Ugolini A. (1999) Prog

Neurobiol. 59:55-79; Spooren W et al. (2003) Behav Pharmacol. 14:257-77].

Гіпотеза гіпофункції глутаматергічної системи, вираженої гіпофункцією NMDA рецептора, як ймовірного наслідку шизофренії в останні декілька років має зростаючу підтримку [див. Goff DC and Coyle JT (2001) Am J Psychiatry, 158:1367-1377; Carlsson A et al. (2001) Ann Rev Pharmacol Toxicol., 41:237-260]. Факт, що нашкоджує думку про дисфункцію глутаматергічної нейротрансмісії, підтверджується відомостями про те, що антагоністи глутаматного рецептора підтипу NMDA можуть породжувати повний спектр симптомів і фізіологічних проявів шизофренії, таких як гіпофронтальність, порушення випереджуючого гальмування імпульсу і підвищення субкортикального вивільнення допаміну. Окрім того, клінічні дослідження доли підґрунтя для припущення, що алельна частота mGluR5 пов'язана, поміж іншого, з шизофренією [Devon RS et al. (2001) Mol Psychiatry. 6:311-4] і що в шарах пірамідальних клітин кори мозку у хворих на шизофренію виявили посилення сигналу mGluR5 [Ohnuma T et al. (1998) Brain Res Mol Brain Res. 56:207-17].

Участь mGluR5 в неврологічних і психіатричних розладах підтверджується фактом, який підтверджує, що активація mGluR рецепторів групи I in vivo активує потенціацію функції NMDA рецептора в різних ділянках мозку, головним чином в результаті активації mGluR5 рецепторів [Mannaioni G et al. (2001) Neurosci. 21:5925-34; Awad H et al. (2000) J Neurosci 20:7871-7879; Pisani A et al (2001) Neuroscience 106:579-87; Benquet P et al (2002) J Neurosci. 22:9679-86].

В останнє десятиліття також була ґрунтовно доведена роль глутамату в процесах пам'яті [Martin SJ et al. (2000) Annu. Rev. Neurosci. 23:649-711; Baudry M and Lynch G. (2001) Neurobiol Learn Mem., 76:284-297]. Використання мутантних мишей, у яких mGluR5 був відсутній, підтвердило роль mGluR5 у процесах навчання та пам'яті. У цих мишей спостерігали селективні втрати при двох задачах на просторове навчання і пам'ять, а також зменшену CA1 LTP [Lu et al. (1997) J. Neurosci., 17:5196-5205; Schulz B et al. (2001) Neuropharmacology. 41:1-7; Jia Z et al. (2001) Physiol Behav., 73:793-802; Rodríguez et al. (2002) J Neurosci., 22:5219-5229].

Виявлення того, що mGluR5 відповідальний за потенціацію токів, опосередкованих NMDA рецептором, підвищує ймовірність того, що агоністи цього рецептора можуть бути корисними як агенти, що підвищують когнітивну функцію, а також як нові антипсихотичні агенти, дія яких ґрунтується на селективному посиленні функції NMDA рецептора.

Активация NMDA рецепторів могла б посилити гіпофункціональні NMDA рецептори в нейронному ланцюзі, який пов'язаний з шизофренією. Нещодавні результати досліджень in vivo дали всі підстави стверджувати, що активация mGluR5 може бути новим і ефективним підходом до лікування погіршення когнітивних функцій, а також як позитивних, так і негативних симптомів при шизофренії [Kinney GG et al. (2002) 43:292].

Тож, рецептор mGluR5 вважають потенційною мішенню для лікарських засобів для лікування

психіатричних і неврологічних захворювань, включно із такими відповідними захворюваннями як тривожні розлади, розлади уваги, розлади харчової поведінки, розлади настрою, психотичні розлади, когнітивні розлади, розлади особистості і розлади, пов'язані із психоактивними речовинами.

Більшість наявних модуляторів mGluR5 функції були розроблені як структурні аналоги глутамату, квіскалату або фенілглїцину [Schoepp DD et al. (1999) Neuropharmacology, 38:1431-1476] і розробка in vivo активних і селективних модуляторів mGluR5, що діють на сайті, що зв'язується з глутаматом, є дуже перспективною. Новим шляхом для розробки селективних модуляторів є виявлення молекул, що діють через алостеричні механізми, модулюючи рецептор шляхом зв'язування із сайтом, іншим від висококонсервативного ортостеричного сайту зв'язування.

Позитивні алостеричні модулятори mGluR рецепторів недавно виникли як нові фармакологічні речовини, які відкривають привабливі альтернативи. Цей вид молекул був виявлений для mGluR1, mGluR2, mGluR4 і mGluB5 [Rnoflach F et al. (2001) Proc Natl Acad Sci USA. 98:13402-13407; O'Brien JA et al. (2003) Mol Pharmacol. 64:731-40; Johnson K et al. (2002) Neuropharmacology 43:291; Johnson MP et al. (2003) J Med Chem. 46:3189-92; Marino MJ et al. (2003) Proc Natl Acad Sci USA. 100(23): 13668-73; огляд можна знайти у публікації Mutel V (2002) Expert Opin. Ther. Patents 12:1-8]. DFB і відповідні молекули були описані як позитивний алостеричний модулятор mGluR5, але із низькою дією in vitro [O'Brien JA et al. (2003) Mol Pharmacol. 64:731-40]. Нещодавно були запатентовані бензамідні модулятори mGluR5 [WO 2004/087048]. Також був описаний новий клас позитивних алостеричних модуляторів; ці молекули є похідними амінопіразолу [C. W - Lindsley et al. (2004) J. Med. Chem. Epub 10/23/2004 jm049400d].

Жодна з окремо описаних сполук структурно не відноситься до сполук за цим винаходом.

Даний винахід стосується способу лікування, або профілактики стану у ссавця, включно з людиною, лікування або профілактика якого здійснюється або покращується в результаті нейромодуляторної дії модуляторів mGluR5.

Цей винахід стосується нових сполук, заміщених мостом А або В, з ненасиченим п'яти або шестичленним арильним, або гетероарильним кільцем, яке містить атоми, незалежно вибрані з атомів вуглецю, азоту, сірки і кисню. Цей винахід також описує лікарські засоби, придатні для цих нових сполук.

Сполуки за винаходом корисні для лікування розладів ЦНС, обумовлених нейромодуляторною дією позитивних алостеричних модуляторів mGluR5, таких як погіршення когнітивних функцій, а також для лікування як позитивних, так і негативних симптомів при шизофренії.

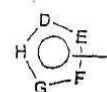
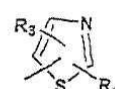
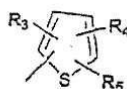
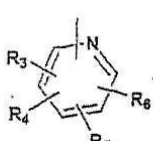
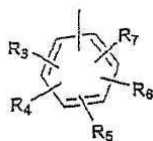
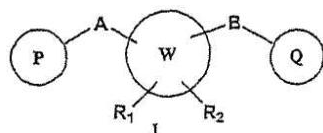
На Фіг.1 показано підвищення концентрації Ca^{2+} , індукованої 1мкМ глутамату, в культуральних астроцитах пацюків в присутності 3мкМ сполук прикладів №№12, 55 і 56 за цим винаходом.

На Фіг.2 показана репрезентативна сполука за винаходом, що значно зменшила підвищення локomotorної активності, індукованої PCP ($f=13,39$,

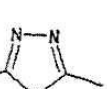
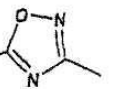
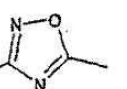
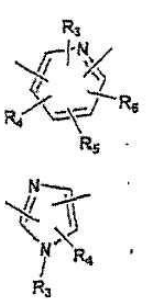
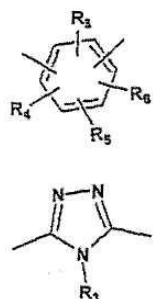
df=(2,45), n=16(групу) при дозуванні 100мг/кг внутрішньоочередово (ip).

На Фіг.3 показана репрезентативна сполука за винаходом, що значно зменшила підвищення локомоторної активності, індукованої амфетаміном (f=13,04, df=(4, 82) n=8-33 мишей на групу) при дозуванні 50 і 100мг/кг ip.

Даний винахід стосується нових сполук загальної формули I



R₃, R₄, R₅, R₆ і R₇ є, незалежно, воднем, галогеном, -CN, нітро, C₁-C₆-алкілом, C₃-C₆-циклоалкілом, C₃-C₇-циклоалкілалкілом, C₂-C₆-алкенілом, C₂-C₆-алкіліном, 5 гало-C₁-C₆-алкілом, -гетероариллом, гетероарилалкілмо, арилалкілом, арилом, -OR₈, -NR₈R₉, -C(=NR₁₀)NR₈R₉, N(=NR₁₀)NR₈R₉, -NR₈COR₉, NR₈CO₂R₉, NR₈SO₂R₉, -NR₁₀CO NR₈R₉, -SR₈, -S(=O)R₈, -S(=O)₂R₈, -S(=O)₂NR₈R₉, -C(=O)R₈, -C(=O)₂R₈, -C(=O)NR₈R₉, -C(=NR₈)R₉, або C(=NOR₈)R₉; де, необов'язково, два замісники об'єднані з проміжними атомами з утворенням біциклічного гетероциклоалкільного, арильного або гетероарильного кільця; де кожне кільце, необов'язково, також заміщене 1-5 незалежними групами галогену, -CN, C₁-C₆-алкілу, -O(C₀-C₆-алкіл), -O(C₃-C₇-циклоалкілалкіл), -O(арил), -O(гетероарил), -O(C₁-C₃-алкіларил), -O(C₁-C₃-алкілгетероарил), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₀-C₃-алкіларил), або -N(C₀-C₆-алкіл)(C₀-C₃-алкілгетероарил);



R₃, R₄, R₅ і R₆ є, незалежно, як визначено вище;

D, E, F, G і H представляють, незалежно, вуглецеву групу, кисень, азот, сірку або подвійний зв'язок;

В представляє одинарний зв'язок, -C(=O)-C₀-C₂-алкіл-, -C(=O)-C₂-C₆-алкеніл-, -C(=O)-C₂-C₆-алкіліл-, -C(=O)-O-, -C(=O)NR₈-C₀-C₂-алкіл-, -C(=NR₈)NR₉-S(=O)-C₀-C₂-алкіл-, -S(=O)₂-C₀-C₂-алкіл-, -S(=O)₂NR₈-C₀-C₂-алкіл-, C(=NR₈)-C₀-C₂-алкіл-, -C(=NOR₈)-C₀-C₂-алкіл-, або -

або фармацевтично прийнятні солі, гідратів або сольватів таких сполук

де

W представляє 5-7 атомів циклоалкільного або гетероциклоалкільного кільця;

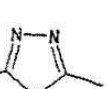
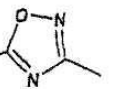
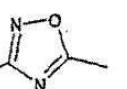
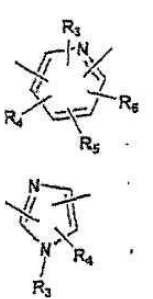
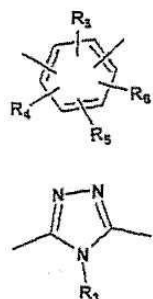
R₁ і R₂ представляють, незалежно, водень, C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-алкіліл, арилалкіл, гетероарилалкіл, гідрокси, аміно, аміноалкіл, гідроксиалкіл, C₁-C₆-алкокси або R₁ і R₂ разом можуть утворювати C₃-C₇-циклоалкільне кільце, карбонільний зв'язок C=O, або вуглецевий подвійний зв'язок;

P і Q кожний вибраний незалежно і означають циклоалкілну, арильну або гетероарильну групу формули

R₈, R₉, R₁₀ є кожен незалежно воднем, C₁-C₆-алкілом, C₃-C₆-циклоалкілом, C₃-C₇-циклоалкілалкілом, C₂-C₆-алкенілом, C₂-C₆-алкіліном, гало- C₁-C₆-алкілом, гетероциклоалкілом, гетероариллом, гетероарилалкілом, арилалкілом, або арилом; будь-який з яких необов'язково заміщений 1-5 незалежними атомами галогену, -CN, C₁-C₆-алкілу, -O(C₀-C₆-алкіл), -O(C₃-C₇-циклоалкілалкіл), -O(арил), -O(гетероарил), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₀-C₆-алкіл), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₃-C₇-циклоалкіл), або -N(C₀-C₆-алкіл)(арил);

D, E, F, G і H представляють, незалежно, -C(R₃)=, -C(R₃)=C(R₄)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R₃)-, або -S-;

A є азо -N=N-, етилом, етенілом, етинілом, -NR₈C(=O)-, NR₈S(=O)₂-, -C(=O)NR₈-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -S(=O)₂NR₈-, -C(=O)-O-, -O-C(=O)-, -C(=NR₈)NR₉-, C(=NOR₈)NR₉-, -NR₈C(=NOR₉)-, =N-O-, -O-N=CH-, або групою арилу або гетероарилу формули



C(=NOR₈)NR₉-C₀-C₂-алкіл-; R₈ і R₉ є, незалежно, як визначено вище;

Будь-який N може бути N-оксидом.

Даний винахід включає як можливі стереоізомери, так і не тільки рацемічні сполуки, але й окремі енантіомери.

У нижченаведених визначеннях термін "C₁-C₆-алкіл" включає такі групи як метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, ізопентил, неопентил, трет-пентил, гексил або подібні.

"С₂-С₆-алкеніл" включає такі групи як етеніл, 1-пропеніл, аліл, ізопропеніл, 1-бутеніл, 3-бутеніл, 4-пентеніл і подібні.

"С₂-С₆-алкініл" включає такі групи як етиніл, пропініл, бутиніл, пентиніл і подібні.

"Галоген" включає такі атоми як фтор, бром, хлор і йод.

"Циклоалкіл" означає необов'язково заміщений карбоцикл, який не містить гетероатомів, включає моно-, бі- і трициклічні насичені карбоцикли, а також конденсовані циклічні системи. Такі конденсовані циклічні системи можуть включати одне кільце, яке частково або повністю ненасичене, таке як бензинове кільце, з утворенням конденсованих циклічних систем, такі як бензоконденсовані карбоцикли. Циклоалкіл включає такі конденсовані циклічні системи як спіроконденсовані циклічні системи. Прикладами циклоалкілу є циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, декагідронафталін, адамантан, інданіл, фтореніл, 1,2,3,4-тетрагідронафталін і подібні.

"Гетероциклоалкіл" означає необов'язково заміщений карбоцикл, який містить принаймні один гетероатом, вибраний незалежно з О, N, S. Термін включає моно-, бі- і трициклічні насичені карбоцикли, а також конденсовані циклічні системи. Такі конденсовані циклічні системи можуть включати одне кільце, яке частково або повністю ненасичене, таке як бензинове кільце, з утворенням конденсованих циклічних систем, такі як бензоконденсовані карбоцикли. Прикладами гетероциклоалкілу є піперидин, піперазин, морфолін, тетрагідротіофен, індолін, ізохінолін і подібні.

"Арил" включає С₆-С₁₀ арильну групу, таку як феніл, 1-нафтил, 2-нафтил і подібні.

"Арилалкіл" включає С₆-С₁₀ арил- С₁-С₃-алкільну групу, таку як бензольна група, 1-фенілетилова група, 2-фенілетилова група, 1-фенілпропілова група, 2-фенілпропілова група, 3-фенілпропілова група, 1-нафтилметилова група, 2-нафтилметилова група або подібні.

"Гетероарил" включає 5-10-членну гетероциклічну групу, яка містить 1-4 гетероатомів, вибрані з кисню, азоту або сірки з утворенням кільця, такого як фурил (фуранове кільце), бензофураніл (бензофуран), тисніл (тіофен), бензотіофеніл (бензотіофен), піроліл (пірольне кільце), імідазоліл (імідазольне кільце), піразоліл (піразольне кільце), тіазоліл (тіазольне кільце), ізотіазоліл (ізотіазольне кільце), тріазоліл (тріазольне кільце), тетразоліл (тетразольне кільце), піридил (піридинове кільце), піразиніл (піразинове кільце), піримідиніл (піримідинове кільце), піридазиніл (піридазинове кільце), індоліл (індольне кільце), ізоіндоліл (ізоіндольне кільце), бензоімідазоліл (бензоімідазольне кільце), пуринілова група (пу-

ринове кільце), хіноліл (хінолінове кільце), фталазиніл (фталазинове кільце), нафтиридиніл (нафтиридинове кільце), хіноксалініл (хіноксалинове кільце), циноліл (цинолінове кільце), птеридініл (птеридинове кільце), оксазоліл (оксазольне кільце), ізоксазоліл (ізоксазольне кільце), бензоксазоліл (бензоксазольне кільце), бензотіазоліл (бензотіазольне кільце), фуразаніл (фуразанове кільце) і подібні.

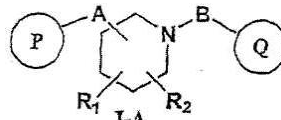
"Гетероарилалкіл" включає гетероарил- С₁-С₃-алкільну групу, в якій прикладами гетероарилу є ті ж, що вказані у вищевказаному визначенні, такі як 2-фурилметилова група, 3-фурилметилова група, 2-тиснілметилова група, 3-тиснілметилова група, 1-імідазолілметилова група, 2-імідазолілметилова група, 2-тіазолілметилова група, 2-піриилметилова група, 3-піридилметилова група, 1-хінолілметилова група або подібні.

"Сольват" означає комплекс змінної стехіометрії, утвореної розчиною речовиною (напр. сполукою формули I) і розчинником. Розчинник є фармацевтично прийнятним розчинником, таким як вода, переважно; такий розчинник не повинен впливати на біологічну активність розчиною речовини.

"Необов'язково" означає, що вказана за цим подія(ї) може мати або може не мати місце, і включає таку подію(ї), що має місце і таку подію(ї), що не має місце.

Термін "заміщений" означає заміщення вказаним замісником або замісниками, причому можливе багаторазове заміщення, якщо не вказано інше.

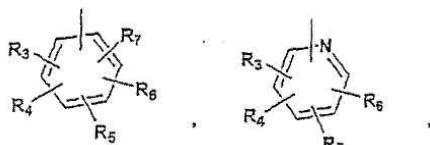
Переважними сполуками за цим винаходом є сполуки формули 1-А, яка показана нижче



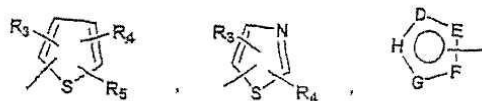
або фармацевтично прийнятні солі, гідрати або сольвати таких сполук де

R₁ і R₂ представляють, незалежно, водень, С₁-С₆-алкіл, С₁-С₆-алкеніл, С₂-С₆-алкініл, арилалкіл, гетероарилалкіл, гідрокси, аміно, аміноалкіл, гідроксипалкіл, С₁-С₆-алкокси, або R₁ і R₂ разом можуть утворювати С₃-С₇-циклоалкільне кільце, карбонільний зв'язок С=О, або вуглецевий подвійний зв'язок;

P і Q кожний вибраний незалежно і означають циклоалкільну, арильну або гетероарильну групу формули



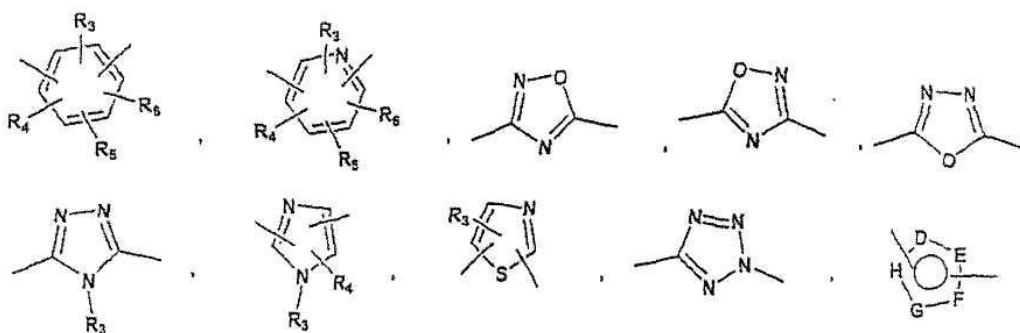
R₃, R₄, R₅, R₆ і R₇ є, незалежно, воднем, галогеном, -CN, нітро, С₁-С₆-алкілом, С₃-С₆-циклоалкілом, С₃-С₇-циклоалкілалкілом, С₂-С₆-



алкенілом, С₂-С₆-алкінілом, гало- С₁-С₆-алкілом, -гетероарилом, гетероарилалкілом, арилалкілом, арилом, -OR₈, -NR₈R₉, -C(=NR₁₀)NR₈R₉,

$N(=NR_{10})NR_8R_9$, $-NR_8COR_9$, $NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, $-NR_{10}CO$ NR_8R_9 , $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(O)_2R_8$, $-S(=O)_2NR_8R_9$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)_2R_8$, $-C(=O)NR_6R_9$, $-C(=NR_8)R_9$, або $C(=NOR_8)R_9$ замісниками; де, необов'язково, два замісники об'єднані з проміжними атомами з утворенням біциклічного гетероциклоалкільного, арильного або гетероарильного кільця; де кожне кільце, необов'язково, також заміщене 1-5 незалежними атомами галогену, $-CN$, C_1-C_6 -алкілу, $-O(C_0-C_6$ -алкіл), $-O(C_3-C_7$ -циклоалкілалкіл), $-O$ (арил), $-O$ (гетероарил), $-O(C_1-C_3$ -алкіларил), $-O(C_1-C_3$ -алкілгетероарил), $-N(C_0-C_6$ -алкіл)(C_0-C_3 -алкіларил), або $-N(C_0-C_6$ -алкіл)(C_0-C_3 -алкілгетероарил) групами;

R_8 , R_9 , R_{10} є кожен незалежно воднем, C_1-C_6 -алкілом, C_3-C_6 -циклоалкілом, C_3-C_7 -циклоалкілалкілом, C_2-C_6 -алкенілом, C_2-C_6 -алкінілом, гало- C_1-C_6 -алкілом, гетероциклоалкі-



R_3 , R_4 , R_5 і R_6 є, незалежно, як визначено вище;

D , E , F , G і H представляють, незалежно, вуглецеву групу, кисень, азот, сірку або подвійний зв'язок;

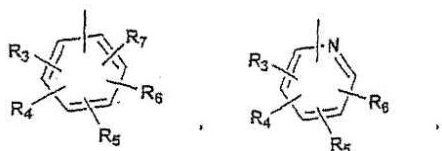
V представляє одинарний зв'язок, $-C(=O)-C_0-C_2$ -алкіл-, $-C(=O)-C_2-C_6$ -алкеніл-, $-C(=O)-C_2-C_5$ -алкініл-, $-C(=O)-O$ -, $-C(=O)NR_8-C_0-C_2$ -алкіл-, $-C(=NR_8)NR_9-S(=O)-C_0-C_2$ -алкіл-, $-S(=O)_2-C_0-C_2$ -алкіл-, $-S(=O)_2NR_8-C_0-C_2$ -алкіл-, $C(=NR_8)-C_0-C_2$ -алкіл-, $-C(=NOR_8)-C_0-C_2$ -алкіл-, або $-C(=NOR_8)NR_9-C_0-C_2$ -алкіл-;

R_8 і R_9 є, незалежно, як визначено вище;

Будь-який N може бути N -оксидом.

Даний винахід включає можливі стереоізомери, а також включає не тільки рацемічні сполуки, а і окремі енантіомери.

Більш переважними сполуками за цим винаходом є сполуки формули I-B

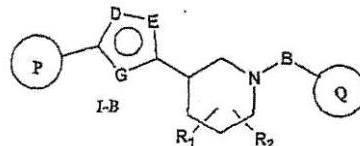


R_3 , R_4 , R_5 , R_6 і R_7 є, незалежно, воднем, галогеном, $-CN$, нітро, C_1-C_6 -алкілом, C_3-C_6 -циклоалкілом, C_3-C_7 -циклоалкілалкілом, C_2-C_6 -алкенілом, C_2-C_6 -алкінілом, гало- C_1-C_6 -алкілом, гетероариллом, гетероарилалкілом, арилалкілом, арилом, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(=NR_{10})NR_8R_9$, $N(=NR_{10})NR_8R_9$, $-NR_8COR_9$, $NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, $-NR_{10}CO$ NR_8R_9 , $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $-$

лом, гетероариллом, гетероарилалкілом, арилалкілом, або арилом; будь-який з яких необов'язково заміщений 1-5 незалежними атомами галогену, $-CN$, C_1-C_6 -алкілу, $-O(C_0-C_6$ -алкіл), $-O(C_3-C_7$ -циклоалкілалкіл), $-O$ (арил), $-O$ (гетероарил), $-N(C_0-C_6$ -алкіл)(C_0-C_6 -алкіл), $-N(C_0-C_6$ -алкіл)(C_3-C_7 -циклоалкіл), або $-N(C_0-C_6$ -алкіл)(арил);

D , E , F , G і H представляють, незалежно, $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$, або $-S-$;

A є азо $-N=N-$, етилом, етенілом, етинілом, $-NR_8C(=O)-$, $NR_8S(=O)_2-$, $C(=O)NR_8-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2NR_8-$, $-C(=O)-O-$, $-O-C(=O)-$, $-C(=NR_8)NR_9-$, $C(=NOR_8)NR_9-$, $-NR_8C(=NOR_9)-$, $=N-O-$, $-O-N=CH-$, або групою арилу або гетероарилу формули

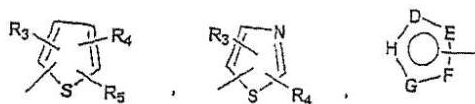


або фармацевтично прийнятні солі, гідрати або сольвати таких сполук

де

R_1 і R_2 представляють, незалежно, водень, C_1-C_6 -алкіл, C_2-C_6 -алкеніл, C_2-C_6 -алкініл, арилалкіл, гетероарилалкіл, гідрокси, аміно, аміноалкіл, гідроксипалкіл, C_1-C_6 -алклкси, або R_1 і R_2 разом можуть утворювати C_3-C_7 -циклоалкільне кільце, карбонільний зв'язок $C=O$, або вуглецевий подвійний зв'язок;

P і Q кожний вибраний незалежно і означають циклоалкілну, арильну або гетероарильну групу формули



$S(=O)_2NR_8R_9$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)_2R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=NR_8)R_9$, або $C(=NOR_8)R_9$; де, необов'язково, два замісники об'єднані з проміжними атомами з утворенням біциклічного гетероциклоалкільного, арильного або гетероарильного кільця; де кожне кільце необов'язково також заміщене 1-5 незалежними атомами галогену, $-CN$, C_1-C_6 -алкілю, $-O(C_0-C_6$ -алкіл), $-O(C_3-C_7$ -циклоалкілалкіл), $-$

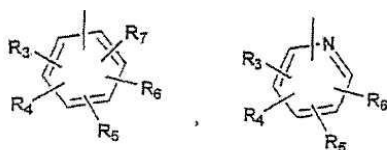
O(арил), -O(гетероарил), -O(C₁-C₃-алкіларил), -O(C₁-C₃-алкілгетероарил), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₀-C₃-алкіларил), або -N(C₀-C₆-алкіл)(C₀-C₃-алкілгетероарил) групами;

R₈, R₉, R₁₀ є кожен незалежно воднем, C₁-C₆-алкілом, C₃-C₆-циклоалкілом, C₃-C₇-циклоалкілалкілом, C₂-C₆-алкенілом, C₂-C₆-алкінілом, гало- C₁-C₆-алкілом, гетероциклоалкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, арилалкілом, або арилом; будь-який з яких необов'язково заміщений 1-5 незалежними атомами галогену, -CN, C₁-C₆-алкілу, -O(C₀-C₆-алкіл), -O(C₃-C₇-циклоалкілалкіл), -O(арил), -O(гетероарил), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₀-C₆-алкіл), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₃-C₇-циклоалкіл), або -N(C₀-C₆-алкіл)(арил);

D, E, F, G і H в P і Q представляють, незалежно, -C(R₃)=, -C(R₃)=C(R₄)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R₃)-, або -S-;

D, E і G в A є, незалежно, як визначено вище для A;

B представляє одинарний зв'язок, -C(=O)-C₀-C₂-алкіл-, -C(=O)-C₂-C₆-алкеніл-, -C(=O)-C₂-C₆-алкініл-, -C(=O)-O-, -C(=O)NR₈-C₀-C₂-алкіл-, -C(=NR₈)NR₉-S(=O)-C₀-C₂-алкіл-, -S(=O)₂-C₀-C₂-алкіл-, -S(=O)₂NR₈-C₀-C₂-алкіл-, C(=NR₈)-C₀-C₂-



R₃, R₄, R₅, R₆ і R₇ є, незалежно, воднем, галогеном, -CN, нітро, C₁-C₆-алкілом, C₃-C₆-циклоалкілом, C₃-C₇-циклоалкілалкілом, C₂-C₆-алкенілом, C₂-C₆-алкінілом, гало- C₁-C₆-алкілом, -гетероарилом, гетероарилалкілом, арилалкілом, арилом, -OR₈, -NR₈R₉, -C(=NR₁₀)NR₈R₉, N(=NR₁₀)NR₈R₉, -NR₈COR₉, NR₈CO₂R₉, NR₈SO₂R₉, -NR₁₀CO NR₈R₉, -SR₈, -S(=O)R₈, -S(=O)₂R₈, -S(=O)₂NR₈R₉, -C(=O)R₈, -C(=O)₂R₈, -C(=O)NR₈R₉, -C(=NR₈)R₉, або C(=NOR₈)R₉; де, необов'язково, два замісники об'єднані з проміжними атомами з утворенням біциклічного гетероциклоалкільного, арильного або гетероарильного кільця; де кожне кільце, необов'язково, також заміщене 1-5 незалежними атомами галогену, -CN, C₁-C₆-алкілу, -O(C₀-C₆-алкіл), -O(C₃-C₇-циклоалкілалкіл), -O(арил), -O(гетероарил), -O(C₁-C₃-алкіларил), -O(C₁-C₃-алкілгетероарил), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₀-C₃-алкіларил), або -N(C₀-C₆-алкіл)(C₀-C₃-алкілгетероарил) групами;

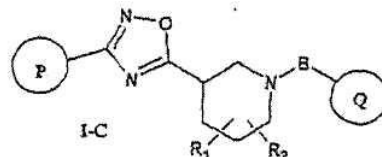
R₈, R₉, R₁₀ є кожен незалежно воднем, C₁-C₆-алкілом, C₃-C₆-циклоалкілом, C₃-C₇-циклоалкілалкілом, C₂-C₆-алкенілом, C₂-C₆-алкінілом, гало- C₁-C₆-алкілом, гетероциклоалкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, арилалкілом, або арилом; будь-який з яких необов'язково заміщений 1 - 5 незалежними атомами галогену, -CN, C₁-C₆-алкілу, -O(C₀-C₆-алкіл), -

алкіл-, -C(=NOR₈)-C₀-C₂-алкіл-, або -C(=NOR₈)NR₉-C₀-C₂-алкіл-;

R₈ і R₉ є, незалежно, як визначено вище; Будь-який N може бути N-оксидом.

Даний винахід включає можливі стереоізомери, а також включає не тільки рацемічні сполуки, а і окремі енантіомери.

Особливо переважними сполуками за цим винаходом є сполуки формули I-C

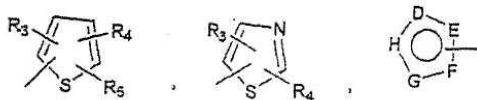


або фармацевтично прийнятні солі, гідрати або сольвати таких сполук

де

R₁ і R₂ представляють, незалежно, водень, C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-алкініл, арилалкіл, гетероарилалкіл, гідрокси, гідроксиалкіл, C₁-C₆-алкокси або R₁ і R₂ разом можуть утворювати карбонільний зв'язок C=O, або вуглецевий подвійний зв'язок;

P і Q кожний вибраний незалежно і означають циклоалкілну, арильну або гетероарильну групу формули



O(C₃-C₇-циклоалкілалкіл), -O(арил), -O(гетероарил), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₀-C₆-алкіл), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₃-C₇-циклоалкіл), або -N(C₀-C₆-алкіл)(арил);

D, E, F, G і H представляють, незалежно, -C(R₃)=, -C(R₃)=C(R₄)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R₃)-, або -S-;

B представляє одинарний зв'язок, -C(=O)-C₀-C₂-алкіл-, -C(=O)-C₂-C₆-алкеніл-, -C(=O)-C₂-C₆-алкініл-, -C(=O)-O-, -C(=O)NR₈-C₀-C₂-алкіл-, -C(=NR₈)NR₉-S(=O)-C₀-C₂-алкіл-, -S(=O)₂-C₀-C₂-алкіл-, -S(=O)₂NR₈-C₀-C₂-алкіл-, C(=NR₈)-C₀-C₂-алкіл-, -C(=NOR₈)-C₀-C₂-алкіл-, або -C(=NOR₈)NR₉-C₀-C₂-алкіл-;

R₈ і R₉ є, незалежно, як визначено вище;

Будь-який N може бути N-оксидом.

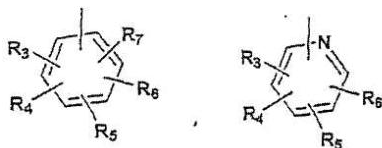
Даний винахід включає можливі стереоізомери, а також включає не тільки рацемічні сполуки, а і окремі енантіомери.

Наступними переважними сполуками за цим винаходом є сполуки формули I-D

або фармацевтично прийнятні солі, гідрати або сольвати таких сполук

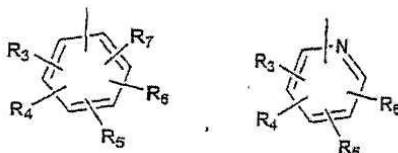
де

P і Q кожний вибраний незалежно і означають циклоалкілну, арильну або гетероарильну групу формули



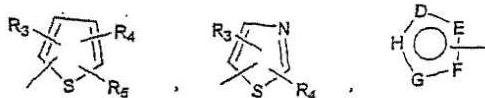
R_3, R_4, R_5, R_6 і R_7 є, незалежно, воднем, галогеном, $-\text{CN}$, нітро, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкілом, $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкілом, $\text{C}_3\text{-C}_7$ -циклоалкілалкілом, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -алкенілом, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -алкінілом, гало- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкілом, -гетероариллом, гетероарилалкілом, арилалкілом, арилом, $-\text{OR}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{NR}_{10})\text{NR}_8\text{R}_9$, $\text{N}(=\text{NR}_{10})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{COR}_9$, $\text{NR}_8\text{CO}_2\text{R}_9$, $\text{NR}_8\text{SO}_2\text{R}_9$, $-\text{NR}_{10}\text{CO NR}_8\text{R}_9$, $-\text{SR}_8$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_8$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_8$, $-\text{C}(=\text{O})_2\text{R}_8$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{NR}_8)\text{R}_9$, або $\text{C}(=\text{NOR}_8)\text{R}_9$; де, необов'язково, два замісники об'єднані з проміжними атомами з утворенням біциклічного гетероциклоалкільного, арильного або гетероарильного кільця; де кожне кільце, необов'язково, також заміщене 1 - 5 незалежними атомами галогену, $-\text{CN}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкілу, $-\text{O}(\text{C}_0\text{-C}_6\text{-алкіл})$, $-\text{O}(\text{C}_3\text{-C}_7\text{-циклоалкілалкіл})$, $-\text{O}(\text{арил})$, $-\text{O}(\text{гетероарил})$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкіларил})$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкілгетероарил})$, $-\text{N}(\text{C}_0\text{-C}_6\text{-алкіл})(\text{C}_0\text{-C}_3\text{-алкіларил})$ або $-\text{N}(\text{C}_0\text{-C}_6\text{-алкіл})(\text{C}_0\text{-C}_3\text{-алкілгетероарил})$ групами;

R_8, R_9, R_{10} є кожен незалежно воднем, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкілом, $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкілом, $\text{C}_3\text{-C}_7$ -циклоалкілалкілом, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -алкенілом, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -алкінілом, гало- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкілом, гетероциклоалкілом, гетероариллом, гетероарилалкілом, арилалкілом, або арилом; будь-який з яких необов'язково заміщений 1 - 5 незалежними атомами



R_3, R_4, R_5, R_6 і R_7 є, незалежно, воднем, галогеном, $-\text{CN}$, нітро, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкілом, $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкілом, $\text{C}_3\text{-C}_7$ -циклоалкілалкілом, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -алкенілом, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -алкінілом, гало- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкілом, -гетероариллом, гетероарилалкілом, арилалкілом, арилом, $-\text{OR}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{NR}_{10})\text{NR}_8\text{R}_9$, $\text{N}(=\text{NR}_{10})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{COR}_9$, $\text{NR}_8\text{CO}_2\text{R}_9$, $\text{NR}_8\text{SO}_2\text{R}_9$, $-\text{NR}_{10}\text{CO NR}_8\text{R}_9$, $-\text{SR}_8$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_8$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_8$, $-\text{C}(=\text{O})_2\text{R}_8$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{NR}_8)\text{R}_9$, або $\text{C}(=\text{NOR}_8)\text{R}_9$; де, необов'язково, два замісники об'єднані з проміжними атомами з утворенням біциклічного гетероциклоалкільного, арильного або гетероарильного кільця; де кожне кільце, необов'язково, також заміщене 1 - 5 незалежними атомами галогену, $-\text{CN}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкілу, $-\text{O}(\text{C}_0\text{-C}_6\text{-алкіл})$, $-\text{O}(\text{C}_3\text{-C}_7\text{-циклоалкілалкіл})$, $-\text{O}(\text{арил})$, $-\text{O}(\text{гетероарил})$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкіларил})$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкілгетероарил})$, $-\text{N}(\text{C}_0\text{-C}_6\text{-алкіл})(\text{C}_0\text{-C}_3\text{-алкіларил})$, або $-\text{N}(\text{C}_0\text{-C}_6\text{-алкіл})(\text{C}_0\text{-C}_3\text{-алкілгетероарил})$ групами;

R_8, R_9, R_{10} є кожен незалежно воднем, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкілом, $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкілом, $\text{C}_3\text{-C}_7$ -циклоалкілалкілом, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -алкенілом, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -алкінілом, гало- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкілом, гетероциклоалкілом, гетероариллом, гетероарилалкілом, арилалкілом, або арилом; будь-який з яких необов'язково



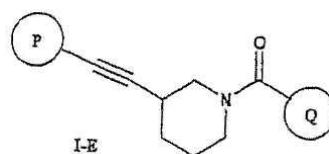
галогену, $-\text{CN}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкілу, $-\text{O}(\text{C}_0\text{-C}_6\text{-алкіл})$, $-\text{O}(\text{C}_3\text{-C}_7\text{-циклоалкілалкіл})$, $-\text{O}(\text{арил})$, $-\text{O}(\text{гетероарил})$, $-\text{N}(\text{C}_0\text{-C}_6\text{-алкіл})(\text{C}_0\text{-C}_6\text{-алкіл})$, $-\text{N}(\text{C}_0\text{-C}_6\text{-алкіл})(\text{C}_3\text{-C}_7\text{-циклоалкіл})$, або $-\text{N}(\text{C}_0\text{-C}_6\text{-алкіл})(\text{арил})$;

D, E, F, G і H представляють, незалежно, $-\text{C}(\text{R}_3)=$, $-\text{C}(\text{R}_3)=\text{C}(\text{R}_4)-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{S})-$, $-\text{O}-$, $-\text{N}=$, $-\text{N}(\text{R}_3)-$, або $-\text{S}-$;

Будь-який N може бути N -оксидом.

Даний винахід включає можливі стереоізомери, а також включає не тільки рацемічні сполуки, а і окремі енантіомери.

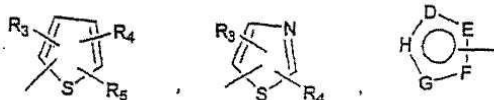
В іншому варіанті, сполука за винаходом представлена формулою (1-E) або є її фармацевтично прийнятною сіллю



I-E

де

P і Q вибрані кожен незалежно і означають циклоалкілну, арильну або гетероарильну групу формули



во заміщений 1 - 5 незалежними атомами галогену, $-\text{CN}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкілу, $-\text{O}(\text{C}_0\text{-C}_6\text{-алкіл})$, $-\text{O}(\text{C}_3\text{-C}_7\text{-циклоалкілалкіл})$, $-\text{O}(\text{арил})$, $-\text{O}(\text{гетероарил})$, $-\text{N}(\text{C}_0\text{-C}_6\text{-алкіл})(\text{C}_0\text{-C}_6\text{-алкіл})$, $-\text{N}(\text{C}_0\text{-C}_6\text{-алкіл})(\text{C}_3\text{-C}_7\text{-циклоалкіл})$, або $-\text{N}(\text{C}_0\text{-C}_6\text{-алкіл})(\text{арил})$;

D, E, F, G і H представляють, незалежно, $-\text{C}(\text{R}_3)=$, $-\text{C}(\text{R}_3)=\text{C}(\text{R}_4)-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{S})-$, $-\text{O}-$, $-\text{N}=$, $-\text{N}(\text{R}_3)-$, або $-\text{S}-$;

Будь-який N може бути N -оксидом.

Даний винахід включає можливі стереоізомери, а також включає не тільки рацемічні сполуки, а і окремі енантіомери.

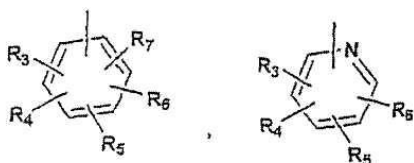
У наступному варіанті, сполука за винаходом представлена формулою (I-F) або її фармацевтично прийнятною сіллю



I-F

де

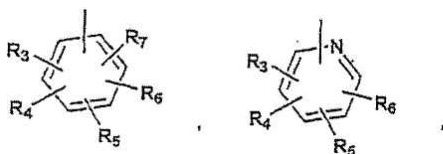
P і Q вибрані кожен незалежно і означають циклоалкілну, арильну або гетероарильну групу формули



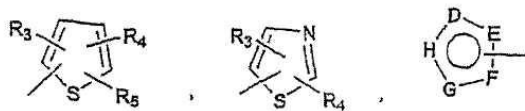
R_3, R_4, R_5, R_6 і R_7 є, незалежно, воднем, галогеном, $-\text{CN}$, нітро, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкілом, $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкілом, $\text{C}_3\text{-C}_7$ -циклоалкілалкілом, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -алкенілом, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -алкінілом, гало- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкілом, -гетероариллом, гетероарилалкілом, арилалкілом, арилом, $-\text{OR}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{NR}_{10})\text{NR}_8\text{R}_9$, $\text{N}(=\text{NR}_{10})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{COR}_9$, $\text{NR}_8\text{CO}_2\text{R}_9$, $\text{NR}_8\text{SO}_2\text{R}_9$, $-\text{NR}_{10}\text{CO}$ NR_8R_9 , $-\text{SR}_8$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_8$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_8$, $-\text{C}(=\text{O})_2\text{R}_8$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{NR}_8)\text{R}_9$, або $\text{C}(=\text{NOR}_8)\text{R}_9$; де, необов'язково, два замісники об'єднані з проміжними атомами з утворенням біциклічного гетероциклоалкільного, арильного або гетероарильного кільця; де кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1 - 5 незалежними атомами галогену,

$-\text{CN}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкілу, $-\text{O}(\text{C}_0\text{-C}_6\text{-алкіл})$, $-\text{O}(\text{C}_3\text{-C}_7\text{-циклоалкілалкіл})$, $-\text{O}(\text{арил})$, $-\text{O}(\text{гетероарил})$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкіларил})$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкілгетероарил})$, $-\text{N}(\text{C}_0\text{-C}_6\text{-алкіл})(\text{C}_0\text{-C}_3\text{-алкіларил})$, або $-\text{N}(\text{C}_0\text{-C}_6\text{-алкіл})(\text{C}_0\text{-C}_3\text{-алкілгетероарил})$ групами;

R_8, R_9, R_{10} є кожен незалежно воднем, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкілом, $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкілом, $\text{C}_3\text{-C}_7$ -циклоалкілалкілом, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -алкенілом, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -алкінілом, гало- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкілом, гетероциклоалкілом, гетероариллом, гетероарилалкілом, арилалкілом, або арилом; будь-який з яких необов'язково заміщений 1 - 5 незалежними атомами галогену, $-\text{CN}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкілу, $-\text{O}(\text{C}_0\text{-C}_6\text{-алкіл})$, $-\text{O}(\text{C}_3\text{-C}_7\text{-циклоалкілалкіл})$, $-\text{O}(\text{арил})$,



R_3, R_4, R_5, R_6 і R_7 є, незалежно, воднем, галогеном, $-\text{CN}$, нітро, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкілом, $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкілом, $\text{C}_3\text{-C}_7$ -циклоалкілалкілом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкенілом, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкінілом, гало- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкілом, -гетероариллом, гетероарилалкілом, арилалкілом, арилом, $-\text{OR}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{NR}_{10})\text{NR}_8\text{R}_9$, $\text{N}(=\text{NR}_{10})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{COR}_9$, $\text{NR}_8\text{CO}_2\text{R}_9$, $\text{NR}_8\text{SO}_2\text{R}_9$, $-\text{NR}_{10}\text{CO}$ NR_8R_9 , $-\text{SR}_8$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_8$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_8$, $-\text{C}(=\text{O})_2\text{R}_8$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{NR}_8)\text{R}_9$, або $\text{C}(=\text{NOR}_8)\text{R}_9$; де, необов'язково, два замісники об'єднані з проміжними атомами з утворенням біциклічного арильного або гетероарильного кільця; де кожне кільце, необов'язково, також заміщене 1 - 5 незалежними атомами галогену, $-\text{CN}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкілу, $-\text{O}(\text{C}_0\text{-C}_6\text{-алкіл})$, $-\text{O}(\text{C}_3\text{-C}_7\text{-циклоалкілалкіл})$, $-\text{O}(\text{арил})$, $-\text{O}(\text{гетероарил})$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкіларил})$, $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкілгетероарил})$, $-\text{N}(\text{C}_0\text{-C}_6\text{-алкіл})(\text{C}_0\text{-C}_3\text{-алкіларил})$, або $-\text{N}(\text{C}_0\text{-C}_6\text{-алкіл})(\text{C}_0\text{-C}_3\text{-алкілгетероарил})$ групами;



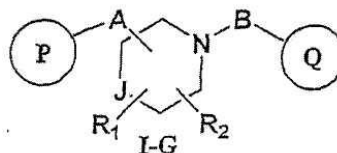
$\text{O}(\text{гетероарил})$, $-\text{N}(\text{C}_0\text{-C}_6\text{-алкіл})(\text{C}_0\text{-C}_6\text{-алкіл})$, $-\text{N}(\text{C}_0\text{-C}_6\text{-алкіл})(\text{C}_3\text{-C}_7\text{-циклоалкіл})$, або $-\text{N}(\text{C}_0\text{-C}_6\text{-алкіл})(\text{арил})$;

D, E, F, G і H представляють, незалежно, $-\text{C}(\text{R}_3)=$, $-\text{C}(\text{R}_3)=\text{C}(\text{R}_4)-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{S})-$, $-\text{O}-$, $-\text{N}=$, $-\text{N}(\text{R}_3)-$, або $-\text{S}-$;

Будь-який N може бути N -оксидом.

Даний винахід включає можливі стереоізомери, а також включає не тільки рацемічні сполуки, а і окремі енантіомери.

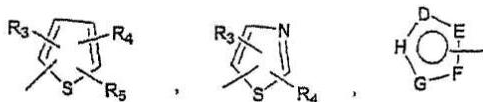
Іншим варіантом винаходу є сполуки формули I-G



де

R_1 і R_2 представляють, незалежно, водень, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкіл, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -алкеніл, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -алкініл, арилалкіл, гетероарилалкіл, гідрокси, аміно, аміноалкіл, гідроксипалкіл, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкокси, або R_1 і R_2 разом можуть утворювати $\text{C}_3\text{-C}_7$ -циклоалкільне кільце, карбонільний зв'язок $\text{C}=\text{O}$, або вуглецевий подвійний зв'язок;

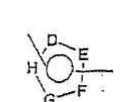
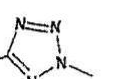
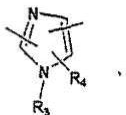
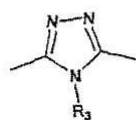
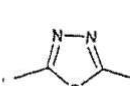
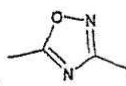
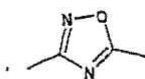
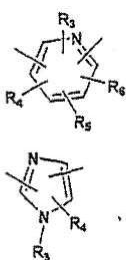
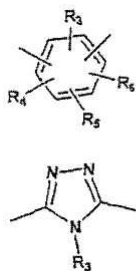
P і Q кожний вибраний незалежно і означають арильну або гетероарильну групу формули



R_8, R_9, R_{10} є кожен незалежно воднем, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкілом, $\text{C}_3\text{-C}_6$ -циклоалкілом, $\text{C}_3\text{-C}_7$ -циклоалкілалкілом, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -алкенілом, $\text{C}_2\text{-C}_6$ -алкінілом, гало- $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкілом, гетероариллом, гетероарилалкілом, арилалкілом, або арилом; будь-який з яких необов'язково заміщений 1-5 незалежними атомами галогену, $-\text{CN}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкілу, $-\text{O}(\text{C}_0\text{-C}_6\text{-алкіл})$, $-\text{O}(\text{C}_3\text{-C}_7\text{-циклоалкілалкіл})$, $-\text{O}(\text{арил})$, $-\text{O}(\text{гетероарил})$, $-\text{N}(\text{C}_0\text{-C}_6\text{-алкіл})(\text{C}_0\text{-C}_6\text{-алкіл})$, $-\text{N}(\text{C}_0\text{-C}_6\text{-алкіл})(\text{C}_3\text{-C}_7\text{-циклоалкіл})$, або $-\text{N}(\text{C}_0\text{-C}_6\text{-алкіл})(\text{арил})$;

D, E, F, G і H представляють, незалежно, $-\text{C}(\text{R}_3)=$, $-\text{C}(\text{R}_3)=\text{C}(\text{R}_4)-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{S})-$, $-\text{O}-$, $-\text{N}=$, $-\text{N}(\text{R}_3)-$, або $-\text{S}-$;

A є азо $-\text{N}=\text{N}-$, етилом, етенілом, етинілом, $-\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})-$, $\text{NR}_8\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_8-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(-\text{NR}_8)\text{NR}_9$, $\text{C}(-\text{NOR}_8)\text{NR}_9$, $-\text{NR}_8\text{C}(=\text{NOR}_9)-$, $=\text{N}-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{N}=\text{CH}-$, або групою арилу або гетероарилу формули



R_3, R_4, R_5 і R_6 є, незалежно, як визначено вище;

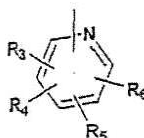
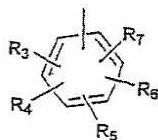
D, E, F, G і H є, незалежно, як визначено вище для A ;

B представляє одинарний зв'язок, $-C(=O)-C_0-C_2$ -алкіл-, $-C(=O)-C_2-C_6$ -алкеніл-, $-C(=O)-C_2-C_6$ -алкініл-, $-C(O)-O-$, $-C(=O)NR_8-C_0-C_2$ -алкіл-, $-C(=NR_8)NR_9-S(=O)-C_0-C_2$ -алкіл-, $-S(=O)_2-C_0-C_2$ -алкіл-, $-S(=O)_2NR_8-C_0-C_2$ -алкіл-, $C(=NR_8)-C_0-C_2$ -алкіл-, $-C(=NOR_8)-C_0-C_2$ -алкіл-, або $-C(=NOR_8)NR_9-C_0-C_2$ -алкіл-;

R_8 і R_9 є, незалежно, як визначено вище;

J представляє $-C(R_{11}, R_{12})$, $-O-$, $-N(R_{11})$, або $-S-$;

R_{11}, R_{12} є, незалежно, воднем, C_1-C_6 -алкілом, C_3-C_6 -циклоалкілом, C_3-C_7 -циклоалкілалкілом, C_2-C_6 -алкенілом, C_2-C_6 -алкінілом, гало- C_1-C_6 -алкілом, гетероариллом, гетероарилалкілом, арилалкілом, або арилом; будь-який з яких необов'язково заміщений 1 - 5 незалежними атомами галогену, $-CN$, C_1-C_6 -алкілу, $-O(C_0-C_6$ -алкіл), $-O(C_3-C_7$ -циклоалкілалкіл), $-O$ (арил), $-O$ (гетероарил),



R_3, R_4, R_5, R_6 і R_7 є, незалежно, воднем, галогеном, $-CN$, нітро, C_1-C_6 -алкілом, C_3-C_6 -циклоалкілом, C_3-C_7 -циклоалкілалкілом, C_2-C_6 -алкенілом, C_2-C_6 -алкінілом, гало- C_1-C_6 -алкілом, гетероариллом, гетероарилалкілом, арилалкілом, арилом, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(=NR_{10})NR_8R_9$, $N(=NR_{10})NR_8R_9$, $-NR_8COR_9$, $NR_8CO_2R_9$, $NR_8SO_2R_9$, $-NR_{10}CO$ NR_8R_9 , $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NR_8R_9$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)_2R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=NR_8)R_9$, або $C(=NOR_8)R_9$; де, необов'язково, два замісники об'єднані з проміжними атомами з утворенням біциклічного арильного або гетероарильного кільця; де кожне кільце, необов'язково, також заміщене 1-5 незалежними атомами галогену, $-CN$, C_1-C_6 -алкілу, $-O(C_0-C_6$ -алкіл), $-O(C_3-C_7$ -циклоалкілалкіл), $-O$ (арил), $-O$ (гетероарил), $-O(C_1-C_3$ -алкіларил), $-O(C_1-C_3$ -алкілгетероарил), $-N(C_0-C_6$ -алкіл)(C_0-C_3 -алкіларил), або $-N(C_0-C_6$ -алкіл)($CO-C_3$ -алкілгетероарил) групами;

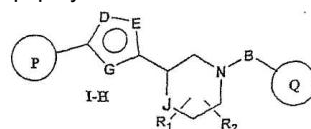
R_8, R_9, R_{10} є кожен незалежно воднем, C_1-C_6 -алкілом, C_3-C_6 -циклоалкілом, C_3-C_7 -циклоалкілалкілом, C_2-C_6 -алкенілом, C_2-C_6 -алкінілом, гало- C_1-C_6 -алкілом, гетероариллом, гетероарилалкілом, арилалкілом, або арилом; будь-який з яких необов'язково заміщений 1 - 5 незалежними атомами галогену, $-CN$, C_1-C_6 -

$N(C_0-C_6$ -алкіл)(C_0-C_6 -алкіл), $-N(C_0-C_6$ -алкіл)(C_3-C_7 -циклоалкіл), або $-N(C_0-C_6$ -алкіл)(арил);

Будь-який N може бути N -оксидом;

Даний винахід включає можливі стереоізомери, а також включає не тільки рацемічні сполуки, а і окремі енантіомери.

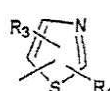
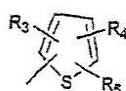
Втілення цього винаходу включає сполуки формули I-H



де

R_1 і R_2 представляють, незалежно, водень, C_1-C_6 -алкіл, C_2-C_6 -алкеніл, C_2-C_6 -алкініл, арилалкіл, гетероарилалкіл, гідрокси, аміно, аміноалкіл, гідроксипалкіл, C_1-C_6 -алкокси, або R_1 і R_2 разом можуть утворювати C_3-C_7 -циклоалкільне кільце, карбонільний зв'язок $C=O$, або вуглецевий подвійний зв'язок;

P і Q кожний вибраний незалежно і означають арильну або гетероарильну групу формули



алкілу, $-O(C_0-C_6$ -алкіл), $-O(C_3-C_7$ -циклоалкілалкіл), $-O$ (арил), $-O$ (гетероарил), $-N(C_0-C_6$ -алкіл)(C_0-C_6 -алкіл), $-N(C_0-C_6$ -алкіл)(C_3-C_7 -циклоалкіл), або $-N(C_0-C_6$ -алкіл)(арил);

D, E, F, G і H в P і Q представляють, незалежно, $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N-$, $-N(R_3)-$, або $-S-$;

D, E і G в A є незалежно як визначено вище для A ;

B представляє одинарний зв'язок, $-C(=O)-C_0-C_2$ -алкіл-, $-C(=O)-C_2-C_6$ -алкеніл-, $-C(=O)-C_2-C_6$ -алкініл-, $-C(=O)-O-$, $-C(=O)NR_8-C_0-C_2$ -алкіл-, $-C(=NR_8)NR_9-S(=O)-C_0-C_2$ -алкіл-, $-S(=O)_2-C_0-C_2$ -алкіл-, $-S(=O)_2NR_8-C_0-C_2$ -алкіл-, $C(=NR_8)-C_0-C_2$ -алкіл-, $-C(=NOR_8)-C_0-C_2$ -алкіл-, або $-C(=NOR_8)NR_9-C_0-C_2$ -алкіл-;

R_8 і R_9 є, незалежно, як визначено вище;

J представляє $-C(R_{11}, R_{12})$, $-O-$, $-N(R_{11})$, або $-S-$;

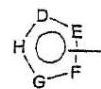
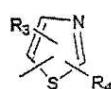
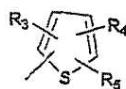
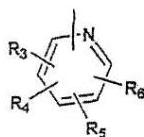
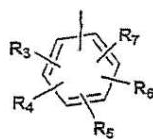
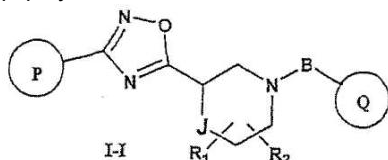
R_{11}, R_{12} є, незалежно, воднем, C_1-C_6 -алкілом, C_3-C_6 -циклоалкілом, C_3-C_7 -циклоалкілалкілом, C_2-C_6 -алкенілом, C_2-C_6 -алкінілом, гало- C_1-C_6 -алкілом, гетероариллом, гетероарилалкілом, арилалкілом, або арилом; будь-який з яких необов'язково заміщений 1 - 5 незалежними атомами галогену, $-CN$, C_1-C_6 -алкілу, $-O(C_0-C_6$ -алкіл), $-O(C_3-$

C₇-циклоалкілалкіл), -O(арил), -O(гетероарил), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₀-C₆-алкіл), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₃-C₇-циклоалкіл), або -N(C₀-C₆-алкіл)(арил);

Будь-який N може бути N-оксидом;

Даний винахід включає можливі стереоізомери, а також включає не тільки рацемічні сполуки, а і окремі енантіомери.

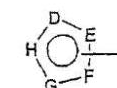
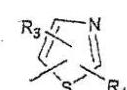
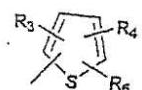
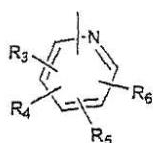
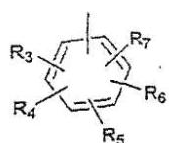
Втілення цього винаходу включає сполуки формули I-I



R₃, R₄, R₅, R₆ і R₇ є, незалежно, воднем, галогеном, -CN, нітро, C₁-C₆-алкілом, C₃-C₆-циклоалкілом, C₃-C₇-циклоалкілалкілом, C₂-C₆-алкенілом, C₂-C₆-алкінілом, гало-C₁-C₆-алкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, арилалкілом, арилом, -OR₈, -NR₈R₉, -C(=NR₁₀)NR₈R₉, N(=NR₁₀)NR₈R₉, -NR₈COR₉, NR₈CO₂R₉, NR₈SO₂R₉, -NR₁₀CO NR₈R₉, -SR₈, -S(=O)R₈, -S(=O)₂R₈, -S(=O)₂NR₈R₉, -C(=O)R₈, -C(=O)₂R₈, -C(O)NR₈R₉, -C(=NR₈)R₉, або C(=NOR₈)R₉; де, необов'язково, два замісники об'єднані з проміжними атомами з утворенням біциклічного арильного або гетероарильного кільця; де кожне кільце, необов'язково, також заміщене 1-5 незалежними атомами галогену, -CN, C₁-C₆-алкілу, -O(C₀-C₆-алкіл), -O(C₃-C₇-циклоалкілалкіл), -O(арил), -O(гетероарил), -O(C₁-C₃-алкіларил), -O(C₁-C₃-алкілгетероарил), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₀-C₃-алкіларил), або -N(C₀-C₆-алкіл)(C₀-C₃-алкілгетероарил) групами;

R₈, R₉, R₁₀ є кожен незалежно воднем, C₁-C₆-алкілом, C₃-C₆-циклоалкілом, C₃-C₇-циклоалкілалкілом, C₂-C₆-алкенілом, C₂-C₆-алкінілом, гало-C₁-C₆-алкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, арилалкілом, або арилом; будь-який з яких необов'язково заміщений 1-5 незалежними атомами галогену, -CN, C₁-C₆-алкілу, -O(C₀-C₆-алкіл), -O(C₃-C₇-циклоалкілалкіл), -O(арил), -O(гетероарил), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₀-C₆-алкіл), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₃-C₇-циклоалкіл), або -N(C₀-C₆-алкіл)(арил);

D, E, F, G і H представляють, незалежно, -C(R₃)=, -C(R₃)=C(R₄)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R₃)-, або -S-;



де

R₁ і R₂ представляють, незалежно, водень, C₁-C₆-алкіл, C₂-C₆-алкеніл, C₂-C₆-алкініл, арилалкіл, гетероарилалкіл, гідрокси, гідроксиалкіл, C₁-C₆-алкокси, або R₁ і R₂ разом можуть утворювати карбонільний зв'язок C=O, або вуглецевий подвійний зв'язок;

P і Q кожний вибраний незалежно і означають арильну або гетероарильну групу формули

V представляє одинарний зв'язок, -C(=O)-C₀-C₂-алкіл-, -C(=O)-C₂-C₆-алкеніл-, -C(=O)-C₂-C₆-алкініл-, -C(=O)-O-, -C(=O)NR₈-C₀-C₂-алкіл-, -C(=NR₈)NR₉-S(=O)-C₀-C₂-алкіл-, -S(=O)₂-C₀-C₂-алкіл-, -S(=O)₂NR₈-C₀-C₂-алкіл-, C(=NR₈)-C₀-C₂-алкіл-, -C(=NOR₈)-C₀-C₂-алкіл-, або -C(=NOR₈)NR₉-C₀-C₂-алкіл-;

R₈ і R₉ є, незалежно, як визначено вище;

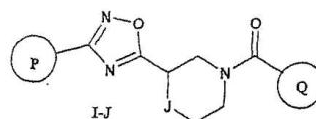
J представляє -C(R₁₁, R₁₂), -O-, -N(R₁₁)-, або -S-;

R₁₁, R₁₂ є, незалежно, воднем, C₁-C₆-алкілом, C₃-C₆-циклоалкілом, C₃-C₇-циклоалкілалкілом, C₂-C₆-алкенілом, C₂-C₆-алкінілом, гало-C₁-C₆-алкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, арилалкілом, або арилом; будь-який з яких необов'язково заміщений 1 - 5 незалежними атомами галогену, -CN, C₁-C₆-алкілу, -O(C₀-C₆-алкіл), -O(C₃-C₇-циклоалкілалкіл), -O(арил), -O(гетероарил), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₀-C₆-алкіл), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₃-C₇-циклоалкіл), або -N(C₀-C₆-алкіл)(арил);

Будь-який N може бути N-оксидом;

Даний винахід включає можливі стереоізомери, а також включає не тільки рацемічні сполуки, а і окремі енантіомери.

Втілення цього винаходу включає сполуки формули I-J

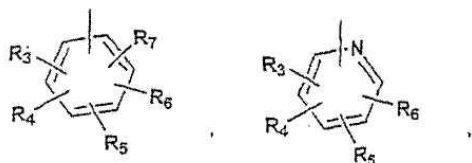


де

P і Q кожний вибраний незалежно і означають арильну або гетероарильну групу формули

R₃, R₄, R₅, R₆ і R₇ незалежно є воднем, галогеном, -CN, нітро, C₁-C₆-алкілом, C₃-C₆-циклоалкілом, C₃-C₇-циклоалкілалкілом, C₂-C₆-алкенілом, C₂-C₆-алкінілом, гало-C₁-C₆-алкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, арилалкілом, арилом, -OR₈, -NR₈R₉, -C(=NR₁₀)NR₈R₉, N(=NR₁₀)NR₈R₉, -NR₈COR₉, NR₈CO₂R₉, NR₈SO₂R₉, -NR₁₀CO NR₈R₉, -SR₈, -S(=O)R₈, -S(=O)₂R₈, -S(=O)₂NR₈R₉, -C(O)R₈, -C(=O)₂R₈, -C(O)NR₈R₉, -C(=NR₈)R₉, або C(=NOR₈)R₉; де, необов'язково, два замісники об'єднані з проміжними атомами з утворенням біциклічного арильного або гетероарильного кільця; де кожне кільце, необов'язково, також заміщене 1 - 5 незалежними атомами галогену, -CN, C₁-C₆-алкілу, -O(C₀-C₆-алкіл), -O(C₃-C₇-циклоалкілалкіл), -O(арил), -O(гетероарил), -O(C₁-C₃-алкіларил), -O(C₁-C₃-алкілгетероарил), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₀-C₃-алкіларил), або -N(C₀-C₆-алкіл)(C₀-C₃-алкілгетероарил) групами;

R₈, R₉, R₁₀ є кожен незалежно воднем, C₁-C₆-алкілом, C₃-C₆-циклоалкілом, C₃-C₇-циклоалкілалкілом, C₂-C₆-алкенілом, C₂-C₆-алкінілом, гало-C₁-C₆-алкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, арилалкілом, або арилом; будь-який з яких необов'язково заміщений 1-5 незалежними атомами галогену, -CN, C₁-C₆-алкілу, -O(C₀-C₆-алкіл), -O(C₃-C₇-циклоалкілалкіл), -O(арил), -O(гетероарил), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₀-C₆-алкіл), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₃-C₇-циклоалкіл), або -N(C₀-C₆-алкіл)(арил);



R₃, R₄, R₅, R₆ і R₇ незалежно є воднем, галогеном, -CN, нітро, C₁-C₆-алкілом, C₃-C₆-циклоалкілом, C₃-C₇-циклоалкілалкілом, C₂-C₆-алкенілом, C₂-C₅-алкінілом, гало-C₁-C₆-алкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, арилалкілом, арилом, -OR₈, -NR₈R₉, -C(=NR₁₀)NR₈R₉, N(=NR₁₀)NR₈R₉, -NR₈COR₉, NR₈CO₂R₉, NR₈SO₂R₉, -NR₁₀CO NR₈R₉, -SR₈, -S(=O)R₈, -S(=O)₂R₈, -S(=O)₂NR₈R₉, -C(=O)R₈, -C(=O)₂R₈, -C(=O)NR₈R₉, -C(=NR₈)R₉, або C(=NOR₈)R₉; де, необов'язково, два замісники об'єднані з проміжними атомами з утворенням біциклічного арильного або гетероарильного кільця; де кожне кільце, необов'язково, також заміщене 1 - 5 незалежними атомами галогену, -CN, C₁-C₆-алкілу, -O(C₀-C₆-алкіл), -O(C₃-C₇-циклоалкілалкіл), -O(арил), -O(гетероарил), --O(C₁-C₃-алкіларил), -O(C₁-C₃-алкілгетероарил), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₀-C₃-алкіларил), або -N(C₀-C₆-алкіл)(C₀-C₃-алкілгетероарил) групами;

R₈, R₉, R₁₀ є кожен незалежно воднем, C₁-C₆-алкілом, C₃-C₆-циклоалкілом, C₃-C₇-циклоалкілалкілом, C₂-C₆-алкенілом, C₂-C₆-алкінілом, гало-C₁-C₆-алкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, арилалкілом, або арилом; будь-який з яких необов'язково заміщений 1 - 5 незалежними атомами галогену, -CN, C₁-C₆-алкілу, -O(C₀-C₆-алкіл), -O(C₃-C₇-циклоалкілалкіл), -O(арил), -O(гетероарил), -

D, E, F, G і Н представляють, незалежно, -C(R₃)=, -C(R₃)=C(R₄)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=N(R₃)-, або -S-;

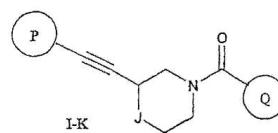
Ј представља $-C(R_{11}, R_{12})$, $-O-$, $-N(R_{11})-$, або $-S-$;

R₁₁, R₁₂ є, незалежно, воднем, C₁-C₆-алкілом, C₃-C₆-циклоалкілом, C₃-C₇-циклоалкілалкілом, C₂-C₆-алкенілом, C₂-C₆-алкінілом, гало-C₁-C₆-алкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, арилалкілом, або арилом; будь-який з яких необов'язково заміщений 1 - 5 незалежними атомами галогену, -CN, C₁-C₆-алкілу, -O(C₀-C₆-алкіл), -O(C₃-C₇-циклоалкілалкіл), -O(арил), -O(гетероарил), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₀-C₆-алкіл), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₃-C₇-циклоалкіл), або -N(C₀-C₆-алкіл)(арил);

Будь-який N може бути N-оксидом;

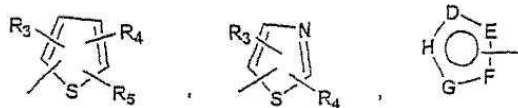
Даний винахід включає можливі стереоізомери, а також включає не тільки рацемічні сполуки, а і окремі енантіомери.

Втілення цього винаходу включає сполуки формули I-K



де

P і Q кожний вибраний незалежно і означають арильну або гетероарильну групу формули



N(C₀-C₆-алкіл)(C₀-C₆-алкіл), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₃-C₇-циклоалкіл), або -N(C₀-C₆-алкіл)(арил);

D, E, F, G і H представляють, незалежно, -C(R₃)=, -C(R₃)=C(R₄)-, -C(=O), -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R₃)-, або -S-;

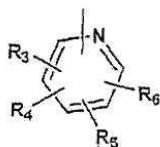
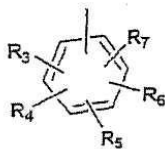
J представляє -C(R₁₁,R₁₂), -O-, -N(R₁₁)-, або -S-;

R₁₁, R₁₂ є, незалежно, воднем, C₁-C₆-алкілом, C₃-C₆-циклоалкілом, C₃-C₇-циклоалкілалкілом, C₂-C₆-алкенілом, C₂-C₆-алкінілом, гало-C₁-C₆-алкілом, гетероарилом, гетероарилалкілом, арилалкілом, або арилом; будь-який з яких необов'язково заміщений 1-5 незалежними атомами галогену, -CN, C₁-C₆-алкілу, -O(C₀-C₆-алкіл), -O(C₃-C₇-циклоалкілалкіл), -O(арил), -O(гетероарил), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₀-C₆-алкіл), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₃-C₇-циклоалкіл), або -N(C₀-C₅-алкіл)(арил);

Будь-який N може бути N-оксидом:

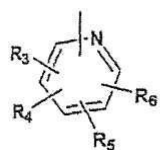
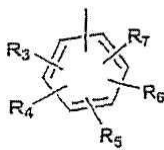
Даний винахід включає можливі стереоізомери, а також включає не тільки рацемічні сполуки, а і окремі енантіомери.

Втілення цього винаходу включає сполуки формули I-L



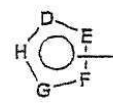
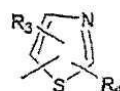
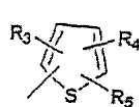
R₃, R₄, R₅, R₆ і R₇ є, незалежно, воднем, галогеном, -CN, нітро, C₁-C₆-алкілом, C₃-C₆-циклоалкілом, C₃-C₇-циклоалкілалкілом, C₂-C₆-алкенілом, C₂-C₆-алкінілом, гало-C₁-C₆-алкілом, гетероариллом, гетероарилалкілом, арилалкілом, арилом, -OR₈, -NR₈R₉, -C(=NR₁₀)NR₈R₉, N(=NR₁₀)NR₈R₉, -NR₈COR₉, NR₈CO₂R₉, NR₈SO₂R₉, -NR₁₀CO NR₈R₉, -SR₈, -S(=O)R₈, -S(=O)₂R₈, -S(=O)₂NR₈R₉, -C(=O)R₈, -C(=O)₂R₈, -C(=O)NR₈R₉, -C(=NR₈)R₉, або C(=NOR₈)R₉; де, необов'язково, два замісники об'єднані з проміжними атомами з утворенням біциклічного арильного або гетероарильного кільця; де кожне кільце, необов'язково, також заміщене 1-5 незалежними атомами галогену, -CN, C₁-C₆-алкілу, -O(C₀-C₆-алкіл), -O(C₃-C₇-циклоалкілалкіл), -O(арил), -O(гетероарил), -O(C₁-C₃-алкіларил), -O(C₁-C₃-алкілгетероарил), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₀-C₃-алкіларил), або -N(C₀-C₆-алкіл)(C₀-C₃-алкілгетероарил) групами;

R₈, R₉, R₁₀ є кожен незалежно воднем, C₁-C₆-алкілом, C₃-C₆-циклоалкілом, C₃-C₇-циклоалкілалкілом, C₂-C₆-алкенілом, C₂-C₆-алкінілом, гало-C₁-C₆-алкілом, гетероариллом, гетероарилалкілом, арилалкілом, або арилом; будь-який з яких необов'язково заміщений 1-5 незалежними атомами галогену, -CN, C₁-C₆-алкілу, -O(C₀-C₆-алкіл), -O(C₃-C₇-циклоалкілалкіл), -O(арил), -O(гетероарил), -M(C₀-C₆-алкіл)(C₀-C₆-алкіл), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₃-C₇-циклоалкіл), або -N(C₀-C₆-алкіл)(арил);



R₃, R₄, R₅, R₆ і R₇ є, незалежно, воднем, галогеном, -CN, нітро, C₁-C₆-алкілом, C₃-C₆-циклоалкілом, C₃-C₇-циклоалкілалкілом, C₂-C₆-алкенілом, C₂-C₆-алкінілом, гало-C₁-C₆-алкілом, гетероариллом, гетероарилалкілом, арилалкілом, або арилом; будь-який з яких необов'язково заміщений 1-5 незалежними атомами галогену, -CN, C₁-C₆-алкілу, -O(C₀-C₆-алкіл), -O(C₃-C₇-циклоалкілалкіл), -O(арил), -O(гетероарил), -O(C₁-C₃-алкіларил), -O(C₁-C₃-алкілгетероарил), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₀-C₃-алкіларил), або -N(C₀-C₆-алкіл)(C₀-C₃-алкілгетероарил) групами;

де
P і Q кожний вибраний незалежно і означають арильну або гетероарильну групу формули



D, E, F, G і H представляють, незалежно, -C(R₃)=, -C(R₃)=C(R₄)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R₃)-, або -S-;

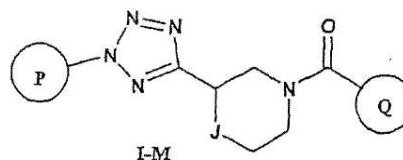
J представляє -C(R₁₁, R₁₂)-, -O-, -N(R₁₁)-, або -S-;

R₁₁, R₁₂ є, незалежно, воднем, C₁-C₆-алкілом, C₃-C₆-циклоалкілом, C₃-C₇-циклоалкілалкілом, C₂-C₆-алкенілом, C₂-C₆-алкінілом, гало-C₁-C₆-алкілом, гетероариллом, гетероарилалкілом, арилалкілом, або арилом; будь-який з яких необов'язково заміщений 1-5 незалежними атомами галогену, -CN, C₁-C₆-алкілу, -O(C₀-C₆-алкіл), -O(C₃-C₇-циклоалкілалкіл), -O(арил), -O(гетероарил), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₀-C₆-алкіл), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₃-C₇-циклоалкіл) або -N(C₀-C₆-алкіл)(арил);

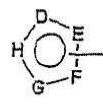
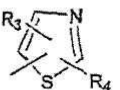
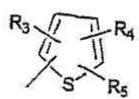
Будь-який N може бути N-оксидом;

Даний винахід включає можливі стереоізомери, а також включає не тільки рацемічні сполуки, а і окремі енантіомери.

Втілення цього винаходу включає сполуки формули I-M



де
P і Q кожний вибраний незалежно і означають арильну або гетероарильну групу формули



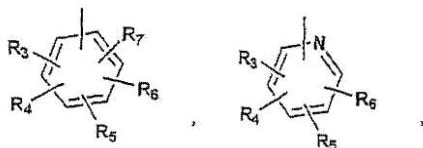
циклоалкілалкіл), -O(арил), -O(гетероарил), O(C₁-C₃-алкіларил), -O(C₁-C₃-алкілгетероарил), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₀-C₃-алкіларил), або -N(C₀-C₆-алкіл)(C₀-C₃-алкілгетероарил) групами;

R₈, R₉, R₁₀ є кожен незалежно воднем, C₁-C₆-алкілом, C₃-C₆-циклоалкілом, C₃-C₇-циклоалкілалкілом, C₂-C₆-алкенілом, C₂-C₆-алкінілом, гало-C₁-C₆-алкілом, гетероариллом, гетероарилалкілом, арилалкілом, або арилом; будь-який з яких необов'язково заміщений 1 - 5 незалежними атомами галогену, -CN, C₁-C₆-алкілу, -O(C₀-C₆-алкіл), -O(C₃-C₇-циклоалкілалкіл), -O(арил), -O(гетероарил), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₀-C₆-алкіл), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₃-C₇-циклоалкіл), або -N(C₀-C₆-алкіл)(арил);

D, E, F, G і H представляють, незалежно, -C(R₃)=, -C(R₃)=C(R₄)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R₃)-, або -S-;

J представляє -C(R₁₁, R₁₂), -O-, -N(R₁₁)-, або -S-;

R₁₁, R₁₂ є, незалежно, воднем, C₁-C₆-алкілом, C₃-C₆-циклоалкілом, C₃-C₇-циклоалкілалкілом, C₂-C₆-алкенілом, C₂-C₆-алкінілом, гало-C₁-C₆-алкілом, гетероариллом, гетероарилалкілом, арилалкілом, або арилом; будь-який з яких необов'язково заміщений 1 - 5 незалежними атомами галогену, -CN, C₁-C₆-алкілу, -O(C₀-C₆-алкіл), -O(C₃-C₇-циклоалкілалкіл), -O(арил), -O(гетероарил), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₀-C₆-алкіл), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₃-C₇-циклоалкіл), або -N(C₀-C₆-алкіл)(арил);



R₃, R₄, R₅, R₆ і R₇ є, незалежно, воднем, галогеном, -CN, нітро, C₁-C₆-алкілом, C₃-C₆-циклоалкілом, C₃-C₇-циклоалкілалкілом, C₂-C₆-алкенілом, C₂-C₆-алкінілом, гало-C₁-C₆-алкілом, гетероариллом, гетероарилалкілом, арилалкілом, арилом, -OR₈, -NR₈R₉, -C(=NR₁₀)NR₈R₉, N(=NR₁₀)NR₈R₉, -NR₈COR₉, NR₈CO₂R₉, NR₈SO₂R₉, -NR₁₀CO NR₈R₉, -SR₈, -S(=O)R₈, -S(=O)₂R₈, -S(=O)₂NR₈R₉, -C(=O)R₈, -C(=O)₂R₈, -C(=O)NR₈R₉, -C(=NR₈)R₉, або C(=NOR₈)R₉; де, необов'язково, два замісники об'єднані з проміжними атомами з утворенням біциклічного арильного або гетероарильного кільця; де кожне кільце, необов'язково, також заміщене 1 - 5 незалежними атомами галогену, -CN, C₁-C₆-алкілу, -O(C₀-C₆-алкіл), -O(C₃-C₇-циклоалкілалкіл), -O(арил), -O(гетероарил), -O(C₁-C₃-алкіларил), -O(C₁-C₃-алкілгетероарил), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₀-C₃-алкіларил), або -N(C₀-C₆-алкіл)(C₀-C₃-алкілгетероарил) групами;

R₈, R₉, R₁₀ є кожен незалежно воднем, C₁-C₆-алкілом, C₃-C₆-циклоалкілом, C₃-C₇-циклоалкілалкілом, C₂-C₆-алкенілом, C₂-C₆-алкінілом, гало-C₁-C₆-алкілом, гетероариллом, гетероарилалкілом, арилалкілом, або арилом; будь-який з яких необов'язково заміщений 1-5 незалежними атомами галогену, -CN, C₁-C₆-алкілу, -O(C₀-C₆-алкіл), -O(C₃-C₇-циклоалкілалкіл), -O(арил), -O(гетероарил), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₀-C₆-алкіл), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₃-C₇-циклоалкіл), або -N(C₀-C₆-алкіл)(арил);

D, E, F, G і H представляють, незалежно, -C(R₃)=, -C(R₃)=C(R₄)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R₃)-, або -S-;

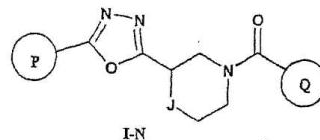
J представляє -C(R₁₁, R₁₂), -O-, -N(R₁₁)-, або -S-;

R₁₁, R₁₂ є, незалежно, воднем, C₁-C₆-алкілом, C₃-C₆-циклоалкілом, C₃-C₇-циклоалкілалкілом, C₂-C₆-алкенілом, C₂-C₆-алкінілом, гало-C₁-C₆-алкілом, гетероариллом, гетероарилалкілом, арилалкілом, або арилом; будь-який з яких необов'язково заміщений 1 - 5 незалежними атомами галогену, -CN, C₁-C₆-алкілу, -O(C₀-C₆-алкіл), -O(C₃-C₇-циклоалкілалкіл), -O(арил), -O(гетероарил), -

Будь-який N може бути N-оксидом;

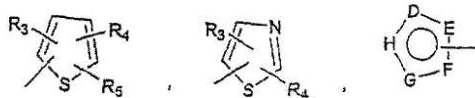
Даний винахід включає можливі стереоізомери, а також включає не тільки рацемічні сполуки, а і окремі енантіомери.

Втілення цього винаходу включає сполуки формули I-N



де

P і Q кожний вибраний незалежно і означають арильну або гетероарильну групу формули



N(C₀-C₆-алкіл)(C₀-C₆-алкіл), -N(C₀-C₆-алкіл)(C₃-C₇-циклоалкіл), або -N(C₀-C₆-алкіл)(арил);

Будь-який N може бути N-оксидом;

Даний винахід включає можливі стереоізомери, а також включає не тільки рацемічні сполуки, а і окремі енантіомери.

Особливо переважними сполуками є:

(4-Фтор-феніл)-[3-(4-фтор-фенілетиніл)-піперидин-1-іл]-метанон

(4-Фтор-феніл)-[3-[5-(4-фтор-феніл)-H-

[1,2,4]тріазол-3-іл]-піперидин-1-іл]-метанон

(S)-(4-Фтор-феніл)-[3-[3-(4-фтор-феніл)-

[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон

(S)-(тіофен-2-іл)-[3-[3-(4-фтор-феніл)-

[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон

{(S)-3-[3-(4-Фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-

піперидин-1-іл]-(4-метил-2-піразин-2-іл-тіазол-5-іл)-метанон

(2,4-Дифтор-феніл)-{(S)-3-[3-(4-фтор-феніл)-

[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон

{(S)-3-[3-(4-Фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-

піперидин-1-іл]-(3,4,5-трифтор-феніл)-метанон

{(S)-3-[3-(4-Фтор-феніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-

піперидин-1-іл]-(5-піридин-2-іл-тіофен-2-іл)-

метанон

Циклопентил-{(S)-3-[3-(4-фтор-феніл)-

[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон

(3,4-Дифтор-феніл)-{(S)-3-[3-(4-фтор-феніл)-

[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон

Бензотіазол-6-іл-{(S)-3-[3-(4-фтор-феніл)-

1,2,4-оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон

(3,5-Диметил-ізоксазол-4-іл)-{(S)-3-[3-(4-фтор-феніл)-

[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон

(4-Фтор-феніл)-{(S)-3-[3-(2,4,6-трифтор-феніл)-

[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон

(4-Фтор-феніл)-{(S)-3-(3-піридин-3-іл)-

[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон (4-Фтор-феніл)-{(8)-3-(3-піридин-4-іл)-

[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон

{(S)-3-[3-(2,4-Дифтор-феніл)-

[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-(4-фтор-феніл)-метанон

(4-Фтор-феніл)-[(S)-3-(3-п-толіл-
[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанон
(4-Фтор-феніл)-[(S)-3-[3-(2-фтор-феніл)-
[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон
(4-Фтор-феніл)-[(S)-3-(3-піридин-2-іл-
[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанон
(4-Фтор-феніл)-{3-[5-(4-фтор-феніл)-
[1,3,4]оксадіазол-2-іл]-піперидин-1-іл]-метанон
(2-Фтор-феніл)-{(S)-3-[2-(3,4-дифтор-феніл)-
[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон
(4-Фтор-феніл)-{2-[3-(4-фтор-феніл)-
[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-морфолін-4-іл]-метанон
{(S)-3-[3-(4-Фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-
іл]-піперидин-1-іл]-тіофен-3-іл]-метанон
(4-Фтор-феніл)-[3-(5-феніл-тетразол-2-іл)-
піперидин-1-іл]-метанон
(4-Фтор-феніл)-[(S)-3-(3-феніл-
[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанон
(3,4-Дифтор-феніл)-[(S)-3-(3-феніл-
[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанон
{3-[3-(4-Метокси-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-
іл]-піперидин-1-іл]-феніл-метанон
{3-[3-(4-Фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-
піперидин-1-іл]-феніл-метанон
(4-Фтор-феніл)-[3-(3-феніл-[1,2,4]оксадіазол-
5-іл)-піперидин-1-іл]-метанон
(3-Фтор-феніл)-[3-(3-феніл-[1,2,4]оксадіазол-
5-іл)-піперидин-1-іл]-метанон
(4-Фтор-феніл)-{3-[3-(3-фтор-феніл)-
[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон
(S-Фтор-феніл)-{3-[3-(3-фтор-феніл)-
[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон
(4-Фтор-феніл)-{3-[3-(4-фтор-феніл)-
[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон
(3-Фтор-феніл)-{3-[3-(4-фтор-феніл)-
[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон
(R)-(4-Фтор-феніл)-{3-[3-(4-фтор-феніл)-
[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон
(4-Фтор-феніл)-{3-[5-(4-фтор-феніл)-
[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл]-метанон
(4-Фтор-феніл)-{3-[5-(4-фтор-феніл)-4-метил-
4Н-[1,2,4]тріазол-3-іл]-піперидин-1-іл]-метанон
{(S)-3-[3-(4-Фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-
іл]-піперидин-1-іл]-[2-феніл-тіазол-4-іл]-метанон
{(S)-3-[3-(4-Фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-
іл]-піперидин-1-іл]-[2-метил-6-трифторметил-
піридин-3-іл]-метанон
{(S)-3-[3-(4-Фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-
іл]-піперидин-1-іл]-[1,2,3]тіадіазол-4-іл]-метанон
Бензотіазол-2-іл-{(S)-3-[3-(4-фтор-феніл)-
[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон
{(S)-3-[3-(4-Фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-
іл]-піперидин-1-іл]-[5-метил-ізоксазол-3-іл]-
метанон
(1,5-Диметил-1Н-піразол-3-іл)-{(S)-3-[3-(4-
фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-
іл]-метанон
{(S)-3-[3-(4-Фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-
іл]-піперидин-1-іл]-[4-трифторметил-феніл]-
метанон
4-{(S)-3-[3-(4-Фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-
іл]-піперидин-1-іл]-карбоніл-бензонітрил
{(S)-3-[3-(4-Фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-
іл]-піперидин-1-іл]-ізоксазол-5-іл]-метанон

(3-Хлор-4-фтор-феніл)-{(S)-3-[3-(4-фтор-
феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-
метанон
{(S)-3-[3-(4-Фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-
іл]-піперидин-1-іл]-[2-феніл-2Н-піразол-3-іл]-
метанон
{(S)-3-[3-(4-Фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-
іл]-піперидин-1-іл]-[5-метил-2-феніл-2Н-
[1,2,3]тріазол-4-іл]-метанон
(4-Фтор-3-метил-феніл)-{(S)-3-[3-(4-фтор-
феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-
метанон
{(S)-3-[3-(4-Фтор-феніл)-1,2,4-оксадіазол-5-
іл]-піперидин-1-іл]-[3-метил-тіофен-2-іл]-метанон
{(S)-3-[3-(4-Фтор-феніл)-1,2,4-оксадіазол-5-
іл]-піперидин-1-іл]-[1-метил-1Н-пірол-2-іл]-
метанон
{(S)-3-[3-(4-Фтор-феніл)-1,2,4-оксадіазол-5-
іл]-піперидин-1-іл]-тіазол-2-іл]-метанон
{(S)-3-[3-(4-Фтор-феніл)-1,2,4-оксадіазол-5-
іл]-піперидин-1-іл]-[4-метил-тіазол-5-іл]-метанон
{(S)-3-[3-(4-Фтор-феніл)-1,2,4-оксадіазол-5-
іл]-піперидин-1-іл]-[6-морфолін-4-іл]-піридин-3-іл]-
метанон
{(S)-3-[3-(4-Фтор-феніл)-1,2,4-оксадіазол-5-
іл]-піперидин-1-іл]-[1Н-індол-5-іл]-метанон
2-(4-Фтор-феніл)-1-{(3)-3-[3-(4-фтор-феніл)-
1,2,4-оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-етанон
3-(4-Фтор-феніл)-1-{(3)-3-[3-(4-фтор-феніл)-
1,2,4-оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-пропан-1-он
{(S)-3-[3-(4-Фтор-феніл)-1,2,4-оксадіазол-5-
іл]-піперидин-1-іл]-ізохінолін-3-уі]-метанон
{(S)-3-[3-(4-Фтор-феніл)-1,2,4-оксадіазол-5-
іл]-піперидин-1-іл]-хіноксалін-6-іл]-метанон
{(S)-3-[3-(4-Фтор-феніл)-1,2,4-оксадіазол-5-
іл]-піперидин-1-іл]-бензоімідазол-6-іл]-метанон
(4-Фтор-феніл)-[(S)-3-(3-нафталін-1-іл-
[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанон
{(S)-3-[3-(2,6-Дифтор-феніл)-
[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-[4-фтор-
феніл]-метанон
(4-Фтор-феніл)-{(S)-3-[3-(2-метокси-феніл)-
[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон
(4-Фтор-феніл)-[(S)-3-(3-нафталін-2-іл-
[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанон
(4-Фтор-феніл)-{3-[5-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]
оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл]-метанон
(4-Фтор-феніл)-{3-[3-(4-фтор-феніл)-
[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-4-метил-піперазин-1-іл]-
метанон
(S)-1 -(4-Фтор-бензоїл)-піперидин-3-
карбонової кислоти (4-фтор-феніл)-амід
(S)-1 -(4-Фтор-бензоїл)-піперидин-3-
карбонової кислоти (4-фтор-феніл)-метиламід
(E)-3-(4-Фтор-феніл)-1-{(3)-3-[3-(4-фтор-
феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-
пропенон
1-(4-{(S)-3-[3-(4-Фтор-феніл)-
[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-карбоніл)-
піперидин-1-іл]-етанон
{(S)-3-[3-(4-Фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-
іл]-піперидин-1-іл]-[4-імідазол-1-іл]-феніл)-
метанон
(4-Фтор-феніл)-{(S)-3-[3-(4-нітро-феніл)-
[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон

(3,4-Дифтор-феніл)-{(S)-3-[3-(4-нітро-феніл)-1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон
Інші ілюстративні сполуки формул I перелічені нижче:

(4-фторфеніл)(3-(5-(4-фторфеніл)ізоксазол-3-іл)піперидин-1-іл)метанон

(4-фторфеніл)(3-(5-(4-фторфеніл)-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл)метанон

(4-фторфеніл)(3-(4-(4-фторфеніл)-1H-імідазол-1-іл)піперидин-1-іл)метанон

(4-фторфеніл)(3-(4-(4-фторфеніл)-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-іл)метанон

N(1-(4-фторбензоїл)піперидин-3-іл)-4-фторбензамід

(2-Фтор-феніл)-{3-[2-(4-фтор-феніл)-оксазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон

(2-Фтор-феніл)-{3-[5-(4-фтор-феніл)-оксазол-2-іл]-піперидин-1-іл}-метанон

(2-Фтор-феніл)-{3-[5-(4-фтор-феніл)-тіазол-2-іл]-піперидин-1-іл}-метанон

(2-Фтор-феніл)-{3-[2-(4-фтор-феніл)-тіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон

(2-Фтор-феніл)-{3-[5-(4-фтор-феніл)-1,3,4]тіадіазол-2-іл]-піперидин-1-іл}-метанон

(2-Фтор-феніл)-{3-[5-(4-фтор-феніл)-1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанон

(2-фторфеніл)(3-(5-(4-фторфеніл)ізоксазол-3-іл)піперидин-1-іл)метанон

(2-фторфеніл)(3-(5-(4-фторфеніл)-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл)метанон

(2-фторфеніл)(3-(4-(4-фторфеніл)-1H-імідазол-1-іл)піперидин-1-іл)метанон

(2-фторфеніл)(3-(4-(4-фторфеніл)-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-іл)метанон

N-(1-(4-фторбензоїл)піперидин-3-іл)-2-фторбензамід

(2-Фтор-феніл)-{3-[2-(3,4-фтор-феніл)-оксазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон

(2-Фтор-феніл)-{3-[5-(3,4-фтор-феніл)-оксазол-2-іл]-піперидин-1-іл}-метанон

(2-Фтор-феніл)-{3-[5-(3,4-фтор-феніл)-тіазол-2-іл]-піперидин-1-іл}-метанон

(2-Фтор-феніл)-{3-[2-(3,4-фтор-феніл)-тіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон

(2-Фтор-феніл)-{3-[5-(3,4-фтор-феніл)-1,3,4]тіадіазол-2-іл]-піперидин-1-іл}-метанон

(2-Фтор-феніл)-{3-[5-(3,4-фтор-феніл)-1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанон

(2-фторфеніл)(3-(5-(3,4-фторфеніл)ізоксазол-3-іл)піперидин-1-іл)метанон

(2-фторфеніл)(3-(5-(3,4-фторфеніл)-1H-імідазол-2-іл)піперидин-1-іл)метанон

(2-фторфеніл)(3-(4-(3,4-фторфеніл)-1H-імідазол-1-іл)піперидин-1-іл)метанон

(2-фторфеніл)(3-(4-(3,4-фторфеніл)-1H-піразол-1-іл)піперидин-1-іл)метанон

N-(1-(3,4-фторбензоїл)піперидин-3-іл)-2-фторбензамід.

Даний винахід стосується фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей сполук формули (I), або фармацевтично прийнятних носіїв або експікентів.

Даний винахід стосується способу лікування або профілактики стану у ссавця, включаючи людину, на лікування або профілактику якого впливає, або лікування або профілактика якого

покращується внаслідок нейромодуляторної дії алостеричних модуляторів mGLUR5, і зокрема позитивних алостеричних модуляторів.

Даний винахід стосується способу, корисного для лікування або профілактики розладів периферичної або центральної нервової системи, вибраних з групи, яка включає звикання або залежність, тривогу, депресію, такі психіатричні захворювання як психоз, запальний або невропатичний біль, послаблення пам'яті, хворобу Альцгеймера, ішемію, зловживання або залежність від психоактивних речовин.

Даний винахід стосується фармацевтичних композицій, які містять від, приблизно, 0,01 до 1000мг активного компонента на одну дозу. Композиції можна вводити будь-яким придатним шляхом. Наприклад, перорально у вигляді капсул і т.д., парентерально у вигляді розчинів для ін'єкцій, місцево у формі мазей або лосьйонів, окулярно у вигляді очних примочок, ректально у формі супозиторій.

Фармацевтичні рецептури за винаходом можна одержати способами, відомими у галузі; форма фармацевтичної композиції, що застосовується, залежатиме від бажаного шляху введення. Загальна денна доза звичайно заходиться у межах приблизно 0,05-2000мг.

Способи синтезу

Сполуки загальної формули I можна одержати способами, відомими у галузі органічного синтезу, які частково описані на наступних схемах синтезу. Має добре усвідомлюватись, що на усіх описаних нижче схемах захисні групи для чутливих або реакційно-здатних групах використовуються при необхідності відповідно до основних засад хімії. З захисними групами працюють відповідно до стандартних способів органічного синтезу [T.W. Green and P.G.M. Wuts (1991) Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley et Sons]. Ці групи видаляють на зручній стадії синтезування сполуки способами, які є цілком очевидними для фахівців. Процес відбору, а також реакційні умови і порядок виконання відповідатиме приготуванню сполук формули I.

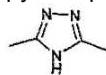
Сполука формули I може бути у формі суміші енантіомерів, які можна розкласти на окремі чисті R- або S-енантіомери. Якщо, наприклад, є бажаним певний енантіомер сполуки формули I, його можна одержати асиметричним синтезом, або шляхом модифікації, використовуючи хіральні допоміжні речовини, після чого одержану діастереомерну суміш відділяють і допоміжну групу розщеплюють з одержанням чистих бажаних енантіомерів. Альтернативно, якщо молекула містить основну функціональну групу, таку як аміно, або кислотну функціональну групу, таку як карбоксил, це розділення можна зручно провести шляхом фракційної кристалізації з різних розчинників, солей сполук формули I з оптично активною кислотою, або іншими способами, відомим з літератури, наприклад хоральною колонковою хроматографією.

Розділення кінцевого продукту, проміжної сполуки або початкового матеріалу можна провести будь-яким придатним способом, відомим у галузі і описаним, наприклад, у публікації EX.

Eliel, S.H. Wilen and L.N. Mander (1984) Stereochemistry of Organic Compounds, Wiley-Interscience. Барато гетероциклічних сполук формули I, де А є гетероароматичною групою, можна одержати шляхом методик синтезу, відомих у галузі [A. R. Katritzky A.R. and C. W. Rees (1984) Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press].

Продукт з реакційної суміші можна виділити і очистити за допомогою стандартних методик, таких як екстрагування, хроматографія, кристалізація, дистиляція і подібні.

Сполуки формули 1-А, якщо А є триазольною групою формули



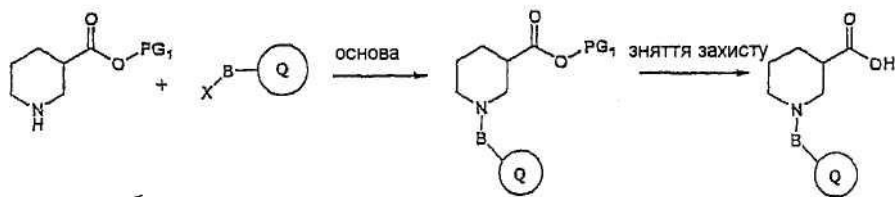
W є 3-заміщеним піперидиновим кільцем можна одержати відповідно до послідовності синтезування, проілюстрованої на Схемах 1 - 3.

де

R і Q є кожен незалежно арилом або гетероарилом як описано вище,

В представляє -C(=O)-C₀-C₂-алкіл-; -S(=O)₂-C₀-C₂-алкіл-.

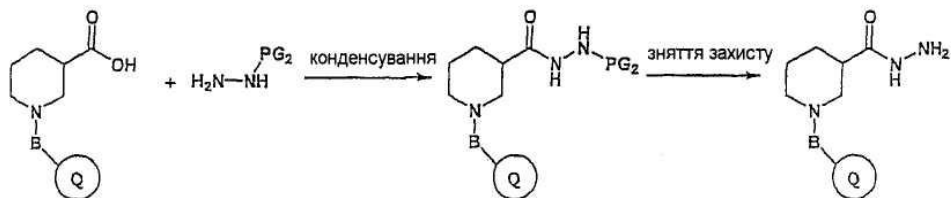
Схема 1



На Схемі 1, прекурсор ніпекотинової кислоти (наприклад етилніпекотат) вступає в реакцію з арильними або гетероарильними похідними, наприклад 4-фтор-бензоїлхлоридом, шляхом способу, який цілком очевидний для фахівців у галузі. На Схемі 1, В має визначене вище значення, X є галогеном, PG₁ є захисною групою, такою як бензил, трет-бутил, етил, аліл і подібні. Реакцію

можна каталізувати основою, такою як триетиламін, діізопропіламін, піридин в придатному розчиннику (напр. тетрагідрофурані, дихлорметані) Реакцію звичайно проводять, залишаючи реакційну суміш повільно нагрітись від 0°C до температури оточуючого середовища на час у межах від 4 до 12 годин. Захисні групи PG₁ видаляють відомими методиками.

Схема 2

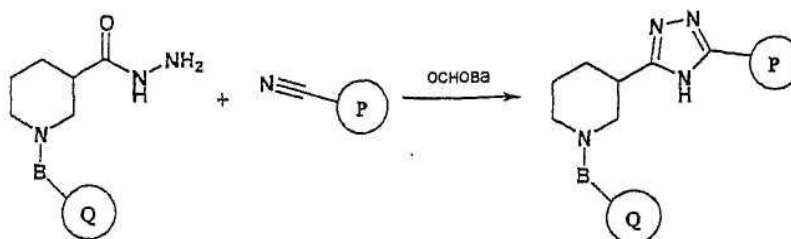


В свою чергу, заміщену похідну кислоти (описану на Схемі 1) можна перетворити у похідну гіdraзину методикою, представленою на Схемі 2. На Схемі 2, PG₂ є амінозахисною групою, такою як трет-бутоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл, етоксикарбоніл, бензил і подібні. Реакцію можна каталізувати конденсуючим агентом, відомих у галузі органічного синтезу, таким як EDCI (1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід), DCC (N,N'-дициклогексил-карбодіімід), в придатному

розчиннику (напр. тетрагідрофурані, дихлорметані, N,N-диметилформаміді, діоксані). Звичайно, співкаталізатор, такий як НОВТ (гідроксибензотріазол), також буде присутнім в реакційній суміші. Реакцію звичайно проводять при кімнатній температурі протягом часу у межах від 4 до 12 годин. Захисну групу PG₂ видаляють відомих методиками.

Схема 3 ілюструє завершальну стадію синтезу.

Схема 3



Похідний гідразид вступає в реакцію з похідною нітрилу (наприклад 4-фтор-бензонітрилом) в основних умовах, таких як в присутності метилату натрію або етилату натрію і подібних в придатному розчиннику (напр. метиловому спирті, етиловому спирті). Реакцію звичайно проводять залишаючи реакційну суміш повільно нагрітись від температури оточуючого середовища до 65°C на час у межах від 24 годин до 48 годин [див., наприклад Alcalde, Ermitas; Gisbert, Maria; Perez-Garcia, Lluisa; Tetrahedron; 51; 48; 1995; 13365-13378].

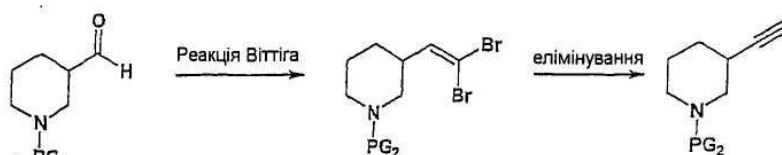
В іншому втіленні виходу, сполуки формули I-A, в яких A є $\text{---}\equiv\text{---}$ і W є 3-заміщеним піперидиновим кільцем, можна одержати відповідно до послідовності синтезування, проілюстрованої на Схемах 4-6.

де

P і Q є кожен незалежно арилом або гетероарилом як описано вище,

В представляє $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_0-\text{C}_2\text{-алкіл-}$; $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_0-\text{C}_2\text{-алкіл-}$.

Схема 4



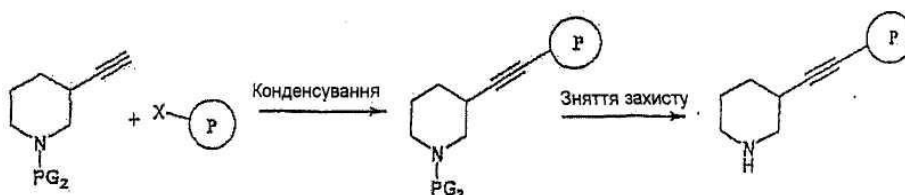
Відповідно до винаходу, похідні ацетилену можна одержати способами, відомим у галузі, наприклад, описаною вище методикою. Вільний азот піперидинового замісника захищений амінозахисною групою PG_2 .

Придатну похідну альдегіду, наприклад 3-форміл-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер, перетворювали у відповідну ненасичену похідну гем-диброміду в реакції Віттіга відповідно до способу, описаного в патенті WO 02/088114. Реакцію Віттіга можна каталізувати сумішшю прекурсорів метилу (наприклад тетрабромід вуглецю) і фосфіну, такого як трифенілфосфін, в придатному розчиннику (напр. дихлорметан, тетрагідрофуран, діетиловий етер). За необхідності, каталізатор, такий як цинковий пил, також буде присутнім в реакційній суміші. Реакцію звичайно проводять при підтриманні реакційної суміші при кімнатній температурі протягом

часу у межах від 12 годин до 24 годин. Ненасичений гем-дибромід потім вступає в реакцію з органометалічними речовинами, такими як н-бутиллітій, трет-бутиллітій і подібні, які здатні зазнавати реакції металічного обміну після реакції дегідрогалогенування. Реакцію можна каталізувати в придатному розчиннику (напр. тетрагідрофурані, етері і подібних) при температурі -78°C протягом 1 години.

Схема 5 ілюструє одержання похідних замщеного ацетилену шляхом реакції похідної алкіну (описаної на Схемі 4), наприклад 3-етилніл-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру, з замщеним P, наприклад 1-фтор-4-йодбензоеном. Таким чином, на Схемі 5, X включає галоїди, такі як Cl, Br, I, або трифторметансульфоніл і паратолуолсульфоніл. Такий загальний шлях синтезу був описаний в J. Med. Chem. 2000, 43,4288-4312.

Схема 5



Ця каталізована паладієм C-C реакція конденсації вимагає такого каталізатора як $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, або Pd на вугіллі в придатному розчиннику, такому як ДМФА, ацетонітрил або бензен. Звичайно, співкаталіза-

тор, такий як йодид міді (I) і основа (напр., триетиламін, діізопропіламін, ацетат калію і т.д.), також буде присутнім в реакційній суміші. Реакцію конденсації звичайно проводять залишаючи реакційну суміш повільно нагрітись від, при-

близно, 0° до температури оточуючого середовища, або нагріваючи до будь-якої температури у межах 30°C-150°C. Реакційну суміш потім підтримують при придатній температурі протягом

часу у межах від 1 до 24 годин, причому 12 годин звичайно достатньо. Захисні групи PG₂ видаляють стандартними способами.

Схема 6

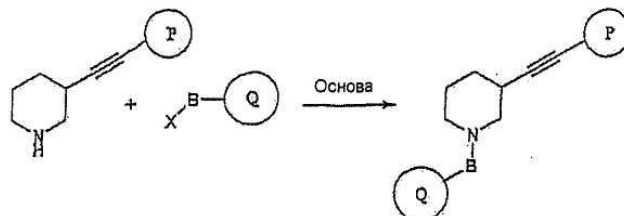


Схема 6 ілюструє останню стадію після процесу, подібного описаному на Схемі 1.


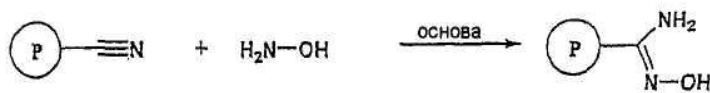
Сполуки формули 1-A, в яких А є  і W є 3-заміщеним піперидиновим кільцем, можна одержати відповідно до послідовності синтезування, ілюстрованої на Схемах 7-10.
де

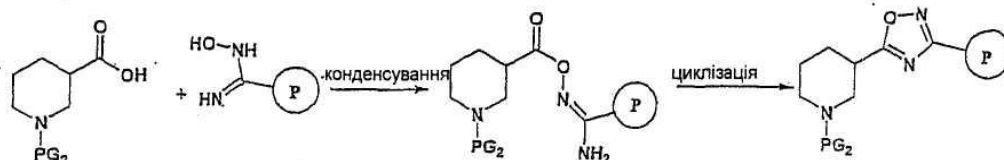
Схема 7



В свою чергу, похідна нітрилу (наприклад 4-фтор-бензонітрил) вступає в реакцію з гідроксиламіном в нейтральних або основних умовах, таких як в присутності триетиламіну, діізопропілетиламіну, карбонату натрію, гідроксиду натрію і подібних, в придатному розчиннику (напр. метиловому спирті, етиловому спирті). Реакцію звичайно проводять залишаючи реакційну суміш повільно нагрітись від температури оточуючого середовища до температури у межах від 70°C до 80°C включно на час у межах від 1 години до 48

годин включно [див., наприклад, Lucca, George V. De; Kim, Ui T.; Lian, Jing; Cordova, Beverly; Klabe, Ronald M.; et al; J.Med.Chem.; EN; 41; 13; 1998; 2411-2423, Lila, Christine; Gloanec, Philippe; Cadet, Laurence; Herve, Yolande; Founder, Jean; et al.; Synth.Commun.; EN; 28; 23; 1998; 4419-4430, а також див.: Sendzik, Martin; Hui, Hon C; Tetrahedron Lett.; EN; 44; 2003; 8697-8700 і вказані в них посилання на реакцію в нейтральних умовах].

Схема 8



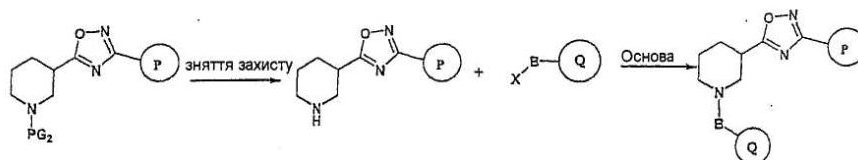
Похідну заміщеного амідоксиму (описану на Схемі 7) можна перетворити у похідну ациламідоксиму методикою, представленою на Схемі 8. На Схемі 8, PG₂ є захисною групою як визначено вище. Реакцію конденсування можна каталізувати конденсуючими агентами, відомими у галузі органічного синтезу, такими як EDCI (1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід), DCC (N,N'-дициклогексил-карбодіімід), в присутності придатної основи, такої як триетиламін, діізопропілетиламін, в придатному розчиннику (напр. тетрагідрофурані, дихлорметані, 'N,N'-диметилформаміді, діоксані).

Звичайно, спів каталізатор, такий як НОВТ (гідрокси-бензотріазол), НОАТ (1-гідрокси-7-азабензотріазол) також може бути присутнім у реакційній суміші. Реакцію звичайно проводять при температурі у межах від температури оточуючого середовища до 60°C включно протягом часу у межах від 2 годин до 12 годин з одержанням проміжної сполуки, ацил-амідоксиму. Реакцію циклізації можна провести термічно при температурі від, приблизно, 80°C до, приблизно, 150°C протягом часу у межах від 2 годин до 18 годин [див., наприклад, Suzuki, Takeshi; Iwaoka, Kiyoshi; Imanishi, Naoki; Nagakura, Yukinori;

Miyata, Keiji; et al.; Chem.Pharm.Bull.; EN; 47; 1; 1999; 120-122]. Продукт з реакційної суміші можна виділити і очистити за допомогою стандартних методик, таких як екстрагування, хроматографія, кристалізація, дистильовання і подібні.

Заключну стадію можна провести або методикою, описаною на Схемі 9, або методикою, описаною на Схемі 10.

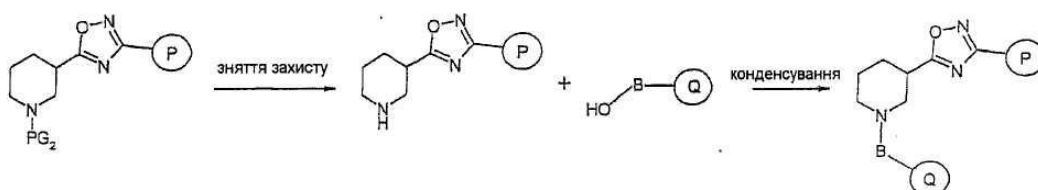
Схема 9



Як показано на Схемі 9, захисні групи PG₂ видаляють стандартними способами. Реакція


конденсування, показана на Схемі 9, подібна описаній на Схемі 1.

Схема 10



Як показано на Схемі 10, захисні групи PG₂ видаляють стандартними способами. Реакцію конденсування можна каталізувати конденсуючими агентами, відомими у галузі органічного синтезу, такими як EDCI (1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід), DCC (N,N'-дициклогексил-карбодіімід), або конденсуючими агентами на полімерній підкладці, такими як карбодіімід на полімерній підкладці (PS-DCC, ex Argonaut Technologies), в присутності придатної основи, такої як триетиламін, діізопропілетиламін, в придатному розчиннику (напр. тетрагідрофурані, дихлорметані, N,N-диметилформаміді, діоксані). Звичайно, співкаталізатор, такий як НОВТ (1-гідрокси-бензотріазол), НОАТ (1-гідрокси-7-азабензотріазол) і подібні,

також може бути присутнім у реакційній суміші. Реакцію звичайно проводять при температурі оточуючого середовища протягом часу у межах від 2 годин до 12 годин.

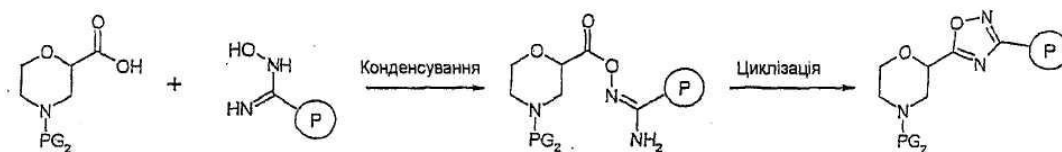
Сполуки формули I, в якій А є  і W є 2-заміщеним морфоліновим кільцем, можна одержати відповідно до послідовності синтезування, ілюстрованої на Схемах 11-12.

Де

P і Q кожен незалежно є арилом або гетероарилом як описано вище,

В представляє -C(=O)-C₀-C₂-алкіл-, -S(=O)₂-C₀-C₂-алкіл-.

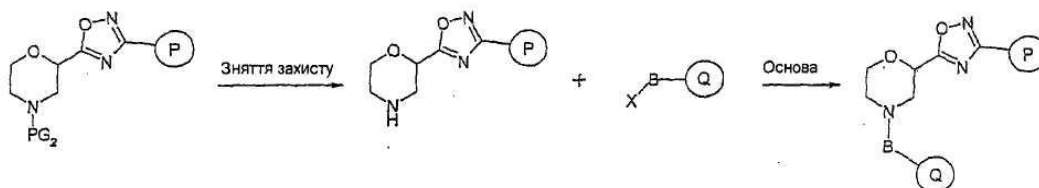
Схема 11



На Схемі 11, похідну заміщеного амідоксиму (описану на Схемі 7) можна перетворити у похідну ацил-амідоксиму, шляхом реакції з похідною морфоліну способом, подібним описаному

на Схемі 8. Подібно, похідну ацил-амідоксиму можна циклізувати з одержанням похідної 1,2,4-оксадіазолу відповідно до методики, описаної на Схемі 8.

Схема 12



На Схемі 12, PG₂ групи видаляють стандартними способами. Реакція конденсації, ілюстрована на Схемі 12, подібна описаній на Схемі 9 і 10.


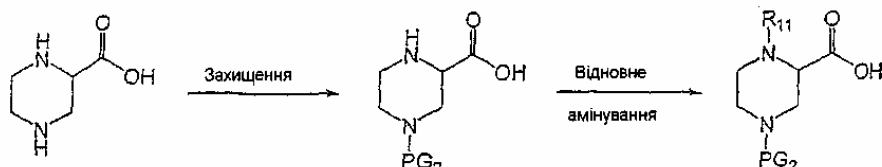
Сполуки формули I, в яких А є  і W є 2-заміщеним піперазиновим кільцем, можна

Схема 13



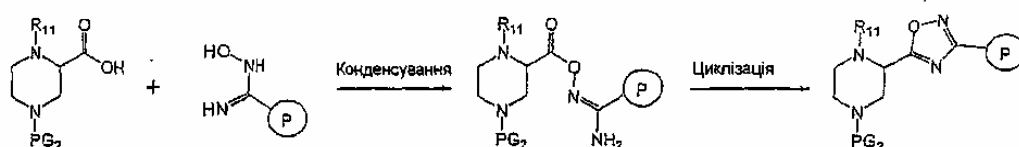
На Схемі 13, піперазин-2-карбонову кислоту вибірково захищають на атомі азоту в положенні 4. PG₂ є амінозахисною групою, такою як т-бутилоксикарбоніл і подібні. Цю реакцію можна проводити із такими агентами, як 2-(Вос-оксиміно)-2-фенілацетонітрил, ди-трет-бутил-дикарбонат і подібні, в придатному органічному розчиннику (напр. діоксані, тетрагідрофурані) в суміші з водою. Звичайно, рівень pH реакційної суміші доводиться до рівня у межах 8-12, шляхом додавання придатної основи, такої як гідроксид натрію, гідроксид калію, триетиламін і подібні. Реакцію звичайно проводять при кімнатній температурі протягом часу у межах від 1 години до 4 годин [див., наприклад: Bigge, Christopher F.; Hays, Sheryl J.; Novak, Perry. M.; Drummond, James T. et al.; Tetrahedron Letters; 30, 39; 1989; 5193-5196 і WO 2004/022061]. N⁴-захищену похідну піперазину можна перетворити у похідну піперазину, заміщену в положенні 1, за

одержати відповідно до послідовності синтезування, ілюстрованої на Схемах 13-15.

Де
Р і Q є кожен незалежно арилом або гетероарилом як описано вище,
В представляє -C(=O)-C₀-C₂-алкіл-, -S(=O)₂-C₀-C₂-алкіл-.

стандартних умов відновного амінування. R₁₁ може бути, наприклад, C₁-C₆-алкілом, C₃-C₆-циклоалкілом, C₃-C₇-циклоалкілалкілом, арилалкілом, гетероарилалкілом. Реакцію можна проводити шляхом реакції N⁴-захищеної похідної піперазину з альдегідом або кетоном (наприклад, формальдегідом) в присутності придатного відновного агента, такого як триацетокси-боргідрид натрію, ціано-боргідрид натрію, боргідрид натрію і подібні, в придатному розчиннику, такому як ацетонітрил, тетрагідрофуран, метанол, етанол, 1,2-дихлоретан і подібні. Звичайно, для проведення реакції може бути необхідним додати кислоту для пониження рівня pH реакційної суміші до pH менше ніж приблизно 7, де кислоту додають настільки, наскільки необхідно, і кислотою є оцтова кислота, соляна кислота і подібні. Реакцію звичайно проводять при кімнатній температурі протягом часу у межах від 2 годин до 4 годин.

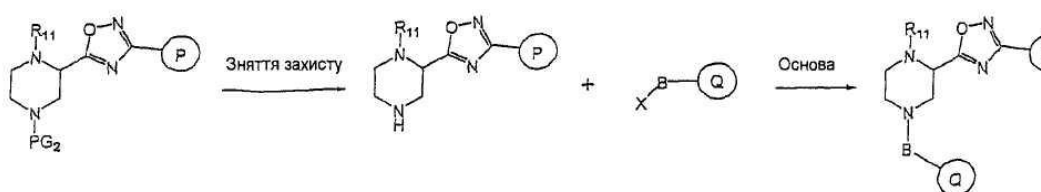
Схема 14



На Схемі 14, заміщену похідну амід-оксиму (описану на Схемі 7) можна перетворити у похідну ацил-амід-оксиму шляхом реакції з похідною піперазину (описаною на Схемі 13) способом,

подібним описаному на Схемі 8. Подібно, похідну ацил-амід-оксиму можна циклізувати до похідної 1,2,4-оксадіазолу відповідно до методики, описаної на Схемі 8.


Схема 15



На Схемі 15, PG₂ групи видаляють стандартними способами. Реакція конденсації, ілюст-

рована на Схемі 15, подібна описаній на Схемах 9-10.

Сполуки формули 1-A у випадку, якщо A є

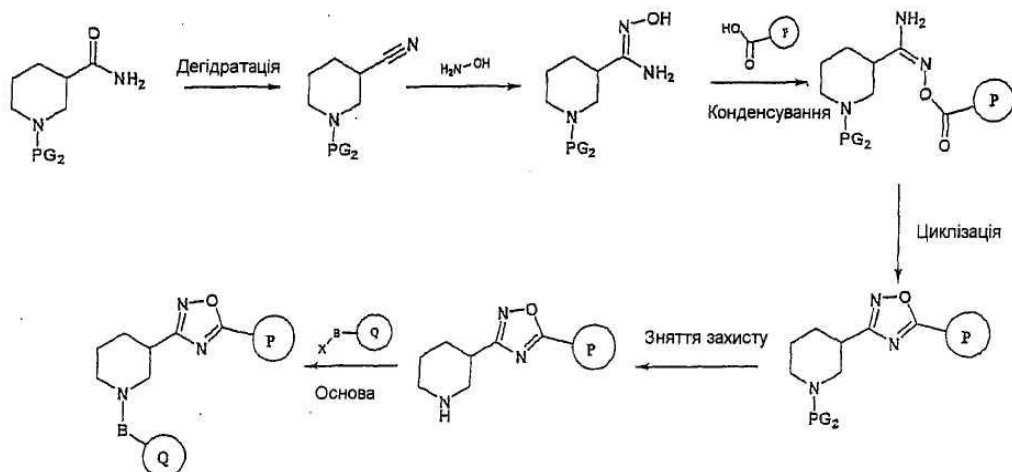
групою формули  і W є 3-заміщеним піперидиновим кільцем, можна одержати відповідно до послідовності синтезування, ілюстрованої на Схемі 16.

Де


P і Q є кожен незалежно арилом або гетероарилом як описано вище,

В представляє -C(=O)-C₀-C₂-алкіл-, -S(=O)₂-C₀-C₂-алкіл-.

Схема 16



Описане вище оксадіазольне кільце одержують методиками синтезу, відомими в галузі [A.R. Katrizky A.R. and C. W. Rees (1984) Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press]. Сполуки формули 1-A у випадку, якщо A є

групою формули  і W є 3-заміщеним піпе-

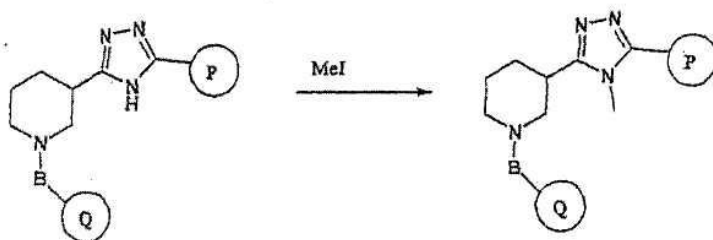
ридиновим кільцем, можна одержати відповідно до послідовності синтезування, проілюстрованої на Схемах 17-19.

Де

P і Q є кожен незалежно арилом або гетероарилом як описано вище,

В представляє -C(=O)-C₀-C₂-алкіл-, -S(=O)₂-C₀-C₂-алкіл-.

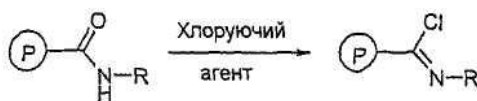
Схема 17



Алкілюванням похідних триазолу (описаних на Схемах 1 - 3) алкілюючим агентом, таким як метилйодид і подібні, в основних умовах (напр. в присутності NaH, MeONa і подібних) одержують похідну N-алкіл-тріазолу [див., наприклад,

Tarrago, Georges; Marzin, Claude; Najimi, Ouafa; Pellegrin, Valdo; J.Org.Chem.; 55; 2; 1990; 420-425]. Альтернативно, можна використати іншу послідовність реакцій для одержання похідних, описаних на Схемах 18-19.

Схема 18



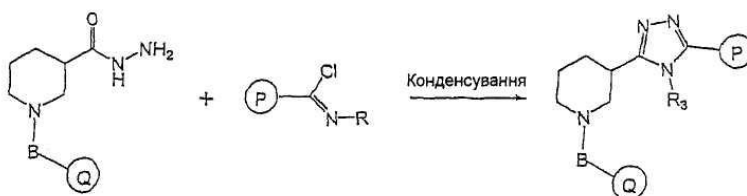
Вторинний амід (наприклад N-метил-4-фторбензамід) перетворюють в імідоїлхлорид методикою, представленою на Схемі 18. R₃ може бути, наприклад, C₁-C₆-алкілом, C₃-C₆-циклоалкілом,

C₃-C₇-циклоалкілалкілом, арилалкілом, гетероарилалкілом, арилом, гетероарилом. Звичайно, вторинний амід вступає в реакцію з хлоруючим агентом, таким як тіонілхлорид, пентахлорид фо-

сфору, оксихлорид фосфору і подібні, в придатному розчиннику (напр. дихлорметані, хлороформі, тетрагідрофурані), або також застосовуючи хлоруючий агент у значному надлишку як розчинник. Реакцію звичайно проводять залишаючи

реакційну суміш повільно нагріти від температури оточуючого середовища до температури у межах 40°C-110°C включно на час у межах від 1 години до 4 годин.

Схема 19



На Схемі 19, похідний гідрозид (описаний на Схемі 2) може взаємодіяти з імідоїлхлоридом (описаним на Схемі 18) відповідно до методики за Схемою 19. Реакцію можна каталізувати придатною основою, такою як триетиламін, діізопропілетиламін, карбонат калію, в придатному розчиннику (напр. толуолі, діоксані, тетрагідрофурані). Реакцію звичайно проводять залишаючи реакційну суміш повільно нагріти від температури оточуючого середовища до температури у межах 60°C-110°C включно на час у межах від 1

години до 8 годин [див., наприклад: Clemence, Francois; Joliveau-Maushart, Claudine; Meier, Jean; Cerede, Jean et al.; Eur. J. Med. Chem.; 20; 3; 1985; 257-266 і цитовані посилання].

Сполуки формули 1-A у випадку, якщо А є


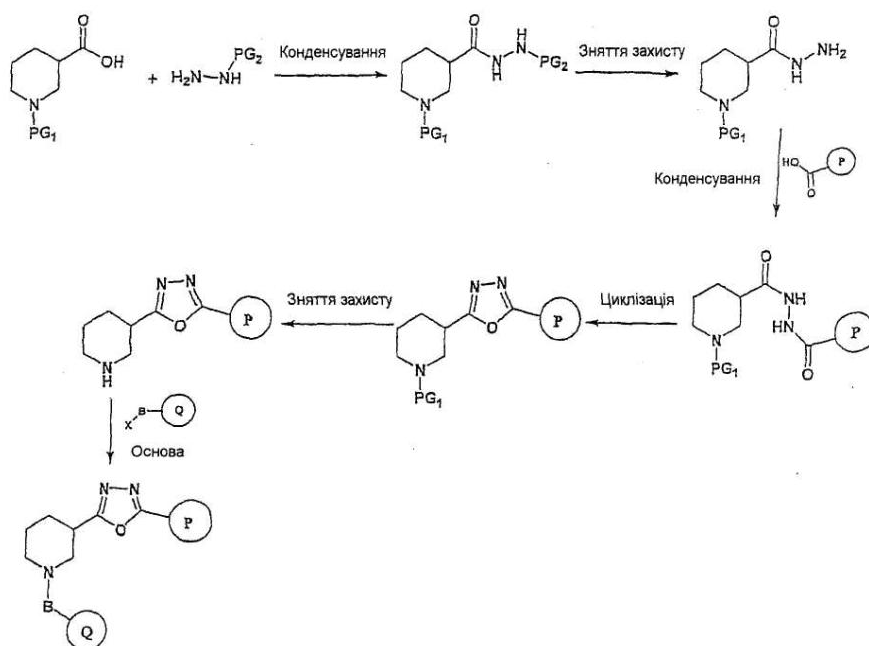
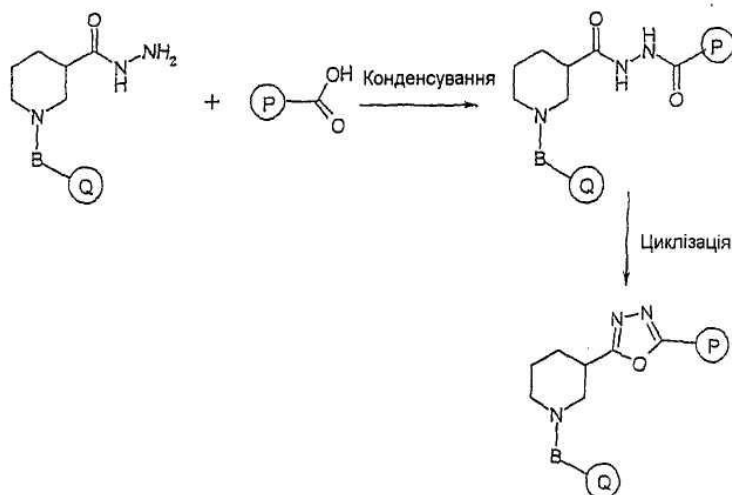
групою формули  I W є 3-заміщеним піперидиновим кільцем, можна одержати відповідно до послідовності синтезування, проілюстрованої на Схемах 20-21.

Схема 20



Описане вище оксадіазольне кільце одержують методиками синтезу, відомими в галузі [A.R. Katritzky A.R. and C.W. Rees (1984) Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press].

Альтернативно, можна застосувати іншу процедуру синтезу, описану на Схемі 21.




Похідний гідрозид (одержаний як описано на Схемі 2) може взаємодіяти з кислотою в придатних умовах конденсування. Реакцію конденсування можна каталізувати конденсуючими агентами, відомими у галузі органічного синтезу, такими як EDCI (1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід), DCC (N,N'-дициклогексилкарбодіімід), або конденсуючими агентами на полімерній підкладці, такими як карбодіімід на полімерній підкладці (PS-DCC, ex Argonaut Technologies), в присутності придатної основи, такої як триетиламін, діізопропіл-етиламін, в придатному розчиннику (напр. тетрагідрофурані, дихлорметані, N,N-диметилформаміді, діоксані). Звичайно, співкаталізатор, такий як НОВТ (1-гідрокси-бензотріазол), НОАТ (1-гідрокси-7-азабензотріазол) і подібні, також може бути присутнім у реакційній суміші. Реакцію звичайно проводять при температурі оточуючого середовища протягом часу у межах від 2 годин до 12 годин.

Стадію циклізації проводять в присутності дегідратуючого агента, такого як оксихлорид фосфору, тіонілхлорид і подібні, в придатному розчиннику (напр. ацетонітрилі, піридині), або

застосовуючи дегідратуючий агент в надлишку як розчинник. Звичайно, реакція проходить при температурі у межах 70°C-110°C протягом 2-4 годин. Альтернативно і більш переважно, стадію циклізації проводять в присутності 4-толуолсульфонілхлориду і ВЕМР на твердому носії в придатному розчиннику, такому як ТГФ, діоксан і подібні, застосовуючи конвекційний або мікрохвильовий нагрів, відповідно до процедури, описаній в літературі [див.: Brain, Christopher T., Brunton, Shirley A.; Synlett, 3,2001,382-384].

Сполуки формули 1-А у випадку, якщо А є

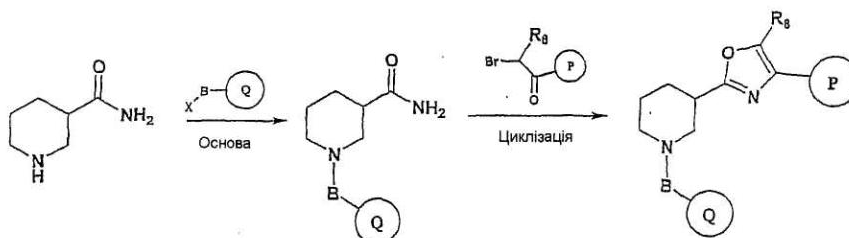
групою формули  і W є 3-заміщеним піперидиновим кільцем, можна одержати відповідно до послідовності синтезування, проілюстрованої на Схемах 28 - 29.

Де

P і Q є кожен незалежно арилом або гетероарилом як описано вище,

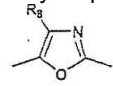
В представляє -C(=O)-C₀-C₂-алкіл-; -S(=O)₂-C₀-C₂-алкіл-.

Схема 22



Описане вище оксазольне кільце одержують методиками синтезу, відомими в галузі [A. R. Katritzky A.R. and C. W. Rees (1984) Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press].

Сполуки формули 1-А, якщо А є групою фор-

мули  і W є 3-заміщеним піперидино-

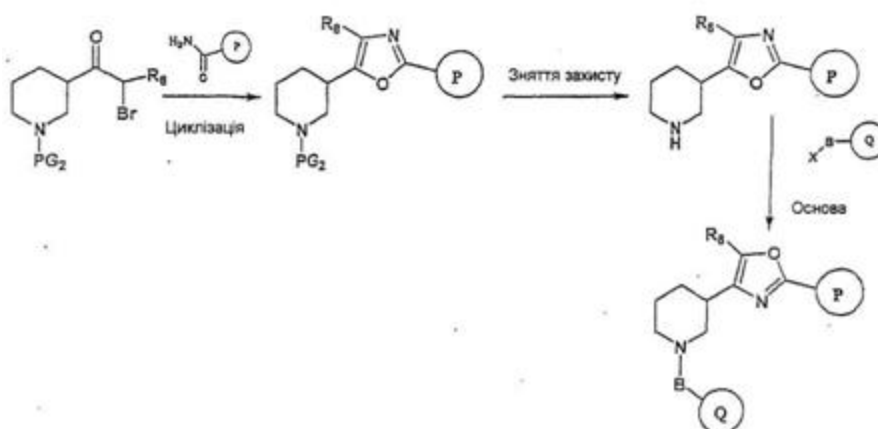
вим кільцем, можна одержати відповідно до послідовності синтезування, проілюстрованої на Схемі 23.

Де

P і Q є кожен незалежно арилом або гетероарилом як описано вище,

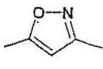
В представляє -C(=O)-C₀-C₂-алкіл-; -S(=O)₂-C₀-C₂-алкіл-.

Схема 23



Описані вище похідні прекурсору α -бромкетону одержують методиками синтезу, відомими в галузі.

Сполуки формули 1-A, якщо A є групою фор-

мули  і W є 3-заміщеним піперидиновим кільцем, можна одержати відповідно до по-

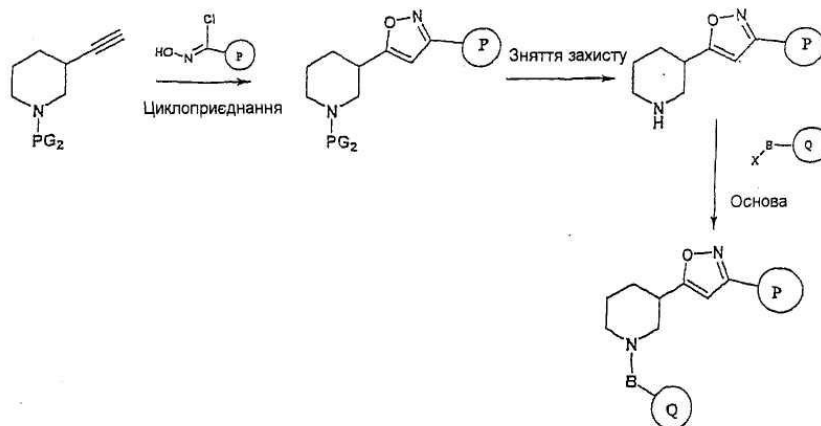
слідовності синтезування, проілюстрованої на Схемі 24.

Де

P і Q є кожен незалежно арилом або гетероарилом як описано вище,

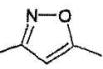
В представляє $-C(=O)-C_0-C_2$ -алкіл-, $-S(=O)_2-C_0-C_2$ -алкіл-.

Схема 24



В іншому втіленні винаходу заміщену похідну ацетилену (описану на Схемі 4) можна перетворити у похідну оксазолу шляхом реакції з імінохлоридом арил-оксиму відповідно до методик синтезу, відомих в галузі [див., наприклад Diana, Guy D.; Volkots, Deborah L.; Nitz, Theodore J.; Bailey, Thomas R.; Lonr, Melody A.; et al.; J.Med.Chem.; 37; 15; 1994; 2421-2436.]

Сполуки формули 1-A, якщо A є групою фор-

мули  і W є 3-заміщеним піперидиновим кільцем, можна одержати відповідно до послідо-

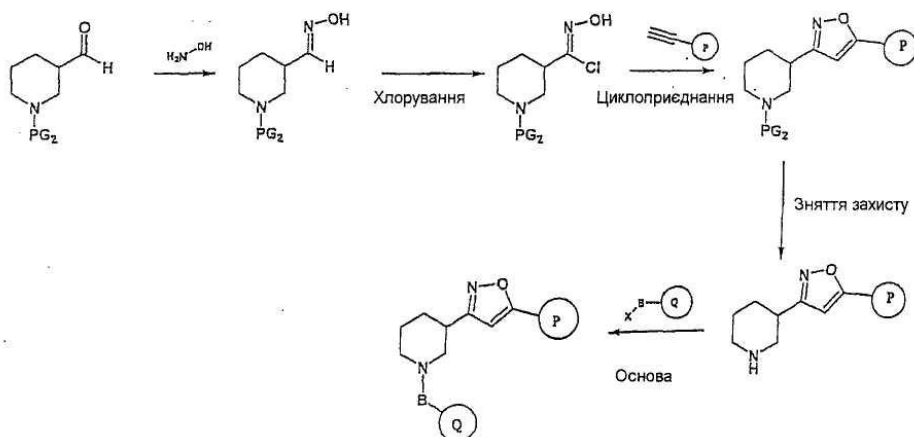
вності синтезування, проілюстрованої на Схемі 25.

Де

P і Q є кожен незалежно арилом або гетероарилом як описано вище,

В представляє $-C(=O)-C_0-C_2$ -алкіл-, $-S(=O)_2-C_0-C_2$ -алкіл-.

Схема 25



Відповідно до цього винаходу, заміщену похідну ацетилєну можна перетворити у похідну оксазолу шляхом реакції з іміно-хлоридом арил-оксиму відповідно до методик синтезу, відомих в галузі [див., наприклад, Diana, Guy D.; Volkots, Deborah L; Nitz, Theodore J.; Bailey, Thomas R.; Lonr, Melody A.; et al.; J. Med. Chem.; 37; 15; 1994; 2421-2436.]

Сполуки формули 1-A у випадку, якщо А є



групою формули і W є 3-заміщеним піперидиновим кільцем, можна одержати відповідно

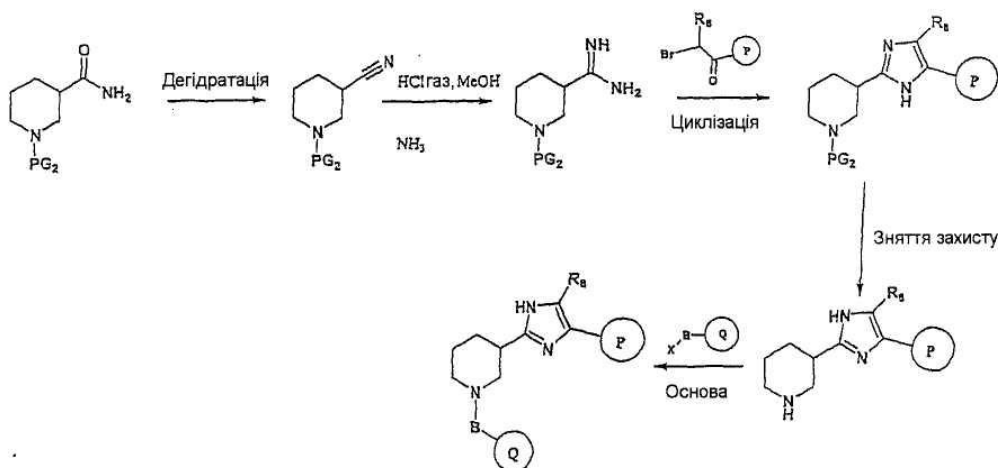
до послідовності синтезування, проілюстрованої на Схемі 26.

Де

P і Q є кожен незалежно арилом або гетеро-арилом як описано вище,

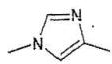
В представляє -C(=O)-C₀-C₂-алкіл-; -S(=O)₂-C₀-C₂-алкіл-.

Схема 26



Відповідно до цього винаходу, заміщену похідну амідину можна перетворити у похідну імідазолу шляхом реакції з α -бром-кетонем відповідно до методик синтезу, відомих в галузі [A.R. Katrizky A.R. and C.W. Rees (1984) Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press].

Сполуки формули 1-A у випадку, якщо А є



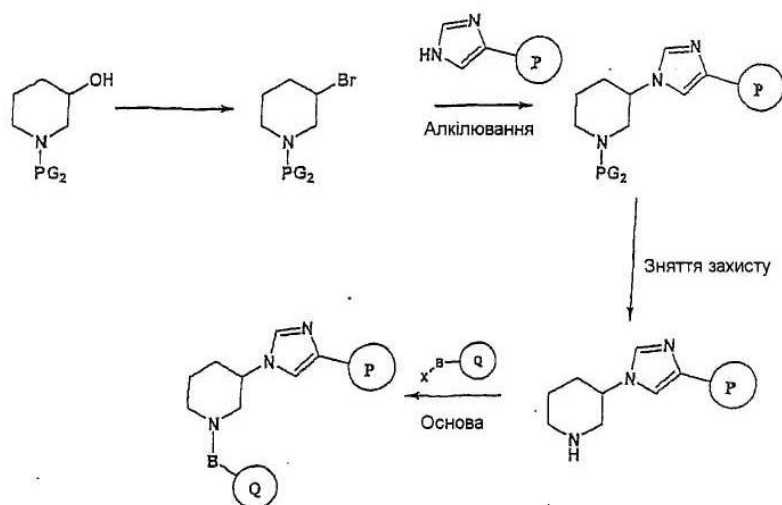
групою формули і W є 3-заміщеним піперидиновим кільцем, можна одержати відповідно до послідовності синтезування, проілюстрованої на Схемі 27.

Де

P і Q є кожен незалежно арилом або гетеро-арилом як описано вище,

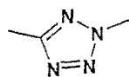
В представляє -C(=O)-C₀-C₂-алкіл-; -S(=O)₂-C₀-C₂-алкіл-.

Схема 27



Похідні прекурсору N-арил-імідазолу одержують методиками синтезу, відомими в галузі [A.R. Katrizky A.R. and C.W. Rees (1984) Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press].

Сполуки формули 1-A у випадку, якщо A є



групою формули і W є 3-заміщеним піперидиновим кільцем, можна одержати відпові-

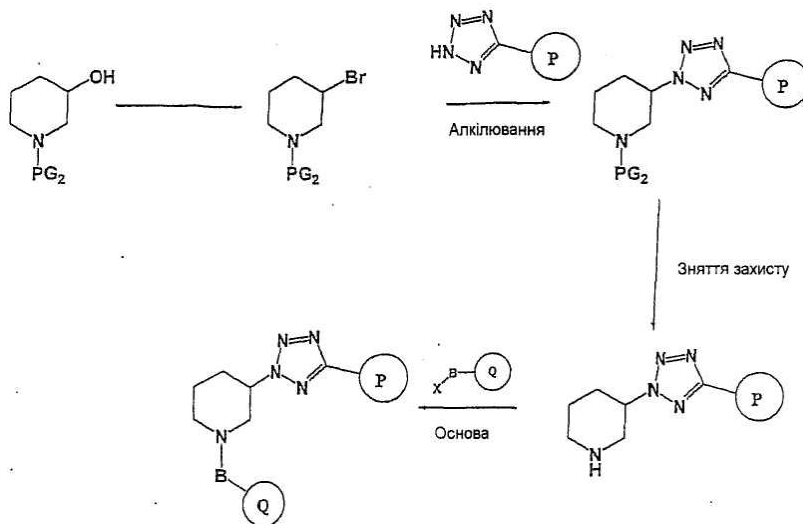
дно до послідовності синтезування, проілюстрованої на Схемах 28 - 29.

Де

P і Q є кожен незалежно арилом або гетероарилом як описано вище,

B представляє $-C(=O)-C_0-C_2$ -алкіл-, $-S(=O)_2-C_0-C_2$ -алкіл-.

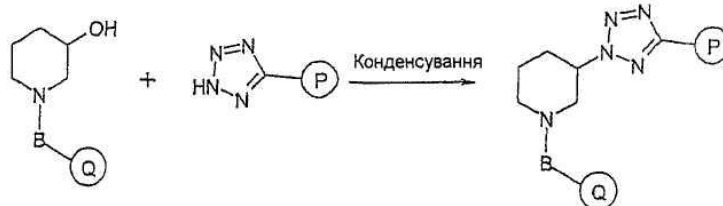
Схема 28



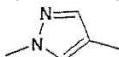
Похідні прекурсору арил-тетразолу одержують методиками синтезу, відомими в галузі [A.R. Katrizky A.R. and C.W. Rees (1984) Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press].

Альтернативно, ці похідні можна синтезувати відповідно до послідовності синтезування, представленої на Схемі 29

Схема 29



Арилтетразол, одержаний методиками синтезу, відомими в галузі, можна алкювати похідною 3-гідроксипіперидину в умовах конденсування Мітсунобу, як описано в літературі [див., наприклад: *Synthetic Commun.*; 26; 14; 1996; 2687-2694].

Сполуки формули 1-A у випадку, якщо А є групою формули  і W є 3-заміщеним

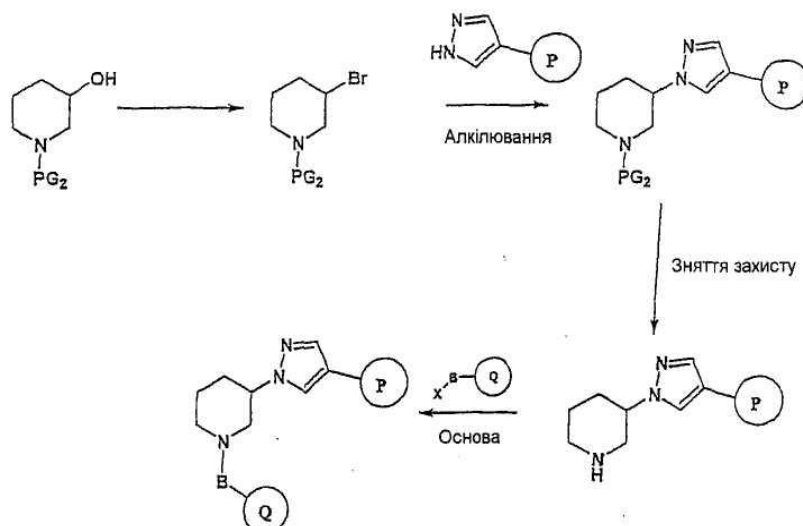
піперидиновим кільцем, можна одержати відповідно до послідовності синтезування, ілюстрованій на Схемі 30.

Де


P і Q є кожен незалежно арилом або гетероарилом як описано вище,

В представляє -C(=O)-C₀-C₂-алкіл-, -S(=O)₂-C₀-C₂-алкіл-.

Схема 30



Похідні прекурсору арилпіразолу одержують методиками синтезу, відомими в галузі [A.R. Katritzky A.R. and C.W. Rees (1984) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press].

Сполуки формули 1-A у випадку, якщо А є групою формули  W є 3-заміщеним піперидиновим кільцем, можна одержати відповідно

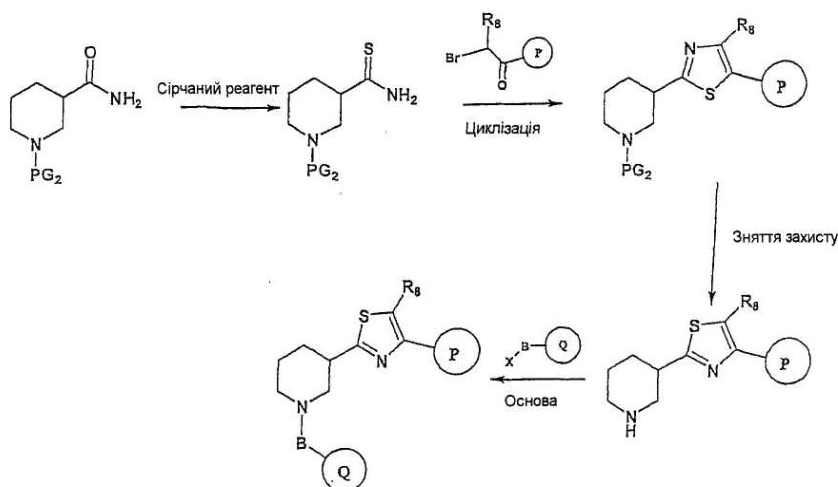
до послідовності синтезування, проілюстрованої на Схемі 31.

Де

P і Q є кожен незалежно арилом або гетероарилом як описано вище,

В представляє -C(=O)-C₀-C₂-алкіл-, -S(=O)₂-C₀-C₂-алкіл-.

Схема 31



Сполуки формули 1-A у випадку, якщо А є групою формули W є 3-заміщеним піперидиновим кільцем, можна одержати відповідно до послідовності синтезування, проілюстрованої на Схемі 32.

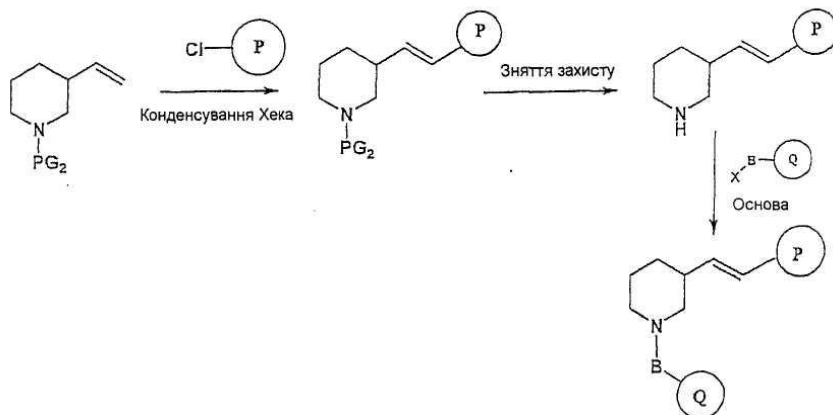
Де

P і Q є кожен незалежно арилом або гетероарилом як описано вище,

В представляє -C(=O)-C₀-C₂-алкіл-, -S(=O)₂-C₀-C₂-алкіл-.

Схема 32 ілюструє одержання дизаміщених похідних етилену шляхом реакції захищеного вінілпіперидину з заміщеним Р, наприклад 1-фтор-4-йод-бенzenом. Таким чином, на Схемі 5, Х включає галоїди, такі як Cl, Br, I, або трифторметансульфоніл і паратолуолсульфоніл. Такий загальний шлях синтезу був описаний в Artzhur D: Brosius and al.; JACS. 1999, 121, 700-709.

Схема 32



Ця каталізована паладієм С-С реакція конденсації вимагає такого каталізатора як PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(PPh₃)₄, Pd(OAc)₂, або Pd на вугіллі в придатному розчиннику, такому як ДМФА, ацетонітрил або бензен. Звичайно, співкаталізатор, такий як йодид міді (I) і основа (напр., триетиламін, діізопропіламін, ацетат калію і т.д.) також буде присутнім в реакційній суміші. Реакцію конденсації звичайно проводять залишаючи реакційну суміш повільно нагрітись від, приблизно, 0° до температури оточуючого середовища, або нагріваючи до будь-якої температури у межах 30°C-150°C. Реакційну суміш потім підтримують при придатній температурі протягом часу у межах від 1 до 24 годин, причому звичайно достатньо приблизно 12 годин. Захисні групи PG₂ видаляють стандартними способами.

Похідну прекурсору захищеного вінілпіперидину одержують методиками синтезу, відомими в галузі [див., наприклад Artzhur D: Brosius and al; JACS. 1999, 121, 700-709].

Сполуки формули 1-A у випадку, якщо А є



групою формули і W є 3-заміщеним піперидиновим кільцем, можна одержати відповідно до послідовності синтезування, ілюстрованої на Схемі 33.

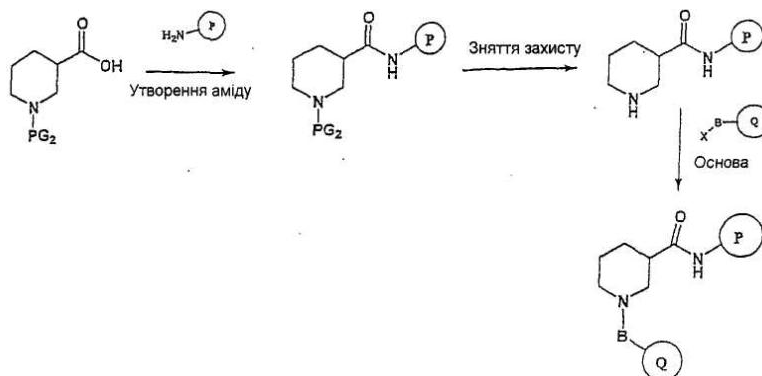
Де

P і Q є кожен незалежно арилом або гетероарилом як описано вище,


В представляє -C(=O)-C₀-C₂-алкіл-, -S(=O)₂-C₀-C₂-алкіл-.

На Схемі 33, PG₂ є амінозахисною групою, такою як трет-бутоксикарбоніл, бензилоксикар-

боніл, етоксикарбоніл, бензил і подібні, В має визначене вище значення, Х є галогеном. Утворення амідів можна каталізувати конденсуючими агентами, відомими у галузі органічного синтезу, такими як EDCI (1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід), DCC (N,N'-дициклогексилкарбодіімід), в придатному розчиннику (напр. тетрагідрофурані, дихлорметані, N,N-диметилформаміді, діоксані). Звичайно, співкаталізатор, такий як HOBT (гідроксибензотріазол), також буде присутнім в реакційній суміші. Реакцію звичайно проводять або при кімнатній темпе-



Сполуки формули I-A у випадку, якщо А є

групою формули  і W є 3-заміщеним піперидиновим кільцем, можна одержати відповідно до послідовності синтезування, ілюстрованої на Схемі 34.

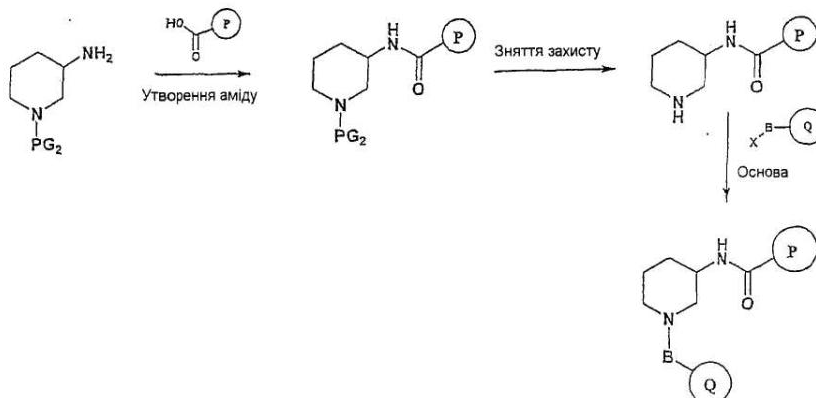
ратурі, або при температурі у межах 40°C-80°C включно, протягом часу у межах від 4 годин до 48 годин. Захисні групи PG₂ видаляють відомими методиками. Заключну стадію, вказану на Схемі 33, можна каталізувати основою, такою як триетиламін, діізопропіламін, піридин, в придатному розчиннику (напр. тетрагідрофурані, дихлорметані). Реакцію звичайно проводять залишаючи реакційну суміш повільно нагрітись від 0°C до температури оточуючого середовища на час у межах від 2 до 12 годин.

Де

Р і Q є кожен незалежно арилом або гетероарилом як описано вище,

В представляє -C(=O)-C₀-C₂-алкіл-, -S(=O)₂-C₀-C₂-алкіл-.

Схема 34



Сполуки формули I, які є основними за природою, можуть утворювати велику кількість різних фармацевтично прийнятних солей з різними неорганічними і органічними кислотами. Ці солі легко одержати шляхом обробки основних сполук в основному еквівалентною кількістю вибраної мінеральної або органічної кислоти в придатному органічному розчиннику, такому як метанол, етанол, або ізопропанол [див., P. Heinrich Stahl, Camille G: Wemuth, Handbook of Pharmaceuticals Salts, Properties, Selection and Use, Wiley, 2002].

Наступні приклади, що не обмежують об'єм винаходу, призначені для його ілюстрування. Фізичні показники, наведені для наведених у прикладах сполук, відповідають заданій структурі цих сполук.

Приклади

Якщо не вказано інше, всі вихідні матеріали одержували у комерційних постачальників і використовували без подальшого очищення.

Зокрема, в прикладах і в описі можуть використовуватись такі скорочення:

г (грами)	ЧУ (час утримання)
мг (міліграми)	MeOH (метанол)
мл (мілілітри)	MeOH (метанол)
мкл (мікролітри)	Hz (Герц)
М (молярний)	РХМС (рідинна хроматографія з мас-спектром)
МГц (мегагерц)	ВЕРХ (високоєфективна рідинна хроматографія)
ммоль (мілімолі)	ЯМР (ядерно-магнітний резонанс)
хв. (хвилини)	¹ H (протон)
AcOEt (етилацетат)	Na ₂ SO ₄ (сульфат натрію)
K ₂ CO ₃ (карбонат калію)	MgSO ₄ (сульфат магнію)
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (дихлорид Bis(трифенілфосфін)паладію (II))	
CDCl ₃ (дейтеризований хлороформ)	НОВТ (1-гідроксибензотріазол)
EDCI.HCl (1-3(Диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід, гідрохлорид)	КТ (кімнатна температура)
EtOH (етиловий спирт)	NaOH (гідроксид натрію)
% (відсотки)	год. (година)
ДХМ (дихлорметан)	HCl (соляна кислота)
ДІЕА (діізопропілетиламін)	n-BuLi (н-бутиллітій)
т.п. (температура кипіння)	ТГФ (тетрагідрофуран)

Всі посилання на насичений розчин солі передбачають насичений водний розчин NaCl. Якщо не вказано інше, всі показники температури вказані в °C (за шкалою Цельсія). Всі реакції проходять не при інертній атмосфері при кімнатній температурі, якщо не вказано інше.

Спектри ¹H ЯМР фіксували на пристрої Bruker 500МГц або на Bruker 300МГц. Хімічні зсуви виражали в мільйонних частках (м.ч., δ одиниць). Константи конденсації виражені в герцах (ГцН). Розщеплення сигналів описується через мультиплети, вказані як с (синглет), д (дуплет), т (триплет), кв (квартет), квінт, (квінтет), м (мультиплет).

РХМС фіксували за наступних умов:

Спосіб А) Система Waters 1525u Micromass ZQ. Колонка 2,1*50мм з нержавіючої сталі, завантажена 2,5мм XTerra RP C-18; швидкість потоку 0,25мл/хв.; рухома фаза: А фаза = вода/ацетонітрил 95/5+0,1% ТФО, В фаза = вода/ацетонітрил 5/95+0,1% ТФО. 0-1,5хв. (А: 98% В: 2%), 1,5-8,0хв. (А: 0%, В: 100%), 8,0-11,0хв. (А: 0% В: 100%), 11,0-11,1хв. (А: 98%, В: 2%); детектор УФ діодна матриця: 200-400нм; об'єм впорскування: 5мкл.

Спосіб В) Waters 2795 Alliance HT Micromass ZQ. Колонка 4,6*75мм з нержавіючої сталі, завантажена 3,5мм Symmetry RP C-18; швидкість потоку 1,0мл/хв.; рухома фаза: А фаза = вода/ацетонітрил 95/5+0,05 ТФО, В фаза = вода/ацетонітрил 5/95+0,05 ТФО. 0-1,0хв. (А: 95%, В: 5%), 1,0-11,0хв. (А: 0%, В: 100%), 11,0-12,0хв. (А: 0%, В: 100%), 12,0-12,1хв. (А: 95%, В: 5%); детектор УФ діодна матриця: 200-400нм; об'єм впорскування: 5мкл.

Спосіб С) Система Waters Micromass ZQ 2996. Колонка 3,0*50мм з нержавіючої сталі, завантажена 5мм XTerra RP C-18; швидкість потоку 1мл/хв.; рухома фаза: А фаза = 0,1% мурашина кислота у воді, В фаза = 0,07% мурашина кислота в ацетонітрилі 0-0,5хв. (А: 95%, В: 5%), 0,5-6,0хв. (А: 0%, В: 100%), 6,0-6,5хв. (А: 95%, В:

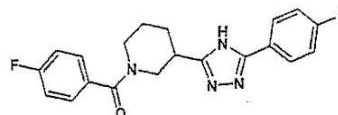
5%), 6,5-7хв. (А: 95%, В: 5%); детектор УФ діодна матриця: 200-400нм; об'єм впорскування: 3мкл.

Всі мас-спектри знімали способами іонізації електророзпилення (ESP).

Більшість реакцій визначали тонкошаровою хроматографією на 0,25мм силікагелевих планшетах Macherey-Nagel (60F-2254), візуалізували використовуючи УФ світло. Флеш-колонкову хроматографію здійснювали на силікагелі (220-440 меш, Fluka). Температуру плавлення визначала на пристрої Buchi B-540.

Приклад 1

(4-Фтор-феніл)-{3-[5-(4-фтор-феніл)-4Н-[1,2,4]тріазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанон



1(А)

1-(4-Фтор-бензоїл)-піперидин-3-карбонової кислоти етиловий естер

До суміші етилнікеотату (2г, 12,72 ммоль) в ТГФ (25мл, 0,5М) додавали ДІЕА (4,79мл, 27,99ммоль). Реакційну суміш охолоджували до 0°C і повільно додавали 4-фтор-бензоїлхлорид (2,5г-15,76 ммоль). Реакційну суміш залишали нагрітись до КТ і перемішували 24год. Розчин концентрували і додавали ДХМ з наступним додаванням HCl 1N. Водну фазу відділяли і органічну фазу екстрагували двічі HCl 1N і двічі водою, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували з одержанням 1,15г (33%) 1-(4-фтор-бензоїл)-піперидин-3-карбонової кислоти етилового естеру у вигляді безбарвного масла, яке можна застосовувати без подальшого очищення.

1(В)

1-(4-Фтор-бензоїл)-піперидин-3-карбонова кислота

1-(4-Фтор-бензоїл)-піперидин-3-карбонової кислоти етиловий естер (1,15г, 4,42 ммоль) додавали в суміш EtOH/NaOH 3N : 1/1 (8мл) і одержаний гетерогенний розчин перемішували при КТ 1год. HCl, що димить, додавали до суміші до досягнення рівня pH=1. В розчин заливали ДХМ.

Органічний шар відділяли і водну фазу екстрагували двічі ДХМ. Об'єднану органічну фазу промивали двічі водою. Розчин сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували з одержанням 1,13г (100%) 1-(4-фтор-бензоїл)-піперидин-3-карбонової кислоти у вигляді оранжевого масла, яке можна застосовувати без подальшого очищення.

1 (C) N'-[1-(4-Фтор-бензоїл)-піперидин-3-карбоніл]-гідазинкарбонової кислоти трет-бутиловий естер

До розчину 1-(4-Фтор-бензоїл)-піперидин-3-карбонової кислоти (1,13г, 4,50 ммоль) в ДХМ (6,5мл) послідовно додавали гідазинкарбонової кислоти трет-бутиловий естер (0,59г, 4,50 ммоль), НОВТ (0,69г, 4,50г) і $\text{EDCl} \cdot \text{HCl}$ (1,29г, 6,758 ммоль). Суміш перемішували при КТ 72год. Розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок розводили із додаванням ДХМ. Органічний шар промивали двічі водою, двічі HCl 1N і двічі водою. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і випарювали з одержанням 1,19г (73%) N'-[1-(4-фтор-бензоїл)-піперидин-3-карбоніл]-гідазинкарбонової кислоти трет-бутилового естеру у вигляді безбарвної напівтвердої речовини.

1(D) 1-(4-Фтор-бензоїл)-піперидин-3-карбонової кислоти гідазид

N'-[1-(4-Фтор-бензоїл)-піперидин-3-карбоніл]-гідазинкарбонової кислоти трет-бутиловий естер розчиняли в 8мл 4N HCl (розчин в діоксані). Одержану реакційну суміш перемішували при КТ 1год. і концентрували з одержанням 0,88г (100%) 1-(4-фтор-бензоїл)-піперидин-3-карбонової кислоти гідазиду гідрохлориду у вигляді білої твердої речовини.

1 (E) (4-Фтор-феніл)-[3-[5-(4-фтор-феніл)-4Н-[1,2,4]тріазол-3-іл]-піперидин-1-іл]-метанон

Розчин 4-фторбензонітрилу (0,48г, 4,02 ммоль) в метанолі (3мл) оброблювали натрієм (77мг, 35 ммоль) і перемішували при температурі оточуючого середовища 1год. Після цього суміш додавали до розчину 1-(4-Фтор-бензоїл)-піперидин-3-карбонової кислоти гідазиду (0,89г, 3,35 ммоль) в метанолі (2мл), і одержаний розчин кип'ятили із зворотним холодильником 72год.

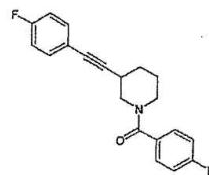
Суміш концентрували, розчиняли в воді і нейтралізовували HCl 1N. Водну фазу екстрагували ДХМ і органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Очищенням SPE з оберненою фазою (вода/ ACN 45/55) одержували 87мг (7%) (4-фтор-феніл)-[3-[5-(4-фтор-феніл)-4Н-[1,2,4]тріазол-3-іл]-піперидин-1-іл]-метанону у вигляді білої твердої речовини.

$R_f = 0,16$ (ДХМ/MeOH: 98/2); R_{XMC} (ЧУ): 3,66хв. (Спосіб C); MC (ES+) одержали m/z 369,2 т.п. = 95°C;

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (м.ч.): 8,50 (с, NH), 8,05 (м, 2H), 7,52 (м, 2H), 7,15-7,03 (м, 4H), 3,65-3,30 (м, 4H), 2,45 (м, H), 1,85-1,52 (м, 4H).

Приклад 2

(4-Фтор-феніл)-[3-(4-фтор-фенілетиніл)-піперидин-1-іл]-метанон



2(A) 3-(2,2-Дибром-вініл)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

До суміші CBr_4 (1,63г, 4,92 ммоль) і PPh_3 (1,29г, 4,92 ммоль) в ДХМ (25мл) додавали 1г (4,69 ммоль) 3-форміл-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (наявний у продажі) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при КТ 24год. і розчинник видаляли. Неочищений продукт очищували флеш-хроматографією (циклогексан/ AcOEt 90/10) з одержанням 0,15г (9%) 3-(2,2-дибром-вініл)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру у вигляді безбарвного масла.

2(B) 3-етилніл-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

До розчину 3-(2,2-дибром-вініл)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (0,15г, 0,42 ммоль) в ТГФ (1мл) додавали при -78°C, 0,5мл $n\text{-BuLi}$ 2,5M в гексані (1,23 ммоль). Через 1год. при -78°C, реакційну суміш гасили 1мл води і водну фазу екстрагували AcOEt . Об'єднану органічну фазу сушили над K_2CO_3 , фільтрували і випарювали з одержанням 80мг (93%) 3-етилніл-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру у вигляді білої твердої речовини.

2(C) 3-(4-Фтор-фенілетиніл)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

До суспензії Si I (4 мг, 0,02 ммоль) в Et_3N (1 мл) додавали 3-етилніл-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (80мг, 0,38 ммоль) з наступним додаванням $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (13 мг, 0,02 ммоль) і 1-йод-4-фтор-бензену (85 мг, 0,38 ммоль). Суміш перемішували 1 год. при КТ, потім нагрівали до 60°C 12 год. Et_3N видаляли випарюванням. Продукт очищували флеш-хроматографією (ДХМ 100%) з одержанням 0,1 г (89%) 3-(4-фтор-фенілетиніл)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру у вигляді жовтого масла.

2(D) 3-(4-Фтор-фенілетиніл)-піперидин

N'-[3-(4-Фтор-фенілетиніл)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (80,1 мг, 0,34 ммоль) розчиняли в 0,2 мл 4N HCl (розчин в діоксані). Одержану реакційну суміш перемішували при КТ 1 год. і концентрували з одержанням 0,14 г (100%) 3-(4-фтор-фенілетиніл)-піперидину гідрохлориду у вигляді коричневої твердої речовини.

2(E) (4-Фтор-феніл)-[3-(4-фтор-фенілетиніл)-піперидин-1-іл]-метанон

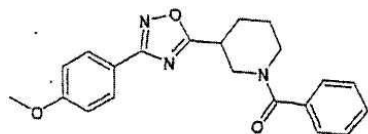
До суміші 3-(4-фтор-фенілетиніл)-піперидину гідрохлориду (0,14 г, 0,58 ммоль) в ТГФ (2,3 мл, 0,5M) додавали ДІЕА (0,5 мл, 2,92 ммоль). Реакційну суміш охолоджували до 0°C і 4-фтор-бензоїлхлорид (0,139 г - 0,87 ммоль) повільно додавали. Реакційну суміш залишали нагрітись до КТ і перемішували 24 год. Розчин концентрували і додавали ДХМ з наступним додаванням

HCl 1N. Водну фазу відділяли і органічну фазу екстрагували двічі HCl 1N і двічі водою, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищували флеш-хроматографією (ДХМ/MeOH: 98/2) з одержанням 0,86 мг (45%) (4-фтор-феніл)-[3-(4-фтор-фенілетиніл)-піперидин-1-іл]-метанону у вигляді коричневого масла. $R_f = 0,39$ (ДХМ/MeOH: 98/2); РХМС (ЧУ): 4,14 хв. (Спосіб С); МС (ES+) одержували m/z 326,2;

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (м.ч.): 8,10 (д, 2H), 7,60 (д, 2H), 7,15 (д, 2H), 6,94 (д, 2H), 3,47-3,30 (м, 4H), 2,54 (м, H), 1,63-1,50 (м, 4H).

Приклад 3

{3-[3-(4-Метокси-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-феніл-метанон



3 (A) N-гідрокси-4-метокси-бензамідин

До суміші 4-метокси-бензонітрилу (1,7 г, 8 ммоль) і DIEA (4,11 мл, 24 ммоль) в EtOH (12,5 мл) додавали 1,7 г гідроксиламіну гідрохлориду (24 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 70°C 48 год. Половину розчинника видаляли при зниженому тиску. Суміш заливали в ДХМ (100 мл) і воду (30 мл). 2,5 мл NaOH 1N додавали до досягнення рівня pH = 9-10. Органічний шар відділяли і водну фазу екстрагували ДХМ. Органічні шари об'єднували, промивали водою, сушили над MgSO_4 , фільтрували і випарювали при зниженому тиску з одержанням 1,3 г (98%) N-гідрокси-4-метокси-бензамідину у вигляді безбарвного масла, яке можна застосовувати без подальшого очищення.

3(B) 3-[3-(4-Метокси-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

Суміш N-гідрокси-4-метокси-бензамідину (0,20 г, 1,50 ммоль), 1-Вос-піперидин-3-карбонової кислоти (0,34 г, 1,50 ммоль), НОВТ (0,23г, 1,50 ммоль) і EDCI.HCl (0,43 г, 2,25 ммоль) в діоксані (2,5 мл) перемішували при КТ 7 год. Після цього суміш нагрівали при 80°C протягом ночі на пристрої, що обертається, від Radley. Суміш концентрували. Органічний шар промивали водою, NaOH 1N і водою. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і випарювали. Неочищений продукт очищували флеш-хроматографією (ДХМ/MeOH: 99/1) з одержанням 0,39 мг (72%) 3-[3-(4-метокси-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру у вигляді білої твердої речовини.

3(C) 3-[3-(4-Метокси-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин

3-[3-(4-Метокси-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (0,39 г, 1,08 ммоль) розчиняли в 2 мл 4N HCl (розчин в діоксані). Одержану реакційну суміш перемішували при КТ 1 год. і концентрували з одержанням 0,320 г (100%) 3-[3-(4-метокси-

феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлориду у вигляді коричневої твердої речовини.

3 (D) {3-[3-(4-Метокси-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-феніл-метанон

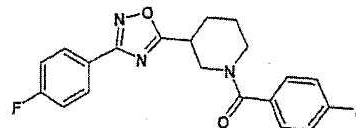
До суміші 3-[3-(4-метокси-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлориду (0,320 г, 1,08 ммоль) в ТГФ (2,3 мл, 0,5M) додавали піридин (0,3 мл, 3,78 ммоль). Реакційну суміш охолоджували до 0°C і повільно додавали 4-фтор-бензоїлхлорид (0,172 г - 0,87 ммоль). Реакційну суміш залишали нагрітись до КТ і перемішували 24 год. Розчин концентрували і додавали ДХМ з наступним додаванням HCl 1N. Водну фазу відділяли і органічну фазу екстрагували двічі HCl 1N і двічі водою, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищували флеш-хроматографією (ДХМ/MeOH: 99/1) з одержанням 0,26 мг (66%) {3-[3-(4-метокси-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-феніл-метанону у вигляді білого порошку.

$R_f = 0,40$ (ДХМ/MeOH: 99/2); РХМС (ЧУ): 4,35 хв. (Спосіб С); т.п. = 121°C; МС (ES+) одержували m/z 364,5;

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (м.ч.): 7,95 (д, 2H), 7,51 (м, H), 7,44-7,37 (м, 4H), 6,83 (д, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,63-3,34 (м, 4H), 2,48 (м, H), 1,90-1,50 (м, 4H).

Приклад 4

(4-Фтор-феніл)-{3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон



4(A) 3-[3-(4-Фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 3, використовуючи 4-фтор-N-гідрокси-бензамідин (наявний у продажі) і 1-Вос-піперидин-3-карбонову кислоту (вихід: 60%)

4(B) 3-[3-(4-Фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин

Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 3 (C) (вихід: 100%).

4(C) (4-Фтор-феніл)-{3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон

Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 3(D), використовуючи 4-фтор-бензоїлхлорид як переважний ацилхлорид.

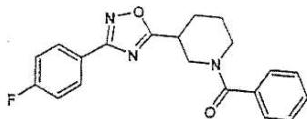
Вихід: 22%; т.п. = 118,5-121,5°C (білий порошок); $R_f = 0,30$ (ДХМ/MeOH: 98/2); РХМС (ЧУ): 4,87 хв. (Спосіб С); МС (ES+) одержували m/z 370,1;

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (м.ч.): 8,10 (д, 2H), 7,51 (м, 2H), 7,15-7,0,3 (м, 4H), 3,63-3,34 (м, 4H), 2,48 (м, H), 1,90-1,50 (м, 4H).

Аналіз розрахований для: $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$: C, 65,03; H, 4,64; N, 11,38; F, 10,29. Знайдено: C, 64,89; H, 4,75; N, 11,26; F, 10,36.

Приклад 5

{3-[3-(4-Фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-феніл-метанон



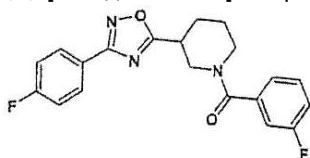
Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 3 (D), використовуючи 4-фтор-бензоїлхлорид як переважний ацилхлорид і 3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидингідрохлорид (вже одержаний в вище-описаному Прикладі 4 (B)). Вихід: 30% (білий порошок); т.п. = 82-83°C; Rf = 0,25 (ДХМ/МеОН: 98/2);

PXMC (ЧУ): 4,70 хв. (Спосіб C); MC (ES+) одержували m/z 352,3.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (м.ч.): 8,10 (д, 2H), 7,51 (м, 3H), 7,15-7,0,3 (м, 4H), 3,63-3,34 (м, 4H), 2,48 (м, H), 1,90-1,50 (м, 4H).

Приклад 6

(3-Фтор-феніл)-[3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон



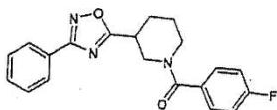
Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 3(D), використовуючи 3-фтор-бензоїлхлорид як переважний ацилхлорид і 3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлорид (одержаний як описано в Прикладі 4 (B)).

Вихід: 42% ; т.п. = 139-140°C (бежевий порошок); Rf = 0,32 (ДХМ/МеОН: 98/2); PXMC (ЧУ): 4,87 хв. (Спосіб C); MC (ES+) одержували m/z 370,1;

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (м.ч.): 8,05 (д, 2H), 7,40-7,50 (м, 3H), 7,22-7,00 (м, 3H), 3,65-3,32 (м, 4H), 2,53 (м, H), 1,86-1,45 (м, 4H).

Приклад 7

(4-Фтор-феніл)-[3-(3-феніл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанон



7(A) 3-(3-Феніл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 3(B), використовуючи N-гідрокси-бензамідин (наявний у продажі) і 1-Вос-піперидин-3-карбонову кислоту (вихід: 58%).

7(B) 3-(3-Феніл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин

Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 3(C) (вихід: 94%).

7(C) (4-Фтор-феніл)-[3-(3-феніл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанон

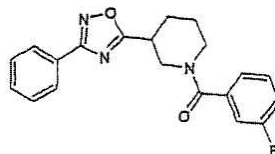
Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 3 (D), використовуючи 4-фтор-бензоїлхлорид як переважний ацилхлорид. Вихід: 35%; т.п. = 78-79°C (білий порошок); Rf =

0,24 (ДХМ/МеОН: 98/2); PXMC (ЧУ): 4,75 хв. (Спосіб C); MC (ES+) одержували m/z 352,3.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (м.ч.): 8,10 (д, 2H), 7,48-7,32 (м, 4H), 7,22-7,15 (м, 3H), 3,65-3,32 (м, 4H), 2,53 (м, H), 1,86-1,45 (м, 4H).

Приклад 8

(3-Фтор-феніл)-[3-(3-феніл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанон

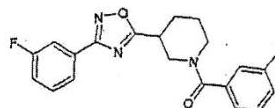


Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 3 (D), використовуючи 3-фтор-бензоїлхлорид як переважний ацилхлорид і 3-(3-феніл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидину гідрохлорид (вже одержаний в вищеописаному Прикладі 7). Вихід: 53% (жовте масло); Rf = 0,25 (ДХМ/МеОН: 98/2); PXMC (ЧУ): 4 77 хв. (Спосіб C); MC (ES+) одержували m/z 352,3.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (м.ч.): 8,00-7,72 (м, 2H), 7,48-7,40 (м, 3H), 7,32-7,22 (м, 4H), 3,65-3,32 (м, 4H), 2,53 (м, H), 1,86-1,45 (м, 4H).

Приклад 9

(3-Фтор-феніл)-[3-[3-(3-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон



9 (A) N-гідрокси-3-фтор-бензамідин

До суміші 3-фтор-бензонітрилу (1,21 г, 10 ммоль) і DIEA (5,20 мл, 30 ммоль) в EtOH (20 мл) додавали 2,08 г гідроксиламіну гідрохлориду (30 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 70°C 48 год. Половину розчинника видаляли при зниженому тиску. Суміш заливали в ДХМ (100 мл) і воду (30 мл). 2,5 мл NaOH 1N додавали до досягнення рівня pH = 9-10. Органічний шар відділяли і водну фазу екстрагували ДХМ. Органічні шари об'єднували, промивали водою, сушили над MgSO₄, фільтрували і випарювали при зниженому тиску з одержанням 1,48 г (96%) N-гідрокси-3-фтор-бензамідину у вигляді білої твердої речовини, яку можна застосовувати без подальшого очищення.

9(B) 3-[3-(3-Фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 3 (B), використовуючи N-гідрокси-3-фтор-бензамідин і 1-Вос-піперидин-3-карбонову кислоту (вихід: 78%).

9(C) 3-[3-(3-Фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин

Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 3 (C) (вихід: 96%).

9(D) (3-Фтор-феніл)-[3-[3-(3-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон

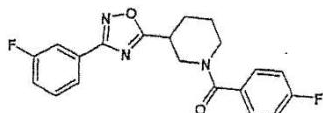
Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі-3 (D), використовуючи 3-фтор-бензоїлхлорид як переважний ацилхлорид (вихід: 54%).

Вихід: 53% (жовте масло); $R_f = 0,31$ (ДХМ/MeOH: 98/2); РХМС (ЧУ): 4,88 хв. (Спосіб С); МС (ES+) одержували m/z : 370,3;

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (м.ч.): 7,96-7,72 (м, 2H), 7,66 (м, 1H), 7,42-7,30 (м, 2H), 7,30-7,25 (м, 2H), 7,00 (м, 1H), 3,65-3,32 (м, 4H), 2,53 (м, 1H), 1,86-1,45 (м, 4H).

Приклад 10

(4-Фтор-феніл)-{3-[3-(3-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон

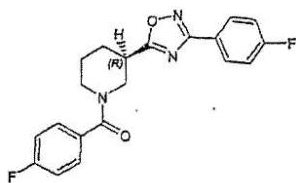


Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 3 (D), використовуючи 4-фтор-бензоїлхлорид як переважний ацилхлорид і 3-[3-(3-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлорид (вже одержаний у вищеописаному Прикладі 9). Вихід: 50% (жовте масло); т.п. = 86 - 89°C (бежевий порошок); $R_f = 0,28$ (ДХМ/MeOH: 98/2); РХМС (ЧУ): 4,88 хв. (Спосіб С); МС (ES+) одержували m/z : 370,3;

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (м.ч.): 8,05-7,90 (м, 2H), 7,30-7,23 (м, 2H), 7,25-7,15 (м, 3H), 7,00 (м, 1H), 3,65-3,32 (м, 4H), 2,53 (м, 1H), 1,86-1,45 (м, 4H).

Приклад 11

R-(4-Фтор-феніл)-{3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон



11 (A) R-3-[3-(4-Фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 3 (B), використовуючи 4-фтор-N-гідрокси-бензамідин (наявний у продажі) і R-1-Вос-піперидин-3-карбонову кислоту (вихід: 79%)

11 (B) R-3-[3-(4-Фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин

Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 3 (C) (вихід: 68%).

11 (C) R-(4-Фтор-феніл)-{3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон

Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 3 (D), використовуючи 4-фтор-бензоїлхлорид як переважний ацилхлорид.

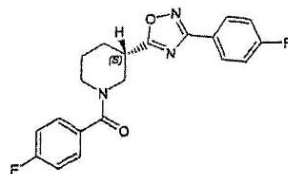
Вихід: 28%; т.п. = 98°C (білий порошок); $R_f = 0,30$ (ДХМ/MeOH: 98/2);

РХМС (ЧУ): 4,87 хв. (Спосіб С); МС (ES+) одержували m/z : 370,1;

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (м.ч.): 8,05 (д, 2H), 7,48 (м, 2H), 7,15-7,0,3 (м, 4H), 3,63-3,34 (м, 4H), 2,48 (м, 1H), 1,90-1,50 (м, 4H).

Приклад 12

S-(4-Фтор-феніл)-{3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон



12(A) S-3-[3-(4-Фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 3 (B), використовуючи 4-фтор-N-гідрокси-бензамідин (наявний у продажі) і S-1-Вос-піперидин-3-карбонова кислота (вихід: 84%)

12(B) S-3-[3-(4-Фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин

Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 3 (C) (вихід: 63%).

12(B) S-(4-Фтор-феніл)-{3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон

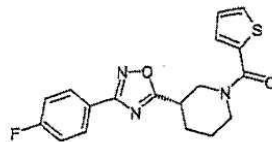
Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 3 (D), використовуючи 4-фтор-бензоїлхлорид як переважний ацилхлорид.

Вихід: 51%; т.п. = 99°C (білий порошок); $R_f = 0,30$ (ДХМ/MeOH: 98/2); $[\alpha]_D^{20} = +103^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3); РХМС (ЧУ): 4,87 хв. (Спосіб С); МС (ES+) одержували m/z : 370,1.

^1H -ЯМР (CDCl_3), δ (м.ч.): 8,05 (д, 2H), 7,48 (м, 2H), 7,15-7,0,3 (м, 4H), 3,63-3,34 (м, 4H), 2,48 (м, 1H), 1,90-1,50 (м, 4H).

Приклад 13

S-(Тіофен-2-іл)-{3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон



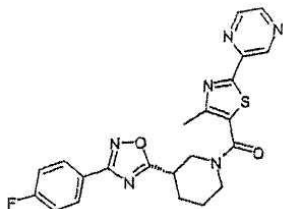
До суспензії S-3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлориду (100 мг, 0,352 ммоль, вже одержаний в вищеописаному Прикладі 12) в сухому дихлорметані (3 мл), додавали по краплях триетиламін (123 мкл, 0,881 ммоль) і тіофен-2-карбонілхлорид (79 мкл, 0,352 ммоль) при 0°C. Реакційну суміш залишали нагрітись при кімнатній температурі і перемішували протягом ночі в атмосфері азоту. Розчин потім оброблювали HCl 1N (5 мл) і фази розділяли. Органічний шар промивали послідовно HCl 1N (5 мл), насиченим водним розчином NaHCO_3 (5 мл) і водою (5 мл), потім сушили над Na_2SO_4 і випарювали при зниженому тиску. Неочищений продукт пропускали через картридж з силікагелем (картридж: VABIAN HF, Mega Bond Elut SI, 5 г; градієнт елюента: від ДХМ 100 % до ДХМ/MeOH 95/5), розчинник випарювали при зниженому тиску з одержанням 97 мг S-(тіофен-2-іл)-{3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанону у вигляді білої твердої речовини.

Вихід: 78 %; т.п. = 82-83°C; $[\alpha]_D^{20} = +11^\circ$ ($c = 1,08$, CHCl_3); РХМС (ЧУ): 9,86 хв. (Спосіб A); МС (ES+) одержували m/z : 358,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 338 К, 300 МГц), δ (м.ч.): 8,06 (дд, 2H); 7,43 (дд, 1H); 7,34 (дд, 1H); 7,14 (дд, 2H); 7,04 (дд, 1H); 4,62 (м, 1H); 4,24 (м, 1H); 3,56 (дд, 1H); 3,36-3,22 (м, 2H); 2,41-2,29 (м, 1H); 2,10-1,89 (м, 2H); 1,81-1,65 (м, 1H).

Приклад 14

{(S)-3-[3-(4-Фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(4-метил-2-піразин-2-іл-тіазол-5-іл)-метанон



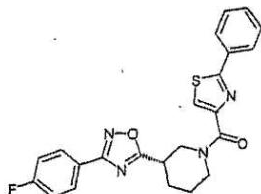
Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 13, використовуючи 4-метил-2-(2-піразинід)-1,3-тіазол-5-карбонілхлорид як переважний ацилхлорид і S-3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлорид (одержаний як описано в Прикладі 12).

Вихід: 47 % (не зовсім біла тверда речовина); т.п. = 147-148 °C; [α]_D²⁰ = +120° (с = 0,34, CHCl₃); РХМС (ЧУ): 9,41 хв. (Спосіб А); МС (ES⁺) одержували m/z 451,0.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 338 К, 300 МГц), δ (м.ч.): 9,40 (д, 1H); 8,59 (д, 1H); 8,52 (дд, 1H); 8,07 (дд, 2H); 7,14 (дд, 2H); 4,45 (дд широкий, 1H); 4,04 (дт широкий, 1H); 3,62 (дд, 1H); 3,39-3,23 (м, 2H); 2,55 (с, 3H); 2,42-2,30 (м, 1 год.); 2,12-1,91 (м, 2H); 1,80-1,64 (м, 1H).

Приклад 15

{(S)-3-[3-(4-Фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(2-феніл-тіазол-4-іл)-метанон



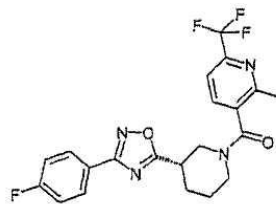
Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 13, використовуючи 2-феніл-1,3-тіазол-4-карбонілхлорид як переважний ацилхлорид і S-3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлорид (одержаний як описано в Прикладі 12).

Вихід: 26 % (оранжеве масло); [α]_D²⁰ = +176° (с = 1,13, CHCl₃); РХМС (ЧУ): 10,83 хв. (Спосіб А); МС (ES⁺) одержували m/z 435,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 338 К, 300 МГц), δ (м.ч.): 8,06 (дд, 2H); 7,96 (м, 2H); 7,95 (с, 1H); 7,43 (м, 3H); 7,14 (дд, 2H); 5,04 (д широкий, 1H); 4,59 (д широкий, 1H); 3,70-3,38 (м, 2H); 3,27 (дд, 1H); 2,46-2,34 (м, 1H); 2,15-1,92 (м, 2H); 1,91-1,74 (м, 1H).

Приклад 16

{(S)-3-[3-(4-Фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(2-метил-6-трифторметил-піридин-3-іл)-метанон



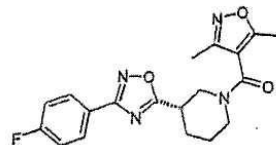
Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 13, використовуючи 2-метил-6-(трифторметил)піридин-3-карбонілхлорид як переважний ацилхлорид і S-3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлорид (одержаний як описано в Прикладі 12).

Вихід: 54 % (жовта воскоподібна тверда речовина); [α]_D²⁰ = +80° (с = 1,15, CHCl₃); РХМС (ЧУ): 10,06 хв. (Спосіб А); МС (ES⁺) одержували m/z 435,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 338 К, 300 МГц), δ (м.ч.): 8,05 (м, 2H); 7,63 (д, 1H); 7,52 (д, 1H); 7,15 (дд, 2H); 4,70 (м широкий, 1H); 4,22 (м широкий, 1H); 3,64 (м, 1H); 3,54-3,04 (м широкий, 2H); 2,60 (с, 3H); 2,40-2,26 (м, 1H); 2,17-2,00 (м, 1H); 2,00-1,81 (м широкий, 1H); 1,81-1,52 (м широкий, 1H).

Приклад 17

(3,5-Диметил-ізоксазол-4-іл)-{(S)-3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон



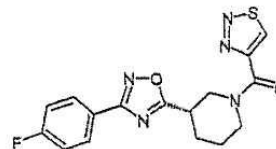
Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 1, використовуючи 3,5-диметилізоксазол-4-карбонілхлорид як переважний ацилхлорид і S-3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлорид (одержаний як описано в Прикладі 12).

Вихід: 20 % (безбарвне масло); [α]_D²⁰ = +82° (с = 0,88, CHCl₃); РХМС (ЧУ): 9,10 хв. (Спосіб А); МС (ES⁺) одержували m/z 371,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 338 К, 300 МГц), δ (м.ч.): 8,06 (дд, 2H); 7,15 (дд, 2H); 4,34 (д широкий, 1H); 3,88 (д широкий, 1H); 3,59 (дд, 1H); 3,34-3,17 (м, 2H); 2,40 (с, 3H); 2,33 (м, 1H); 2,26 (с, 3H); 2,12-1,89 (м, 2H); 1,72-1,57 (м, 1H).

Приклад 18

{(S)-3-[3-(4-Фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(1,2,3-тіадіазол-4-іл)-метанон



Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 13, використовуючи 1,2,3-тіадіазол-4-карбонілхлорид як переважний ацилхлорид і S-3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлорид (одержаний як описано в Прикладі 12).

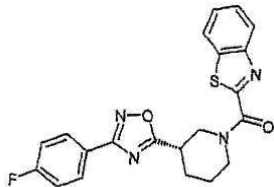
Вихід: 44 % (коричнювата тверда речовина); т.п. = 90-91 °C; [α]_D²⁰ = +104° (с = 0,67, CHCl₃);

РХМС (ЧУ): 7,25 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 360,0.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 343 К, 300 МГц), δ (м.ч.): 9,09 (с, 1H); 8,04 (м, 2H); 7,14 (дд, 2H); 4,82 (д широкий, 1H); 4,45 (д широкий, 1H); 3,78 (м широкий, 1H); 3,54-3,33 (м, 2H); 2,45-2,33 (м, 1H); 2,16-1,96 (м, 2H); 1,91-1,76 (м, 1H).

Приклад 19

Бензотіазол-2-іл-[(S)-3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон



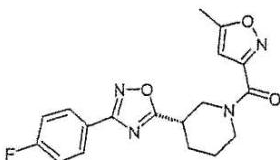
Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 13, використовуючи 1,3-бензотіазол-2-карбонілхлорид як переважний ацилхлорид і S-3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлорид (одержаний як описано в Прикладі 12).

Вихід: 70 % (бежевий порошок); т.п. = 130-131 °C; $[\alpha]_D^{20} = +155^\circ$ (с = 0,8, CHCl_3); РХМС (ЧУ): 8,11 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 409,1.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 333К, 300 МГц), δ (м.ч.): 8,15-7,87 (м, 4H); 7,58-7,41 (м, 2H); 7,19-7,05 (дд, 2H); 5,59-3,84 (м широкий, 2H); 3,78-3,20 (м, 3H); 2,47-2,30 (м, 1H); 2,20-1,94 (м, 2H); 1,92-1,73 (м, 1H).

Приклад 20

{(S)-3-[3-(4-Фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(5-метил-ізоксазол-3-іл)-метанон



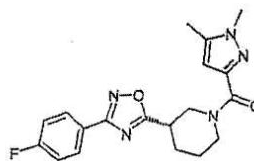
Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 13, використовуючи 5-метилізоксазол-3-карбонілхлорид як переважний ацилхлорид і S-3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлорид (одержаний як описано в Прикладі 12).

Вихід: 32 % (безбарвне масло); $[\alpha]_D^{20} = +112^\circ$ (с = 1,2, CHCl_3); РХМС (ЧУ): 7,23 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 357,1.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 333К, 300 МГц), δ (м.ч.): 8,14-7,96 (м, 2H); 7,20-7,09 (м, 2H); 6,26 (с, 1H); 5,04-4,24 (м широкий, 2H); 3,97-3,58 (м широкий, 1H); 3,46-3,13 (м, 2H); 2,45 (с, 3H); 2,41-2,27 (м, 1H); 2,11-1,88 (м, 2H); 1,83-1,67 (м, 1H).

Приклад 21

(1,5-Диметил-1H-піразол-3-іл)-[(S)-3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон



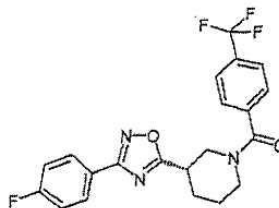
Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 13, використовуючи 1,5-диметил-1H-піразол-3-карбонілхлорид як переважний ацилхлорид і S-3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлорид (одержаний як описано в Прикладі 12).

Вихід: 69 % (біла тверда речовина); т.п. = 108-109 °C; $[\alpha]_D^{20} = +128^\circ$ (с = 0,9, CHCl_3); РХМС (ЧУ): 7,00 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 370,2.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 338 К, 300 МГц), δ (м.ч.): 8,12-8,02 (м, 2H); 7,20-7,09 (м, 2H); 6,42 (с, 1H); 5,06-4,95 (м, 1H); 4,70-4,54 (м широкий, 1H); 3,77 (с, 3H); 3,59-3,37 (м широкий, 1H); 3,36-3,03 (м, 2H); 2,40-2,24 (м широкий, 1H); 2,27 (с, 3H); 2,08-1,85 (м, 2H); 1,82-1,63 (м, 1H).

Приклад 22

{(S)-3-[3-(4-Фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(4-трифторметил-феніл)-метанон



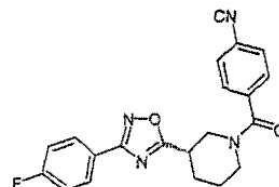
Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 13, використовуючи 4-трифторметил бензоїлхлорид як переважний ацилхлорид і S-3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлорид (одержаний як описано в Прикладі 12).

Вихід: 54 % (біла тверда речовина); т.п. = 109-110 °C; $[\alpha]_D^{20} = +95^\circ$ (с = 0,7, CHCl_3); РХМС (ЧУ): 7,78 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 420,1.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 333К, 300 МГц), δ (м.ч.): 8,11-8,0 (м, 2H); 7,67 (д, 2H); 7,52 (д, 2H); 7,20-7,09 (м, 2H); 4,58-4,17 (м широкий, 1H); 4,07-3,74 (м широкий, 1H); 3,57 (дд, 1H); 3,38-3,17 (м, 2H); 2,40-2,25 (м, 1H); 2,15-1,85 (м, 2H); 1,78-1,58 (м, 1H).

Приклад 23

4-{(S)-3-[3-(4-Фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбоніл}-бензонітрil



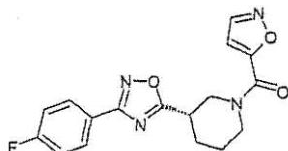
Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 13, використовуючи 4-ціанобензоїлхлорид як переважний ацилхлорид і S-3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлорид (одержаний як описано в Прикладі 12).

Вихід: 61 % (біла тверда речовина); т.п. = 129-130°C; $[\alpha]_D^{20} = +127^\circ$ (с = 1,1, CHCl₃); РХМС (ЧУ): 7,25 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 377,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 333K, 300 МГц), δ (м.ч.): 8,10-8,0 (м, 2H); 7,70 (дд, 2H); 7,51 (дд, 2H); 7,21-7,11 (м, 2H); 4,57-4,11 (м широкий, 1H); 4,05-3,73 (м широкий, 1H); 3,58 (дд, 1H); 3,40-3,17 (м, 2H); 2,40-2,26 (м, 1H); 2,16-1,85 (м, 2H); 1,78-1,58 (м, 1H).

Приклад 24

{(S)-3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-ізоксазол-5-іл-метанон



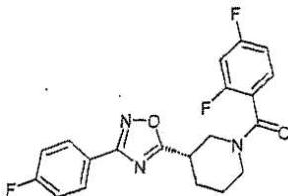
Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 13, використовуючи ізоксазол-5-карбонілхлорид як переважний ацилхлорид і S-3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлорид (одержаний як описано в Прикладі 12).

Вихід: 50 % (біла тверда речовина); т.п. = 93-94°C; $[\alpha]_D^{20} = +127^\circ$ (с = 0,8, CHCl₃); РХМС (ЧУ): 7,00 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 343,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 333K, 300 МГц), δ (м.ч.): 8,28 (д, 1H); 8,10-8,0 (м, 2H); 7,20-7,09 (м, 2H); 6,75 (д, 1H); 4,87-4,27 (м широкий, 1H); 4,26-4,06 (м, 1H); 3,86-3,46 (м широкий, 1H); 3,46-3,20 (м, 2H); 2,46-2,27 (м, 1H); 2,18-1,88 (м, 2H); 1,86-1,67 (м, 1H).

Приклад 25

(2,4-Дифтор-феніл)-{(S)-3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон



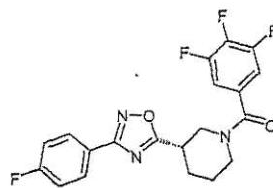
Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 13, використовуючи 2,4-дифторбензоїлхлорид як переважний ацилхлорид і S-3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлорид (одержаний як описано в Прикладі 12).

Вихід: 59 % (безбарвне масло); $[\alpha]_D^{20} = +104^\circ$ (с = 1,1, CHCl₃); РХМС (ЧУ): 7,51 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 388,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 336K, 300 МГц), δ (м.ч.): -8,05 (дд, 2H); 7,38 (дд, 1H); 7,15 (дд, 2H); 6,98-6,80 (м, 2H); 5,13-3,72 (м широкий, 2H); 3,57-3,41 (м, 1H); 3,32-3,14 (м, 2H); 2,41-2,26 (м, 1H); 2,09-1,57 (м, 3H).

Приклад 26

{(S)-3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(3,4,5-трифтор-феніл)-метанон



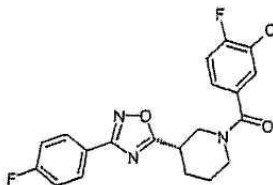
Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 13, використовуючи 3,4,5-трифторбензоїлхлорид як переважний ацилхлорид і S-3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлорид (одержаний як описано в Прикладі 12).

Вихід: 63 % (біла тверда речовина); т.п. = 139-140°C; $[\alpha]_D^{20} = +81^\circ$ (с = 1,0, CHCl₃); РХМС (ЧУ): 7,67 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 406,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 336 K, 300 МГц), δ (м.ч.): 8,10-8,01 (м, 2H); 7,20-7,01 (м, 4H); 4,39-4,20 (м, 1H); 3,92-3,77 (м, 1H); 3,61 (дд, 1H); 3,42-3,18 (м, 2H); 2,38-2,25 (м, 1H); 2,15-1,85 (м, 2H); 1,77-1,59 (м, 1H).

Приклад 27

(3-Хлор-4-фтор-феніл)-{(S)-3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон



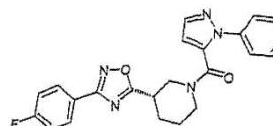
Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 13, використовуючи 3-хлор-4-фтор-бензоїлхлорид як переважний ацилхлорид і S-3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлорид (одержаний як описано в Прикладі 12).

Вихід: 56 % (біла тверда речовина); т.п. = 123-124°C; $[\alpha]_D^{20} = +94^\circ$ (с = 1,1, CHCl₃); РХМС (ЧУ): 8,00 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 404,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 338 K, 300 МГц), δ (м.ч.): 8,12-8,00 (м, 2H); 7,51 (дд, 1H); 7,34-7,27 (м, 1H); 7,21-7,10 (м, 3H); 4,445-4,25 (м, 1H); 3,97-3,80 (м, 1H); 3,59 (дд, 1H); 3,40-3,18 (м, 2H); 2,39-2,26 (м, 1H); 2,12-1,86 (м, 2H); 1,77-1,58 (м, 1H).

Приклад 28

{(S)-3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(2-феніл-2H-піразол-3-іл)-метанон



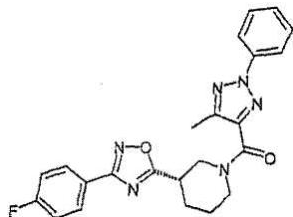
Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 13, використовуючи 1-феніл-1H-піразол-5-карбонілхлорид як переважний ацилхлорид і S-3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлорид (одержаний як описано в Прикладі 12).

Вихід: 34 % (безбарвне масло); $[\alpha]_D^{20} = +69^\circ$ (с = 0,5, CHCl_3); РХМС (ЧУ): 7,19 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 418,2.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 338 К, 300 МГц), δ (м.ч.): 8,10-7,98 (м, 2H); 7,68 (д, 1H); 7,59-7,52 (м, 2H); 7,48-7,31 (м, 3H); 7,19-7,09 (м, 2H); 6,54 (д, 1H); 5,02-4,03 (м широкий, 1H); 3,91-2,53 (м широкий, 4H); 2,42-1,68 (м широкий, 3H); 1,20-0,78 (м широкий, 1H).

Приклад 29

{(S)-3-[3-(4-Фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(5-метил-2-феніл-2H-[1,2,3]тріазол-4-іл)-метанон



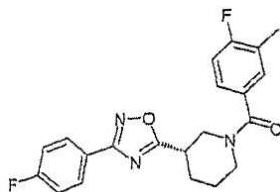
Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 13, використовуючи 5-метил-2-феніл-2H-1,2,3-тріазол-4-карбонілхлорид як переважний ацилхлорид і 3-3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлорид (одержаний як описано в Прикладі 12).

Вихід: 20 % (не зовсім біле масло); $[\alpha]_D^{20} = +86^\circ$ (с = 0,3, CHCl_3); РХМС (ЧУ): 8,20 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 433,2.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 338 К, 300 МГц), δ (м.ч.): 8,15-7,95 (м, 4H); 7,55-7,28 (м, 3H); 7,22-7,07 (м, 2H); 5,05-4,75 (м широкий, 1H); 4,57-4,40 (м широкий, 1H); 3,83-3,65 (м, 1H); 3,56-3,15 (м, 2H); 2,54 (с, 3H); 2,47-2,29 (м, 1H); 2,23-1,66 (м, 3H).

Приклад 30

(4-Фтор-3-метил-феніл)-{(3)-3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон



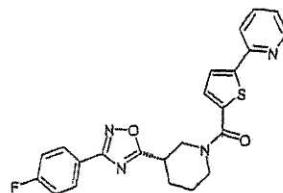
Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 13, використовуючи 3-метил-4-фтор-бензоїлхлорид як переважний ацилхлорид і S-3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлорид (одержаний як описано в Прикладі 12).

Вихід: 52 % (біла тверда речовина); т.п. = 106-107°C; $[\alpha]_D^{20} = +99^\circ$ (с = 1,2, CHCl_3); РХМС (ЧУ): 7,76 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 384,2.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 338 К, 300 МГц), δ (м.ч.): 8,11-8,00 (м, 2H); 7,31-7,08 (м, 4H); 7,02 (дд, 1H); 4,49-4,32 (м, 1H); 4,06-3,91 (м, 1H); 3,51 (дд, 1H); 3,33-3,17 (м, 2H); 2,38-2,30 (м, 1H); 2,28 (с, 3H); 2,10-1,84 (м, 2H); 1,77-1,58 (м, 1H).

Приклад 31

{(S)-3-[3-(4-Фтор-феніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(5-піридин-2-іл-тіофен-2-іл)-метанон



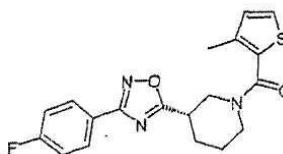
Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 13, використовуючи 5-(2-піридиніл)-2-тіофенкарбонілхлорид як переважний ацилхлорид і S-3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлорид (одержаний як описано в Прикладі 12).

Вихід: 13 % (не зовсім білий порошок); т.п. = 115-117°C; РХМС (ЧУ): 5,25 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 435,2.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц), δ (м.ч.): 8,59 (д широкий, 1H); 8,06 (дд, 2H); 7,73 (дд, 1H); 7,67 (д, 1H); 7,55 (д, 1H); 7,37 (д, 1H); 7,22 (м, 1H); 7,15 (дд, 2H); 4,69 (м, 1H); 4,32 (м, 1H); 3,57 (м, 1H); 3,36-3,24 (м, 2H); 2,37 (м, 1H); 2,09-1,89 (м, 2H); 1,83-1,67 (м, 1H).

Приклад 32

{(S)-3-[3-(4-Фтор-феніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(3-метил-тіофен-2-іл)-метанон



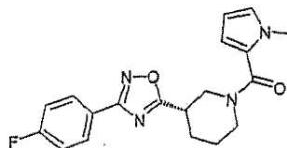
Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 13, використовуючи 3-метил-тіофен-2-карбонілхлорид як переважний ацилхлорид і S-3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлорид (одержаний як описано в Прикладі 12).

Вихід: 54 % (біла тверда речовина); т.п. = 90-92°C; $[\alpha]_D^{20} = +75^\circ$ (с = 0,95, CHCl_3); РХМС (ЧУ): 5,58 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 372,2.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц), δ (м.ч.): 8,06 (дд, 2H); 7,27 (д, 1H); 7,15 (дд, 2H); 6,83 (д, 1H); 4,49 (м, 1H); 4,10 (м, 1H); 3,47 (дд, 1H); 3,30-3,15 (м, 2H); 2,33 (м, 1H); 2,27 (с, 3H); 2,04-1,85 (м, 2H); 1,80-1,62 (м, 1H).

Приклад 33

{(S)-3-[3-(4-Фтор-феніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(1-метил-1H-пірол-2-іл)-метанон



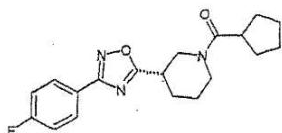
Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 13, використовуючи 1-метил-1H-пірол-2-карбонілхлорид як переважний ацилхлорид і S-3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлорид (одержаний як описано в Прикладі 12).

Вихід: 64 % (бежевий порошок); т.п. =84-85°C; $[\alpha]_D^{20} = +101^\circ$ (с = 1,2, CHCl₃); РХМС (ЧУ): 5,53 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 355,2.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц), δ (м.ч.): 8,06 (дд, 2H); 7,16 (дд, 2H); 6,70 (дд, 1H); 6,37 (дд, 1H); 6,09 (дд, 1H); 4,69 (м, 1H); 4,32 (м, 1H); 3,77 (с, 3H); 3,52 (дд, 1H); 3,24 (м, 2H); 3,34 (м, 1H); 2,08-1,86 (м, 2H); 1,77-1,61 (м, 1H).

Приклад 34

Циклопентил-{(S)-3-[3-(4-фтор-феніл)-1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон



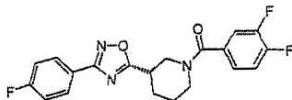
Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 13, використовуючи циклопентан-карбонілхлорид як переважний ацилхлорид і S-3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлорид (одержаний як описано в Прикладі 12).

Вихід: 91 % (густе масло); $[\alpha]_D^{20} = +95^\circ$ (с = 1,2, CHCl₃); РХМС (ЧУ): 7,41 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 344,2.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 343 K, 300 МГц), δ (м.ч.): 8,07 (дд, 2H); 7,15 (дд, 2H); 4,48 (м, 1H); 4,08 (м, 1H); 3,38 (м, 1H); 3,21-3,07 (м, 2H); 2,96 (м, 1H); 2,36-2,24 (м, 1H); 2,05-1,51 (м, 1H).

Приклад 35

(3,4-Дифтор-феніл)-{(S)-3-[3-(4-фтор-феніл)-1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон



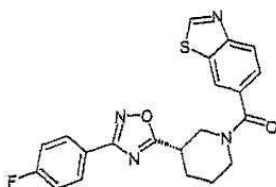
Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 13, використовуючи 3,4-дифтор-бензоїлхлорид як переважний ацилхлорид і S-3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлорид (одержаний як описано в Прикладі 12).

Вихід: 59 % (біла тверда речовина); т.п. =120-121 °C; $[\alpha]_D^{20} = +105^\circ$ (с = 1,0, CHCl₃); РХМС (ЧУ): 7,6 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 388,0.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 333K, 300 МГц), δ (м.ч.): 8,06 (дд, 2H); 7,28 (м, 1H); 7,22-7,11 (м, 4H); 4,36 (д широкий, 1H); 2,92 (д широкий, 1H); 3,57 (дд, 1H); 3,37-3,19 (м, 2H); 2,33 (м, 1H); 2,12-1,86 (м, 2H); 1,68 (м, 1H).

Приклад 36

Бензотіазол-6-іл-{(S)-3-[3-(4-фтор-феніл)-1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон



Суміш
S-3-[3-(4-фтор-феніл)-1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлорид

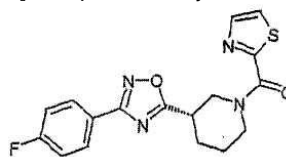
(100 мг, 0,35 ммоль), вже одержаного в вищеописаному Прикладі 12, бензотіазол-6-карбонової кислоти (70 мг, 0,38 ммоль), HOAT (72 мг; 0,52 ммоль), PS-DCC (ex Argonaut Technologies, 0,59 г, 0,70 ммоль, завантаження =1,2 ммоль/г) і ДІЕА (90 мл, 0,52 ммоль) в сухому дихлорметані (6 мл) тримали протягом ночі при орбітальному перемішуванні (IKA Vibrax VXR). Смолу відфільтровували і декілька разів промивали дихлорметаном; фільтрат промивали HCl 1N (10 мл × 2 рази) і K₂CO₃ 5% (вод.) (10 мл × 2 рази), потім сушили над сульфатом натрію і випарювали при зниженому тиску. Неочищену речовину очищували флеш-хроматографією (силікагель, елюент: ДХМ/MeOH 95/5) з одержанням 50 мг бензотіазол-6-іл-{(S)-3-[3-(4-фтор-феніл)-1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанону.

Вихід: 35 % (білий порошок); т.п. =63-64°C; $[\alpha]_D^{20} = +105^\circ$ (с = 1,0, CHCl₃); РХМС (ЧУ): 5,39 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 409,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц), δ (м.ч.): 9,08 (с, 1H); 8,17 (д, 1H); 8,07 (д, 1H); 8,05 (м, 2H); 7,57 (дд, 1H); 7,16 (дд, 2H); 5,00-3,71 (м широкий, 2H); 3,58 (м, 1H); 3,31 (м, 2H); 2,35 (м, 1H); 2,10-1,87 (м, 2H); 1,72 (м, 1H).

Приклад 37

{(S)-3-[3-(4-Фтор-феніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-тіазол-2-іл-метанон



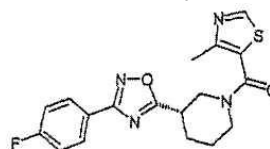
Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 36, використовуючи 2-тіазолкарбонову кислоту як переважну кислоту і S-3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлорид (одержаний як описано в Прикладі 12).

Вихід: 55 % (не зовсім білий порошок); т.п. =94-95°C; $[\alpha]_D^{20} = +127^\circ$ (с = 0,9, CHCl₃); РХМС (ЧУ): 5,54 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 359,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц), δ (м.ч.): 8,05 (м широкий, 2H); 7,89 (м широкий, 1H); 7,53 (м широкий, 1H); 7,15 (дд, 2H); 5,41, 4,94, 4,38, 4,04 і 3,44 (м широкий, 3H); 3,34 (м широкий, 2H); 2,36 (м, 1H); 2,13-1,92 (м широкий, 2H); 1,78 (м, 1H).

Приклад 38

{(S)-3-[3-(4-Фтор-феніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(4-метил-тіазол-5-іл)-метанон



Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 36, використовуючи 4-метилтіазол-5-карбонову кислоту як переважну кислоту і S-3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлорид (одержаний як описано в Прикладі 12).

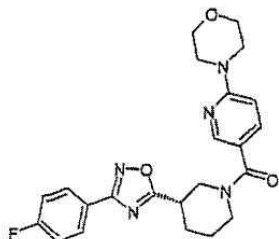
Вихід: 76% (жовтий порошок); т.п. =122-124°C; $[\alpha]_D^{20} = +101^\circ$ (с = 0,55, CHCl₃); РХМС

(ЧУ): 5,08 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 373,1.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц), δ (м.ч.): 8,75 (с, 1H); 8,06 (дд, 2H); 7,16 (дд, 2H); 4,42 (м, 1H); 3,97 (м, 1H); 3,56 (дд, 1H); 3,35-3,19 (м, 2H); 2,50 (с, 3H); 2,34 (м, 1H); 2,08-1,88 (м, 2H); 1,70 (м, 1H).

Приклад 39

{(S)-3-[3-(4-Фтор-феніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(6-морфолін-4-іл-піридин-3-іл)-метанон



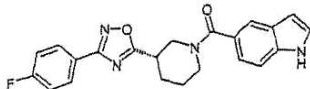
Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 36, використовуючи 6-морфолінонікотинінову кислоту як переважну кислоту і S-3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлорид (одержаний як описано в Прикладі 12).

Вихід: 20% (не зовсім білий порошок); т.п. = 112-114°C; $[\alpha]_D^{20} = +111^\circ$ (с = 0,55, CHCl_3); РХМС (ЧУ): 4,96 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 438,2.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц), δ (м.ч.): 8,31 (д, 1H); 8,06 (дд, 2H); 7,65 (дд, 1H); 7,16 (дд, 2H); 6,63 (д, 1H); 4,51 (м, 1H); 4,11 (м, 1H); 3,81 (дд, 4H); 3,59 (дд, 4H); 3,50 (м, 1H); 3,24 (м, 2H); 2,35 (м, 1H); 2,05-1,86 (м, 2H); 1,69 (м, 1H).

Приклад 40

{(S)-3-[3-(4-Фтор-феніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(1H-індол-5-іл)-метанон



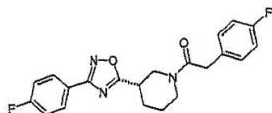
Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 36, використовуючи індол-5-карбонову кислоту як переважну кислоту і S-3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлорид (одержаний як описано в Прикладі 12).

Вихід: 44% (біла тверда речовина); т.п. = 191-192°C; $[\alpha]_D^{20} = +107^\circ$ (с = 0,85, CHCl_3); РХМС (ЧУ): 5,44 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 391,2.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 333K, 300 МГц), δ (м.ч.): 8,19 (с широкий, 1H); 8,06 (дд, 2H); 7,75 (с широкий, 1H); 7,39 (д, 1H); 7,28 (дд, 1H); 7,24 (м, 1H); 7,14 (дд, 2H); 6,59 (м, 1H); 4,56 (м, 1H); 4,15 (м, 1H); 3,50 (дд, 1H); 3,33-3,18 (м, 2H); 2,34 (м, 1H); 2,07-1,85 (м, 2H); 1,73 (м, 1H).

Приклад 41

2-(4-Фтор-феніл)-1-{(S)-3-[3-(4-фтор-феніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-етанон



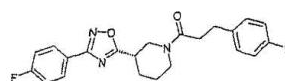
Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 36, використовуючи 4-фторфенілоцтову кислоту як переважну кислоту і S-3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлорид (одержаний як описано в Прикладі 12).

Вихід: 37% (прозоре масло); $[\alpha]_D^{20} = +68^\circ$ (с = 0,6, CHCl_3); РХМС (ЧУ): 5,58 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 384,2.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 333K, 300 МГц), δ (м.ч.): 8,06 (дд, 2H); 7,22 (дд, 2H); 7,16 (дд, 2H); 6,99 (дд, 2H); 4,65, 4,03, 3,47 і 3,00 (м широкий, 4H); 3,75 (с, 2H); 3,19 (дд, 1H); 2,23 (м, 1H); 1,97 (м, 1H); 1,79 (м, 1H); 1,49 (м, 1H).

Приклад 42

3-(4-Фтор-феніл)-1-{(S)-3-[3-(4-фтор-феніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-пропан-1-он



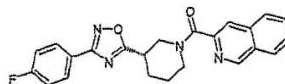
Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 36, використовуючи 3-(4-фторфеніл)пропіонову кислоту як переважну кислоту і S-3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлорид (одержаний як описано в Прикладі 12).

Вихід: 50% (білий порошок); т.п. = 83-84°C; $[\alpha]_D^{20} = +80^\circ$ (с = 1,32, CHCl_3); РХМС (ЧУ): 5,68 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 398,4.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 333K, 300 МГц), δ (м.ч.): 8,06 (дд, 2H); 7,17 (дд, 2H); 7,15 (дд, 2H); 6,95 (дд, 2H); 4,71, 3,93 і 3,44 (м широкий, 2H); 3,17 (м, 1H); 3,06 (м широкий, 1H); 2,98 (дд, 2H); 2,67 (дд, 2H); 2,26 (м, 1H); 1,97 (м, 1H); 1,83 (м, 1H); 1,55 (м, 1H).

Приклад 43

{(S)-3-[3-(4-Фтор-феніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-ізохінолін-3-іл-метанон



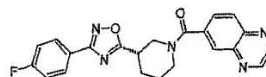
Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 36, використовуючи ізохінолін-3-карбонову кислоту як переважну кислоту і S-3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлорид (одержаний як описано в Прикладі 12).

Вихід: 56% (біле масло); $[\alpha]_D^{20} = +150^\circ$ (с = 0,8, CHCl_3); РХМС (ЧУ): 5,59 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 403,2.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 333K, 300 МГц), δ (м.ч.): 8,23 (д, 1H); 8,12 (д, 1H); 8,02 (м широкий, 2H); 7,84 (д, 1H); 7,76 (д, 1H); 7,74 (м, 1H); 7,59 (дд, 1H); 7,13 (дд широкий, 2H); 5,01, 4,51 і 4,18 (м широкий, 2H); 3,77-3,26 (м широкий, 3H); 2,39 (м, 1H); 2,18-1,78 (м широкий, 3H).

Приклад 44

{(S)-3-[3-(4-Фтор-феніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-хіноксалін-6-іл-метанон



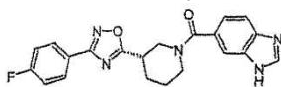
Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 36, використовуючи 6-хіноксалінкарбонову кислоту як переважну кислоту і S-3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлорид (одержаний як описано в Прикладі 12). {(S)-3-[3-(4-Фтор-феніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-хіноксалін-6-іл-метанон в чистому вигляді одержували після очищення через картридж з силікагелем (елюент: ДХМ/MeOH/NH₄OH 98/2/0,2).

Вихід: 83% (біла тверда речовина); $[\alpha]_D^{20} = +120^\circ$ (c = 1,0, CHCl₃); РХМС (ЧУ): 7,0 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 404,0.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 330 К, 300 МГц), δ (М.Ч.): 8,88 (с, 2H); 8,18 (дд, 2H); 8,06 (м, 2H); 7,82 (дд, 1H); 7,15 (дд, 2H); 4,47 (м широкий, 1H); 4,02 (м широкий, 1H); 3,65 (дд, 1H); 3,44-3,23 (м, 2H); 2,36 (м, 1H); 2,14-1,88 (м, 2H); 1,74 (м, 1H).

Приклад 45

{(S)-3-[3-(4-Фтор-феніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-бензоімідазол-6-іл-метанон



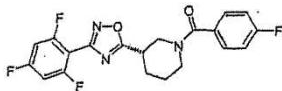
Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 36, використовуючи бензоімідазол-5-карбонову кислоту як переважну кислоту і S-3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлорид (одержаний як описано в Прикладі 12). {(S)-3-[3-(4-Фтор-феніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-бензоімідазол-6-іл-метанон в чистому вигляді одержували після очищення флеш-хроматографією (силікагель, елюент: ДХМ/MeOH/NH₄OH 98/2/0,2).

Вихід: 5% (біла тверда речовина); т.п. = 110-115°C; $[\alpha]_D^{20} = +115^\circ$ (c = 1,0, CHCl₃); РХМС (ЧУ): 6,28 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 392,0.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц), δ (М.Ч.): 9,56 і 8,38 (с, 1H); 8-11-7,97 (м, 4H); 7,97-7,82 (м, 1H); 7,60-7,46 (м, 1H); 7,13 (м, 2H); 4,42 (м широкий, 1H); 3,97 (м, 1H); 3,59 (м, 1H); 3,31 (м, 2H); 2,34 (м, 1H); 2,11-1,84 (м, 2H); 1,72 (м, 1H).

Приклад 46

(4-Фтор-феніл)-{(S)-3-[3-(2,4,6-трифтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон



46(A) S-3-[3-(2,4,6-Трифтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

До розчину 2,4,6-трифторбензонітрилу (1,5 г, 9,6 ммоль) в EtOH (5 мл) додавали при кімнатній температурі гідроксиламін (50 ваг % водний розчин, 2,5 мл, 38 ммоль) і розчин перемішували при кипінні із зворотним холодильником 1 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску з одержанням М-гідрокси-2,4,6-трифтор-бензамідину, який одразу використовували у наступній стадії.

Суміш N-гідрокси-2,4,6-трифтор-бензамідину (9,6 ммоль), S-1-Вос-піперидин-3-карбонової кислоти (2,3 г, 9,6 ммоль), EDCI.HCl (2,87 г, 15

ммоль), НОВТ (1,35 г, 9,6 ммоль) і ДІЕА (3,4 мл, 20 ммоль) в діоксані (10 мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Додавали іншу порцію НОВТ (1,35 г), EDCI.HCl (2,87 г) і ДІЕА (3,4 мл) і реакційну суміш нагрівали при 60°C 2 год. Потім реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником 18 год. і розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок розводили водою (50 мл) і етилацетатом (50 мл), фази розділяли і органічний шар промивали послідовно водою (50 мл × 2 рази) і NaOH 1N (50 мл × 2 рази). Органічний шар сушили над Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску. Очищенням неочищеного продукту флеш-хроматографією (силікагель, елюент: ДХМ/гексан/MeOH 50/50/0,2) одержували 0,7 г S-3-[3-(2,4,6-трифтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру.

Вихід: 20%; РХМС (ЧУ): 10,10 хв. (Спосіб В); МС (ES+) одержували m/z 384,4.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, 333 К), δ (М.Ч.): 6,80 (м, 2H); 4,29 (д широкий, 1H); 3,93 (ддд, 1H); 3,32 (дд, 1H); 3,19 (т, 1H); 3,02 (ддд, 1H); 2,26 (м, 1H); 1,99-1,79 (м, 2H); 1,70-1,56 (м, 1H); 1,47 (с, 9H).

46(B) S-3-[3-(2,4,6-Трифтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлорид

S-3-[3-(2,4,6-Трифтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (0,2 г, 0,52 ммоль) розчиняли в дихлорметані (3 мл), і 5 мл HCl 4N (розчин в діоксані) додавали по краплях. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі 2 год. Розчинник випарювали при зниженому тиску з одержанням 165 мг (вихід: 100%) S-3-[3-(2,4,6-трифтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлориду у вигляді білої твердої речовини.

РХМС (ЧУ): 4,80 хв. (Спосіб В); МС (ES+) одержували m/z 284,4.

46(C) (4-Фтор-феніл)-{(S)-3-[3-(2,4,6-трифтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон

До суспензії S-3-[3-(2,4,6-трифтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлориду (165 мг, 0,52 ммоль) в сухому дихлорметані (3 мл), додавали по краплях триетиламін (154 мл, 1,09 ммоль) і 4-фторбензоїлхлорид (62 мл, 0,52 ммоль) при 0°C. Реакційну суміш залишали нагрітись при кімнатній температурі і перемішували протягом ночі в атмосфері азоту. Розчин потім оброблювали HCl 0,5N (5 мл) і фази розділяли. Органічний шар промивали послідовно HCl 0,5N (5 мл), NaOH 1N (5 мл) і водою (5 мл), потім сушили над Na₂SO₄ і випарювали при зниженому тиску. Неочищену речовину очищували флеш-хроматографією (силікагель, елюент: гексан/етилацетат 8:2) з одержанням 50 мг вказаної в заголовку сполуки. Наступним очищенням препаративною ВЕРХ (колонка: SymmetryPrep C18, 7 мкм, 19 × 300 мм; рухова фаза А: вода/ацетонітрил/ТФО 900/100/0,5, рухова фаза В: вода/ацетонітрил/ТФО 100/900/0,5, потік: 20 мл/хв.) одержували 25 мг (4-фтор-феніл)-{(S)-3-

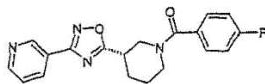
[3-(2,4,6-трифтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанону.

Вихід: 12% (густе масло); РХМС (ЧУ): 7,0 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 406,0.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 333К, 300 МГц), δ (м.ч.): 7,45 (м 2H); 7,18-7,00 (м, 2H); 6,90-6,75 (м, 2H); 4,40 (д широкий, 1H); 3,95 (д широкий, 1H); 3,52 (дд, 1H); 3,37-3,20 (м, 2H); 2,40-2,20 (м, 1H); 2,15-1,85 (м, 2H); 1,78-1,55 (м, 1H).

Приклад 47

(4-Фтор-феніл)-[(S)-3-(3-піридин-3-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанон



47(A) S-3-(3-Піридин-3-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 46(A), починаючи з 3-ціанопіридину.

S-3-(3-Піридин-3-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер в чистому вигляді одержували після розтирання з діетилетер/пентан 1:1 (вихід: 29%).

РХМС (ЧУ): 6,49 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 331,1.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 333К, 300 МГц), δ (м.ч.): 9,32 (д, 1H); 8,74 (дд, 1H); 8,37 (ддд, 1H); 7,43 (дд, 1H); 4,28 (д широкий, 1H); 3,93 (ддд, 1H); 3,34 (дд, 1H); 3,18 (тт, 1H); 3,05 (ддд, 1H); 2,27 (м, 1H); 2,00-1,81 (м, 2H); 1,68-1,57 (м, 1H).

47(B) S-3-(5-Піперидин-3-іл-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-піридину дигідрохлорид

Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 46(B), починаючи з S-3-(3-піридин-3-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (вихід: 100%).

РХМС (ЧУ): 1,78 хв. (Спосіб В); МС (ES+) одержували m/z 231,1.

47(C) (4-Фтор-феніл)-[(S)-3-(3-піридин-3-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанон

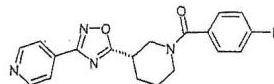
Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 46(C), починаючи з S-3-(5-піперидин-3-іл-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-піридину дигідрохлориду і використовуючи 4-фторбензоїлхлорид як переважний ацилхлорид. (4-Фтор-феніл)-[(S)-3-(3-піридин-3-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанон в чистому вигляді одержували після очищення флеш-хроматографією (силікагель, елюент: ДХМ/MeOH/NH₄OH 99/1/0,1).

Вихід: 98% (біла гумоподібна тверда речовина); $[\alpha]_D^{20} = +105^\circ$ (с = 1,05, CHCl_3); РХМС (ЧУ): 5,8 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 353,0.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 333К, 300 МГц), δ (м.ч.): 9,30 (с, 1H); 8,8 (д, 1H); 8,3 (м, 1H); 7,55-7,35 (м, 3H); 7,20-7,0 (м, 2H); 4,50 (д широкий, 1H); 4,0 (д широкий, 1H); 3,50 (дд, 1H); 3,35-3,15 (м, 2H); 2,45 (м, 1H); 2,15-1,80 (м, 2H); 1,80-1,60 (м, 1H).

Приклад 48

(4-Фтор-феніл)-[(S)-3-(3-піридин-4-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанон



48(A) S-3-(3-Піридин-4-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 46(A), починаючи з 4-ціанопіридину.

S-3-(3-Піридин-4-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер в чистому вигляді одержували після розтирання з гексан/діетиловий етер 1:1 (вихід: 68%).

РХМС (ЧУ): 6,56 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 331,1.

48(B) S-4-(5-Піперидин-3-іл-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-піридину дигідрохлорид

Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 46(B), починаючи з S-3-(3-піридин-4-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (вихід: 100%).

РХМС (ЧУ): 1,44 хв. (Спосіб В); МС (ES+) одержували m/z 231,1.

48(C) (4-Фтор-феніл)-[(S)-3-(3-піридин-4-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанон

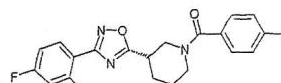
Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 46(C), починаючи з S-4-(5-піперидин-3-іл-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-піридину дигідрохлориду і використовуючи 4-фторбензоїлхлорид як переважний ацилхлорид. (4-Фтор-феніл)-[(S)-3-(3-піридин-4-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанон в чистому вигляді одержували після очищення флеш-хроматографією (необхідні 2 послідовні колонки при наступних умовах: силікагель, елюент: ДХМ/MeOH/NH₄OH 99/1/0,1).

Вихід: 38% (біла тверда речовина); т.п. = 113-115°C; $[\alpha]_D^{20} = +112^\circ$ (с = 1,62, CHCl_3); РХМС (ЧУ): 5,55 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 353,0.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 333К, 300 МГц), δ (м.ч.): 8,79 (м, 2H); 7,99 (м, 2H); 7,43 (дд, 2H); 7,10 (дд, 2H); 4,45 (д широкий, 1H); 3,97 (м, 1H); 3,54 (дд, 1H); 3,35-3,21 (м, 2H); 2,35 (м, 1H); 2,11-1,86 (м, 2H); 1,70 (м, 1H).

Приклад 49

{(S)-3-[3-(2,4-Дифтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(4-фтор-феніл)-метанон



49(A) S-3-[3-(2,4-Дифтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

До суміші 2,4-дифторбензонітрил (1,39 г, 10 ммоль) і ДІЕА (5,13 мл, 30 ммоль) в EtOH (15 мл) додавали 2,12 г гідроксиламіну гідрохлориду (30 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 70°C 48 год. Половину розчинника видаляли при зниженому тиску. Суміш заливали в ДХМ (100 мл) і воду (30 мл). Додавали 2,5 мл NaOH 1N до досягнення рівня pH = 9 - 10. Органічний шар відділяли і водну фазу екстрагували ДХМ. Органічні ша-

ри об'єднували, промивали водою, сушили над MgSO_4 , фільтрували і випарювали при зниженому тиску з одержанням N-гідрокси-2,4-дифторбензамідину, який використовували у наступній стадії без додаткового очищення.

Суміш N-гідрокси-2,4-дифторбензамідину (10 ммоль), S-1-Вос-піперидин-3-карбонової кислоти (2,3 г, 10 ммоль), EDCI.HCl (2,87 г, 15 ммоль), HOBT (1,35 г, 10 ммоль) і DIEA (3,4 мл, 20 ммоль) в діоксані (10 мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Потім реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником 18 год. і розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок розводили водою (50 мл) і етилацетатом (50 мл), фази розділяли і органічний шар промивали послідовно водою (50 мл \times 2 рази) і NaOH 1N (50 мл \times 2 рази). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 і концентрували при зниженому тиску. Очищенням неочищеного продукту флеш-хроматографією (силікагель, елюент: ДХМ/гексан/MeOH 50/50/0,2) одержували 2,4 г S-3-[3-(2,4-дифтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру.

Вихід: 66%; PXMC (ЧУ): 7,93 хв. (Спосіб А); MC (ES+) одержували m/z: 366,2.

^1H -ЯМР. (CDCl_3 , 333K, 300 МГц), δ (м.ч.): 8,05 (м, 1H); 6,98 (м, 2H); 4,27 (д широкий, 1H); 3,92 (м, 1H); 3,31 (дд, 1H); 3,17 (тт, 1H); 3,03 (ддд, 1H); 2,25 (м, 1H); 1,95-1,78 (м, 2H); 1,77-1,53 (м, 1H); 1,46 (с, 9H).

49(B) S-3-[3-(2,4-Дифтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлорид

S-3-[3-(2,4-Дифтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естер (0,22 г, 0,6 ммоль) розчиняли в дихлорметані (3 мл) і додавали по краплях 5 мл HCl 4N (розчин в діоксані). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі 2 год. Розчинник випарювали при зниженому тиску з одержанням 180 мг (вихід: 100%) S-3-[3-(2,4-дифтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлориду у вигляді білої твердої речовини.

PXMC (ЧУ): 4,67 хв. (Спосіб В); MC (ES+) одержували m/z: 266,2.

49(C) {(S)-3-[3-(2,4-Дифтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(4-фтор-феніл)-метанон

До суспензії S-3-[3-(2,4-дифтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлориду (180 мг, 0,6 ммоль) в сухому дихлорметані (5 мл), додавали по краплях триетиламін (180 мл, 1,26 ммоль) і 4-фторбензоїлхлорид (71 мл, 0,6 ммоль) при 0°C. Реакційну суміш залишали нагрітись при кімнатній температурі і перемішували протягом ночі в атмосфері азоту. Розчин потім оброблювали HCl 0.5N (5 мл) і фази розділяли. Органічний шар промивали послідовно HCl 0,5N (5 мл), NaOH 1N (5 мл) і водою (5 мл), потім сушили над Na_2SO_4 і випарювали при зниженому тиску. Неочищену речовину очищували флеш-хроматографією (силікагель, елюент: ДХМ/гексан/MeOH 50/50/0,2) з одержанням 50 мг вказаної в заголовку сполуки.

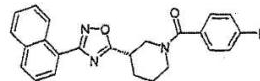
Вихід: 86% (біла гумоподібна тверда речовина); $[\alpha]_D^{20} = +106^\circ$ (с = 1,05, CHCl_3); PXMC (ЧУ):

7,13 хв. (Спосіб А); MC (ES+) одержували m/z: 388,0.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 333K, 300 МГц), δ (м.ч.): 8,00 (м, 1H); 7,50-7,35 (м, 2H); 7,15-6,90 (м, 4H); 4,4 (д широкий, 1H); 3,95 (д широкий, 1H); 3,50 (дд, 1H); 3,35-3,15 (м, 2H); 2,40-2,20 (м, 1H); 2,10-1,80 (м, 2H); 1,80-1,60 (м, 1H).

Приклад 50

(4-Фтор-феніл)-[(S)-3-(3-нафталін-1-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанон



50(A) S-3-(3-Нафталін-1-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естер

Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 49(A), починаючи з 1-ціанонафталіну.

S-3-(3-Нафталін-1-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естер в чистому вигляді одержували після розтирання з діетиловим етер/гексан 1:1 і наступної флеш-хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/MeOH 99,8/0,2) (вихід: 66%).

PXMC (ЧУ): 8,64 хв. (Спосіб А); MC (ES+) одержували m/z: 380,1.

50(B) S-3-(3-Нафталін-1-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидину гідрохлорид

Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 49(B), починаючи з S-3-(3-нафталін-1-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (вихід: 100%).

PXMC (ЧУ): 5,42 хв. (Спосіб В); MC (ES+) одержували m/z: 280,1.

50(C) (4-Фтор-феніл)-[(S)-3-(3-нафтален-1-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанон

Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 49(C), починаючи з S-3-(3-нафталін-1-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидину гідрохлориду і використовуючи 4-фторбензоїлхлорид як переважний ацилхлорид. (4-Фтор-феніл)-[(S)-3-(3-нафталін-1-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанон в чистому вигляді одержували після флеш-хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/гексан/MeOH 50/50/0,2).

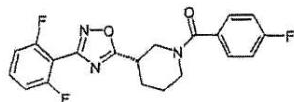
Вихід: 83% (біла гумоподібна тверда речовина); $[\alpha]_D^{20} = +88^\circ$ (с = 1,28, CHCl_3);

PXMC (ЧУ): 7,6 хв. (Спосіб А); MC (ES+) одержували m/z: 402,1.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 333K, 300 МГц), δ (м.ч.): 8,90 (д, 1H); 8,20 (д, 1H); 7,90 (дд, 2H); 7,60-7,40 (м, 5H); 7,15-7,00 (м, 2H); 4,50 (д широкий, 1H); 4,00 (д широкий, 1H); 3,60 (дд, 1H); 3,40-3,15 (м, 2H); 2,45-2,30 (м, 1H); 2,20-1,85 (м, 2H); 1,80-1,60 (м, 1H).

Приклад 51

{(S)-3-[3-(2,6-Дифтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(4-фтор-феніл)-метанон



51 (A) S-3-[3-(2,6-Дифтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 49(A), починаючи з 2,6-дифторбензонітрилу. S-3-[3-(2,6-дифтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер в чистому вигляді одержували після флеш-хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/МеОН 99,8/0,2) (вихід: 55%).

РХМС (ЧУ): 7,68 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 366,1.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 333K, 300 МГц), δ (м.ч.): 7,44 (т, 1H); 7,02 (д, 2H); 4,29 (д широкий, 1H); 3,94 (дд, 1H); 3,32 (д, 1H); 3,19 (т, 1H); 3,01 (дд, 1H); 2,27 (м, 1H); 1,99-1,78 (м, 2H); 1,74-1,54 (м, 1H); 1,46 (с, 9H).

51 (B) S-3-[3-(2,6-Дифтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлорид

Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 49(B), починаючи з S-3-[3-(2,6-дифтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (вихід: 100%).

РХМС (ЧУ): 4,24 хв. (Спосіб В); МС (ES+) одержували m/z 266,1.

51 (C) {(S)-3-[3-(2,6-Дифтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(4-фтор-феніл)-метанон

Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 49(C), починаючи з S-3-[3-(2,6-дифтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлориду і використовуючи 4-фторбензоїлхлорид як переважний ацилхлорид. {(S)-3-[3-(2,6-Дифтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(4-фтор-феніл)-метанон в чистому вигляді одержували після флеш-хроматографії (2 послідовні колонки при наступних умовах: силікагель, елюент: ДХМ/гексан/МеОН 50/50/0,2).

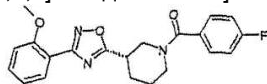
Вихід: 60% (густе масло); $[\alpha]_D^{20} = +97^\circ$ ($c = 1,14$, CHCl_3);

РХМС (ЧУ): 7,10 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 388,1.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 328K, 300 МГц), δ (м.ч.): 7,50-7,39 (м, 3H); 7,12-6,98 (м, 4H); 4,41 (д широкий, 1H); 3,99 (д широкий, 1H); 3,54 (дд, 1H); 3,35-3,21 (м, 2H); 2,35 (м, 1H); 2,11-1,87 (м, 2H); 1,75-1,60 (м, 1H).

Приклад 52

(4-Фтор-феніл)-{(S)-3-[3-(2-метокси-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон



52(A) S-3-[3-(2-Метокси-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 49(A), починаючи з 2-метоксибензонітрилу. S-3-[3-(2-Метокси-феніл)-

[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер в чистому вигляді одержували після флеш-хроматографії (силікагель, елюент: гексан/етилацетат 8/2)(вихід: 39%).

РХМС (ЧУ): 7,19 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 360,1.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 333K, 300 МГц), δ (м.ч.): 7,97 (дд, 1H); 7,45 (ддд, 1H); 7,06 (ддд, 1H); 7,04 (дд, 1H); 4,33 (д широкий, 1H); 3,97 (ддд, 1H); 3,95 (с, 3H); 3,28 (дд, 1H); 3,15 (т, 1H); 2,98 (ддд, 1H); 2,27 (м, 1H); 1,98-1,79 (м, 2H); 1,69-1,53 (м, 1H); 1,47 (с, 9H).

52(B) S-3-[3-(2-Метокси-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлорид

Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 49(B), починаючи з S-3-[3-(2-метокси-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (вихід: 100%).

РХМС (ЧУ): 4,40 хв. (Спосіб В); МС (ES+) одержували m/z 260,1.

52(C) (4-Фтор-феніл)-{(S)-3-[3-(2-метокси-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон

Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 49(C), починаючи з S-3-[3-(2-метокси-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлориду і використовуючи 4-фторбензоїлхлорид як переважний ацилхлорид. (4-Фтор-феніл)-{(S)-3-[3-(2-метокси-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон в чистому вигляді одержували після флеш-хроматографії (силікагель, елюент: гексан/етилацетат 6/4).

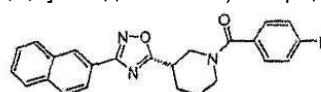
Вихід: 47% (гумоподібна тверда речовина); $[\alpha]_D^{20} = +88^\circ$ ($c = 0,98$, CHCl_3);

РХМС (ЧУ): 7,33 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 382,1.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 333K, 300 МГц), δ (м.ч.): 7,93 (дд, 1H); 7,49-7,39 (м, 3H); 7,12-7,01 (м, 4H); 4,40 (д широкий, 1H); 4,00 (д широкий, 1H); 3,94 (с, 3H); 3,52 (дд, 1H); 3,25 (м, 2H); 2,34 (м, 1H); 2,09-1,86 (м, 2H); 1,68 (м, 1H).

Приклад 53

(4-Фтор-феніл)-[(S)-3-(3-нафталін-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон



53(A) S-3-(3-Нафталін-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 49(A), починаючи з 2-ціанонафталіну.

S-3-(3-Нафталін-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер в чистому вигляді одержували після флеш-хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/гексан/МеОН 50/50/0,2)(вихід: 58%).

РХМС (ЧУ): 8,72 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 380,1.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 333K, 300 МГц), δ (м.ч.): 8,61 (с широкий, 1H); 8,148 (дд, 1H); 7,97-7,82 (м, 3H); 7,57-7,48 (м, 2H); 4,32 (д широкий, 1H); 3,95 (ддд,

1H); 3,36 (дд, 1H); 3,19 (тт, 1H); 3,05 (ддд, 1H); 2,29 (м, 1H); 2,02-1,82 (м, 2H); 1,71-1,58 (м, 1H).

53(B) S-3-(3-Нафталін-2-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидину гідрохлорид

Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 49(B), починаючи з S-3-(3-нафталін-2-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (вихід: 100%).

РХМС (ЧУ): 5,96 хв. (Спосіб B); МС (ES+) одержували m/z 280,1.

53(C) (4-Фтор-феніл)-{(S)-3-(3-нафталін-2-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл}-метанон

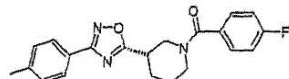
Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 49(C), починаючи з S-3-(3-нафталін-2-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидину гідрохлориду і використовуючи 4-фторбензоїлхлорид як переважний ацилхлорид. (4-Фтор-феніл)-{(S)-3-(3-нафталін-2-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл}-метанон в чистому вигляді одержували після флеш-хроматографії (силікагель, елюент: гексан/етилацетат 8/2).

Вихід: 14% (біла тверда речовина); т.п. = 142-143°C; $[\alpha]_D^{20} = +123^\circ$ (с = 1,025, CHCl₃); РХМС (ЧУ): 7,97 хв. (Спосіб A); МС (ES+) одержували m/z 402,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 333K, 300 МГц), δ (м.ч.): 8,59 (с широкий, 1H); 8,12 (дд, 1H); 7,97-7,84 (м, 3H); 7,59-7,49 (м, 2H); 7,45 (дд, 2H); 7,10 (дд, 2H); 4,45 (д широкий, 1H); 4,01 (д широкий, 1H); 3,58 (дд, 1H); 3,29 (м, 2H); 2,38 (м, 1H); 2,14-1,89 (м, 2H); 1,78-1,65 (м, 1H).

Приклад 54

(4-Фтор-феніл)-{(S)-3-(3-п-толіл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл}-метанон



54 (A) S-3-(3-п-Толіл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-карбонової кислота трет-бутиловий естер

Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 49(A), починаючи з 4-метилбензонітрилу.

S-3-(3-п-Толіл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер в чистому вигляді одержували після розтирання з гексан/діетиловий етер 1/1 (вихід: 78%).

РХМС (ЧУ): 11,0 хв. (Спосіб B); МС (ES+) одержували m/z 344,4.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 333K, 300 МГц), δ (м.ч.): 7,96 (д, 2H); 7,26 (д, 2H); 4,28 (д широкий, 1H); 3,93 (ддд, 1H); 3,30 (дд, 1H); 3,13 (тт, 1H); 3,01 (ддд, 1H); 2,41 (с, 3B); 2,25 (м, 1H); 1,97-1,78 (т, 2H); 1,69-1,52 (м, 1H); 1,47 (с, 9H).

54(B) S-3-(3-п-Толіл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидину гідрохлорид

Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 49(B), починаючи з S-3-(3-п-толіл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (вихід: 100%).

РХМС (ЧУ): 5,3 хв. (Спосіб B); МС (ES+) одержували m/z 244,4.

54(C) (4-Фтор-феніл)-{(S)-3-(3-п-толіл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл}-метанон

Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 49(C), починаючи з S-3-(3-п-толіл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидину гідрохлориду і використовуючи 4-фторбензоїлхлорид як переважний ацилхлорид. (4-Фтор-феніл)-{(S)-3-(3-п-толіл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл}-метанон в чистому вигляді одержували після флеш-хроматографії (силікагель, елюент: гексан/етилацетат 8/2).

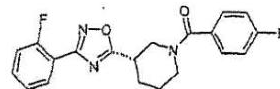
Вихід: 33% (густе масло); $[\alpha]_D^{20} = +106^\circ$ (с = 1,0, CHCl₃);

РХМС (ЧУ): 9,5 хв. (Спосіб B); МС (ES+) одержували m/z 366,0.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 333K, 300 МГц), δ (м.ч.): 7,94 (д, 2H); 7,43 (дд, 2H); 7,27 (д, 2H); 7,09 (дд, 2H); 4,40 (д широкий, 1H); 3,99 (д широкий, 1H); 3,52 (дд, 1H); 3,31-3,188 (м, 2H); 2,41 (с, 3B); 2,33 (м, 1H); 2,09-1,86 (м, 2H); 1,75-1,59 (м, 1H).

Приклад 55

(4-Фтор-феніл)-{(S)-3-[3-(2-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон



55(A) S-3-[3-(2-Фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 49(A), починаючи з 2-фторбензонітрилу.

S-3-[3-(2-Фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер в чистому вигляді одержували після розтирання з гексан/діетиловий етер 1/1 (вихід: 83%).

РХМС (ЧУ): 7,79 хв. (Спосіб A); МС (ES+) одержували m/z 348,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 333K, 300 МГц), δ (м.ч.): 8,04 (ддд, 1H); 7,47 (м, 1H); 7,25 (ддд, 1H); 7,21 (м, 1H); 4,30 (д широкий, 1H); 3,94 (ддд, 1H); 3,32 (дд, 1H); 3,18 (тт, 1H); 3,02 (ддд, 1H); 2,26 (м, 1H); 1,99-1,79 (м, 2H); 1,69-1,53 (м, 1H); 1,47 (с, 9H).

55(B) S-3-[3-(2-Фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлорид

Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 49(B), починаючи з S-3-[3-(2-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (вихід: 100%).

РХМС (ЧУ): 4,7 хв. (Спосіб B); МС (ES+) одержували m/z 248,1.

55(C) (4-Фтор-феніл)-{(S)-3-[3-(2-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон

Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 49(C), починаючи з S-3-[3-(2-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлориду і використовуючи 4-фторбензоїлхлорид як переважний ацилхлорид. (4-Фтор-феніл)-{(S)-3-[3-(2-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон в чистому вигляді одержували після флеш-хроматографії (силікагель, елюент: гексан/етилацетат 8/2).

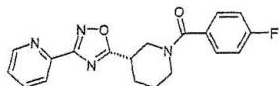
Вихід: 22% (густе масло); $[\alpha]_D^{20} = +102^\circ$ ($c = 1,045$, CHCl_3);

РХМС (ЧУ): 7,31 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 370,1.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 333К, 300 МГц), δ (м.ч.): 8,01 (ддд, 1H); 7,52-7,41 (м, 1H); 7,43 (дд, 1H); 7,29-7,18 (м, 2H); 7,09 (дд, 2H); 4,41 (д широкий, 1H); 3,99 (д широкий, 1H); 3,54 (дд, 1H); 3,27 (м, 2H); 2,34 (м, 1H); 2,10-1,87 (м, 2H); 1,76-1,61 (м, 1H).

Приклад 56

(4-Фтор-феніл)-[(S)-3-(3-піридин-2-іл-
[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанон



56(A) S-3-(3-Піридин-1-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 49(A), починаючи з 2-ціанопіридину.

S-3-(3-Піридин-2-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер в чистому вигляді одержували після очищення флеш-хроматографією (силікагель, елюент: ДХМ/MeOH/ NH_4OH 98/2/0,2)(вихід: 54%).

РХМС (ЧУ): 6,87 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 331,2.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 333К, 300 МГц), δ (м.ч.): 8,80 (ддд, 1H); 8,11 (ддд, 1H); 7,82 (ддд, 1H); 7,40 (ддд, 1H); 4,33 (д широкий, 1H); 3,98 (ддд, 1H); 3,33 (дд, 1H); 3,20 (т, 1H); 2,99 (ддд, 1H); 2,28 (м, 1H); 2,03-1,79 (м, 2H); 1,69-1,54 (м, 1H); 1,48 (с, 9H).

56(B) S-2-(5-Піперидин-S-іл-[1,2,4] оксадіазол-3-іл)-піридину дигідрохлорид

Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 49(B), починаючи з S-3-(3-піридин-2-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (вихід: 100%).

РХМС (ЧУ): 3,12 хв. (Спосіб B); МС (ES+) одержували m/z 231,2.

56(C) (4-Фтор-феніл)-[(S)-3-(3-піридин-2-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанон

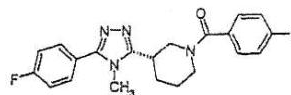
Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 49(C), починаючи з S-2-(5-піперидин-3-іл-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-піридину дигідрохлориду і використовуючи 4-фторбензоїлхлорид як переважний ацилхлорид. Вихід: 78% (жовтувате густе масло); $[\alpha]_D^{20} = +103^\circ$ ($c = 1,05$, CHCl_3);

РХМС (ЧУ): 6,56 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 353,0.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 333К, 300 МГц), δ (м.ч.): 8,79 (м, 1H); 8,09 (ддд, 1H); 7,82 (ддд, 1H); 7,47-7,37 (м, 3H); 7,08 (дд, 2H); 4,44 (д широкий, 1H); 4,05 (д широкий, 1H); 3,54 (дд, 1H); 3,29 (тт, 1H); 3,21 (ддд, 1H); 2,36 (м, 1H); 2,13-1,86 (м, 2H); 1,76-1,61 (м, 1H).

Приклад 57

S-(4-Фтор-феніл)-{3-[5-(4-фтор-феніл)-4-метил-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанон



57(A) 1-(4-Фтор-бензоїл)-(S)-піперидин-3-карбонова кислота

До суспензії (S)-піперидин-3-карбонової кислоти гідрохлориду (0,75 г, 4,53 ммоль) в сухому дихлорметані (30мл), додавали по краплях триетиламін (1,97 мл, 14,0 ммоль) і 4-фторбензоїлхлорид (543 мл, 4,53 ммоль) при 0°C . Одержаний розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері азоту, потім додавали HCl 1N (30 мл) і фази розділяли. Органічний шар промивали HCl 1N (30 мл), водою (30 мл), сушили над Na_2SO_4 і випарювали при зниженому тиску з одержанням 1,05 г 1-(4-фтор-бензоїл)-(S)-піперидин-3-карбонової кислоти у вигляді жовтого масла, яке використовували у наступній стадії без додаткового очищення.

Вихід: 92%; РХМС (ЧУ): 6,55 хв. (Спосіб B); МС (ES+) одержували m/z 252,3.

57(B) M'-[1-(4-Фтор-бензоїл)-(3)-піперидин-3-карбоніл]-гідразинкарбонової кислоти трет-бутиловий естер

Суміш 1-(4-фтор-бензоїл)-(S)-піперидин-3-карбонової кислоти (1,05 г, 4,17 ммоль), трет-бутилкарбазату (0,55 г, 4,17 ммоль), НОВТ (0,562 г, 4,17 ммоль), $\text{EDCl} \cdot \text{HCl}$ (1,2 г, 6,25 ммоль) в сухому дихлорметані (8 мл) перемішували протягом ночі при температурі оточуючого середовища в атмосфері азоту. Потім додавали HCl 1N (30 мл) і фази розділяли. Органічний шар промивали HCl 1N (30 мл), NaOH 1N (30 мл \times 2 рази), потім водою (30 мл). Випарюванням органічного розчинника одержували неочищене жовте масло, яке очищували флеш-хроматографією (силікагель, елюент: ДХМ/MeOH 70/1) з одержанням 0,715 г N'-[1-(4-фтор-бензоїл)-(3)-піперидин-3-карбоніл]-гідразинкарбонової кислоти трет-бутилового естеру.

Вихід: 47% (жовте масло); РХМС (ЧУ): 6,40 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 366,2.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 333К, 300 МГц), δ (м.ч.): 8,04 (с широкий, 1H); 7,47-7,36 (м, 2H); 7,12-7,01 (м, 2H); 6,42 (с широкий, 1H); 4,12-3,90 (м широкий, 1H); 3,88-3,51 (м широкий, 2H); 3,34-3,09 (м широкий, 1H); 2,62-2,36 (м широкий, 1H); 2,18-1,84 (м, 2H); 1,81-1,64 (м, 1H); 1,47 (с, 9H); 1,52-1,43 (м, 1H)

57(C) Гідрохлорид підрозиду 1-(4-фтор-бензоїл)-(S)-піперидин-3-карбонової кислоти

0,55 г (1,5 ммоль) N'-[1-(4-фтор-бензоїл)-(S)-піперидин-3-карбоніл]-гідразинкарбонової кислоти трет-бутиловий естер суспендували в 5 мл дихлорметану і при 0°C , додавали 4 мл HCl 4N (розчин в діоксані). Розчин залишали нагрітись при кімнатній температурі і перемішували 1 год. 30 хв. Розчинник випарювали при зниженому тиску з одержанням 0,412 г 1-(4-фтор-бензоїл)-(S)-піперидин-3-карбонової кислоти підрозиду у вигляді білої надзвичайно гігроскопічної твердої речовини.

Вихід: 91%; РХМС (ЧУ): 5,4 хв. (Спосіб B); МС (ES+) одержували m/z 266,2.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 333K + D_2O , 300 МГц), δ (м.ч.): 7,41 (дд, 2H); 7,08 (дд, 2H); 4,45 (м, 1H); 4,11 (м, 1H); 3,84 (м, 1H); 3,39 (дд, 1H); 3,13 (м, 1H); 2,39 (м, 1H); 1,95 (м, 2H); 1,85-1,75 (м, 1H).

57(D) 4-Фтор-N-метил-бензімідоїлхлорид

Суспензію 4-фтор-N-метил-бензаміду (CAS: 701-49-5, 0,106 г, 0,69 ммоль) в тіонілхлориді (202 мл, 2,78 ммоль) кип'ятили із зворотним холодильником 1 год. 30 хв. Розчинник видаляли при зниженому тиску, потім додавали толуол і розчинник випарювали при зниженому тиску з одержанням жовтого масла, яке одразу використовували у наступній стадії.

57(E) S-(4-Фтор-феніл)-[3-[5-(4-фтор-феніл)-4-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл]-піперидин-1-іл]-метанон

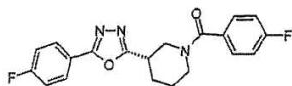
До розчину 4-фтор-N-метил-бензімідоїлхлориду, одержаного як описано в 58 (D), в сухому толуолі (8 мл) додавали гідрохлорид гідразиду 1-(4-фтор-бензоїл)-(3)-піперидин-3-карбонової кислоти (0,21 г, 0,69 ммоль) і безводний триетиламін (204 мл, 1,46 ммоль) в атмосфері азоту і одержану суміш кип'ятили із зворотним холодильником 2 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску, розводили дихлорметаном і промивали NaHCO_3 (вод.). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 і випарювали при зниженому тиску. Неочищену речовину потім очищували 2 послідовними флеш-хроматографіями (перша колонка: силікагель, градієнт елюента: від ДХМ/МеОН 20:1 до ДХМ/МеОН 4:1; друга колонка: силікагель, градієнт елюента: від ацетон/етилацетат 1:1 до ацетон/етилацетат 2:1) з одержанням 20 мг S-(4-фтор-феніл)-[3-[5-(4-фтор-феніл)-4-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл]-піперидин-1-іл]-метанону.

Вихід: 8% (біла тверда речовина); РХМС (ЧУ): 6,26 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 383,1.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц), δ (м.ч.): 7,65 (дд, 2H); 7,46 (дд, 2H); 7,20 (дд, 2H); 7,10 (дд, 2H); 4,46 (м широкий, 1H); 4,01 (м широкий, 1H); 3,66 (с, 3H); 3,39 (м, 1H); 3,19 (м, 1H); 2,98 (м широкий, 1H); 2,28-1,89 (м, 3H); 1,60 (м, 1H).

Приклад 58

(4-Фтор-феніл)-{(S)-3-[5-(4-фтор-феніл)-[1,3,4]оксадіазол-2-іл]-піперидин-1-іл]-метанон



58 (A) 4-Фтор-бензойної кислоти N'-[(S)-1-(4-фтор-бензоїл)-піперидин-3-карбоніл]-гідразид

Суміш гідрохлориду гідразиду 1-(4-фтор-бензоїл)-(3)-піперидин-3-карбонової кислоти, вже одержаного як описано в Прикладі 57 (C) (2,97 г, 11,2 ммоль), 4-фторбензойної кислоти (1,68 г, 11,2 ммоль), НОBT (1,5 г, 11,2 ммоль), EDCI.HCl (3,2 г, 16,8 ммоль) і сухого триетиламіну (5,43 мл, 39,5 ммоль) в сухому дихлорметані (80 мл) перемішували протягом ночі при температурі оточуючого середовища в атмосфері азоту. Потім додавали HCl 1N (80 мл) і фази розділяли. Органічний шар промивали HCl 1N (80 мл), NaOH 1N (80 мл \times 2 рази), потім водою (80 мл). Випарюванням органічного розчинника одержували неочищене

масло, яке очищували флеш-хроматографією (силікагель, елюент: ДХМ/МеОН/ NH_4OH 98/2/0,2). Сполуку, одержану після колонкової хроматографії знову очищували флеш-хроматографією (силікагель, елюент: ДХМ/МеОН/ NH_4OH 98/2/0,2) з одержанням чистого 4-фтор-бензойної кислоти N'-[(S)-1-(4-фтор-бензоїл)-піперидин-3-карбоніл]-гідразиду у вигляді білої твердої речовини (250 мг).

Вихід: 6%; РХМС (ЧУ): 5,88 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 388,0.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 333K, 300 МГц), δ (м.ч.): 8,91 (с широкий, 1H); 8,35 (с широкий, 1H); 7,83 (дд, 2H); 7,47 (дд, 2H); 7,13 (дд, 2H); 7,09 (дд, 2H); 4,03-3,76 (м, 3H); 3,32 (м, 1H); 2,61 (м, 1H); 2,22-1,93 (м, 2H); 1,77 (м, 1H); 1,55 (м, 1H).

58(B) (4-Фтор-феніл)-[3-[5-(4-фтор-феніл)-[1,3,4]оксадіазол-2-іл]-піперидин-1-іл]-метанон

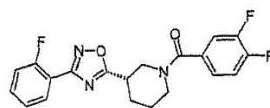
Суміш 4-фтор-бензойної кислоти N'-[(5)-1-(4-фтор-бензот)-птеридин-3-карбоніл]-гідразиду (100 мг, 0,26 ммоль), 4-толуолсульфонілхлориду (60 мг, 0,31 ммоль), 2-трет-бутиліміно-2-діетиламіно-1,3-диметил-пергідро-1,3,2-діаза-фосфорину на твердому носії (PS-BEMP, ex Fluka, 586 мг, 1,3 ммоль, завантаження 2,2 ммоль/г) в сухому тетрагідрофурани (6 мл) опромінювали мікрохвилями при наступних умовах: цикл MX: $t = 1$ хв., $P = 100$ W, час охолодження = 2 хв. Після 5 циклів MX, смолу відфільтровували і декілька разів промивали дихлорметаном. Розчинник випарювали при зниженому тиску з одержанням неочищеної твердої речовини, яку очищували флеш-хроматографією (силікагель, елюент: гексан/етилацетат 1:1). Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді білої твердої речовини (82 мг).

Вихід: 85%; РХМС (ЧУ): 6,75 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 370,1.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 K, 300 МГц), δ (м.ч.): 8,02 (м, 2H); 7,41 (м, 2H); 7,31-6,93 (м, 4H); 4,96-3,37 (м, 3H); 3,22 (м, 2H); 2,32 (м, 1H); 2,20-1,63 (м, 3H).

Приклад 59

(2-Фтор-феніл)-{(S)-3-[2-(3,4-дифтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон



Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 49(C), починаючи з S-3-[2-(2-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлориду і використовуючи 3,4-дифторбензоїлхлорид як переважний ацилхлорид. (2-Фтор-феніл)-{(S)-3-[2-(3,4-дифтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон в чистому вигляді одержували після флеш-хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/МеОН/ NH_4OH 99/1/0,1).

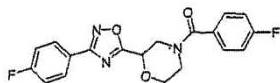
Вихід: 61% (гумоподібна тверда речовина); т.п. = 115-119°C; $[\alpha]_D^{20} = +92,2^\circ$ ($c = 1,14$, CHCl_3); РХМС (ЧУ): 7,25 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 388,0.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 333K, 300 МГц), δ (м.ч.): 8,01 (ддд, 1H); 7,48 (м, 1H); 7,33-7,15 (м, 5H); 4,37 (м,

1H); 3,93 (м, 1H); 3,59 (дд, 1H); 3,37-3,23 (м, 2H); 2,35 (м, 1H); 2,13-1,87 (м, 2H); 1,76-1,61 (м, 1H).

Приклад 60

(4-Фтор-феніл)-{2-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-морфолін-4-іл}-метанон



60(A) 2-[3-(4-Фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-морфолін-4-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

Суміш (R,S)-N-Вос-2-карбоксиморфоліну (0,5 г, 2,16 ммоль), N-гідрокси-4-фтор-бензамідину (0,333 г, 2,16 ммоль), EDCI.HCl (0,621 г, 3,24 ммоль), НОВТ (0,292 г, 2,16 ммоль) і безводного триетиламіну (605 мл, 4,32 ммоль) в діоксані (7 мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Суміш потім кип'ятили із зворотним холодильником 4 год. і концентрували при зниженому тиску. Залишок розводили етилацетатом (15 мл) і водою (15 мл), фази розділяли. Органічний шар промивали NaOH 1N (15 мл) і насиченим розчином солі, сушили над сульфатом натрію і випарювали при зниженому тиску. Неочищену речовину очищували флеш-хроматографією (силікагель, елюент: гексан/етилацетат 9/1) з одержанням 325 мг (вихід: 43%) 2-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-морфолін-4-карбонової кислоти трет-бутилового естеру у вигляді білого масла.

РХМС (ЧУ): 7,51 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 350,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц), δ (м.ч.): 8,11 (дд, 2H); 7,16 (дд, 2H); 4,83 (дд, 1H); 4,27 (м широкий, 1H); 4,09 (м, 1H); 3,87 (м, 1H); 3,74 (ддд, 1H); 3,41 (м широкий, 1H); 3,23 (ддд, 1H); 1,48 (с, 9H).

60(B) 2-[3-(4-Фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-морфоліну гідрохлорид

2-[3-(4-Фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-морфолін-4-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (0,325 г, 0,93 ммоль) розчиняли в дихлорметані (3 мл) і додавали по краплях 5 мл HCl 4N (розчин в діоксані). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі 2 год. Розчинник випарювали при зниженому тиску з одержанням 265 мг (вихід: 100%) 2-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-морфоліну гідрохлориду у вигляді білої твердої речовини.

РХМС (ЧУ): 5,68 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 250,1.

¹H-ЯМР (DMCO, 300 МГц), δ (м.ч.): 9,58 (с широкий, 1H); 8,09 (дд, 2H); 7,43 (дд, 2H); 5,38 (дд, 1H); 4,19-3,97 (м, 2H); 3,71 (дд, 1H); 3,45 (дд, 1H); 3,30-3,12 (м, 2H).

60(C) (4-Фтор-феніл)-{2-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-морфолін-4-іл}-метанон

До суспензії 2-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-морфоліну гідрохлориду (0,15 г, 0,53 ммоль) в безводному дихлорметані (6 мл) в атмосфері азоту, послідовно додавали триетиламін (155 мл, 1,1 ммоль) і 4-фторбензоїлхлорид (62 мл, 0,53 ммоль) при 0°C. Реакційну суміш залишали нагрітись при кімнатній температурі і перемішували протягом ночі. Додавали HCl 1N (6 мл) і фази розділяли. Орга-

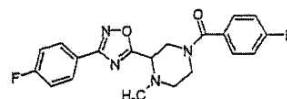
нічний шар промивали послідовно HCl 1N (6 мл), NaOH 1N (6 мл × 2 рази) і водою, потім сушили над сульфатом натрію і випарювали при зниженому тиску. Неочищену речовину очищували флеш-хроматографією (силікагель, елюент: гексан/етилацетат 7/3) з одержанням 120 мг (4-фтор-феніл)-{2-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-морфолін-4-іл}-метанону у вигляді білої твердої речовини.

Вихід: 61 %; т.п. = 116-117°C; РХМС (ЧУ): 7,33 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 372,0.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, 330 K), δ (м.ч.): 8,08 (дд, 2H); 7,47 (дд, 2H); 7,16 (дд, 2H); 7,12 (дд, 2H); 4,90 (дд, 1H); 4,39 (д широкий, 1H); 4,12 (ддд, 1H); 3,95 (д широкий, 1H); 3,79 (ддд, 1H); 3,71 (дд, 1H); 3,53 (ддд, 1H).

Приклад 61

(4-Фтор-феніл)-{3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-4-метил-піперазин-1-іл]-метанон



61 (A) Піперазин-1,3-дикарбонової кислоти 1-трет-бутиловий естер

До розчину 2-піперазин-карбонової кислоти дигідрохлориду (1,0 г, 4,92 ммоль) в 20 мл суміші вода/діоксан 1:1, додавали NaOH 6N для доведення рівня pH до 11. Розчин BOC-ON® (1,34 г, 5,41 ммоль) в діоксані (5 мл) потім додавали по краплях, при підтриманні рівня pH = 11 протягом додавання, і одержаний розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали додаткові 0,134 г BOC-ON® і реакційну суміш перемішували 2 год. Розчинник випарювали при зниженому тиску і залишок розводили сумішшю діетиловий етер/вода (60 мл). Фази розділяли і рівень pH водного шару доводили до 7 повільним додаванням HCl 1N. Випарюванням води при зниженому тиску одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини, яку сушили в вакуумній печі при 50°C і використовували у наступній стадії без очищення.

РХМС (ЧУ): 3,3 хв. (Спосіб B); МС (ES+) одержували m/z 231,0.

61 (B) 4-Метил-піперазин-1,3-дикарбонової кислоти 1-трет-бутиловий естер

Неочищений піперазин-1,3-дикарбонової кислоти 1-трет-бутиловий естер (4,92 ммоль), одержаний як описано в 62(A), суспендували в сухому ацетонітрилі (30 мл) в атмосфері азоту, додавали формальдегід (37 ваг % водний розчин, 367 мл, 4,92 ммоль) і Na(OAc)₃BH (2,3 г, 10,82 ммоль). Одержану суміш перемішували при КТ 3 год., потім повільно додавали насичений водний розчин NaHCO₃ для доведення рівня pH до 7. Суміш концентрували до сухого залишку при зниженому тиску з одержанням жовтої твердої речовини, яку використовували у наступній стадії без подальшого очищення.

РХМС (ЧУ): 3,19 хв. (Спосіб B); МС (ES+) одержували m/z 245,0.

61 (C) 3-[3-(4-Фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-4-метил-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

Суміш N-гідрокси-4-фтор-бензамідину (0,758 г, 4,92 ммоль), 4-метил-піперазин-1,3-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового естеру (4,92 ммоль), одержаного як описано в 62(B), EDCI.HCl (1,41 г, 7,38 ммоль), НОВТ (0,665 г, 4,92 ммоль) і безводного триетиламіну (1,38 мл, 9,84 ммоль) в діоксані (80 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом вихідних в атмосфері азоту. Потім, реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником 7 год. і розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок розводили водою (50 мл) і етилацетатом (50 мл), фази розділяли і органічний шар промивали послідовно водою (50 мл × 2 рази) і NaOH 1N (50 мл × 2 рази). Органічний шар сушили над Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску з одержанням жовтого масла. Очищенням неочищеного продукту флеш-хроматографією (силікагель, градієнт елюента: від гексан/етилацетат 8/2 до гексан/етилацетат 7/3) одержували 0,312 г 3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-4-метил-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру у вигляді жовтого масла.

Загальний вихід трьох стадій 22(A), 22(B) і 22(C): 18%.

РХМС (ЧУ): 7,34 хв. (Спосіб B); МС (ES+) одержували m/z 363,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, 328 К), δ (м.ч.): 8,11 (дд, 2H); 7,16 (дд, 2H); 4,01-3,90 (м, 2H); 3,83-3,62 (м, 3H); 3,17 (м, 1H); 2,55 (м, 1H); 2,43 (с, 3H); 1,41 (с, 9H).

61(D) 2-[3-(4-Фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-1-метил-піперазину дигідрохлорид

HCl 4N (3 мл розчин в діоксані) додавали по краплях в розчин [3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-4-метил-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (0,312 г, 0,86 ммоль) в метанолі (8 мл) і розчин перемішували протягом ночі при КТ. Випарюванням летких речовин при зниженому тиску одержали 2-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-1-метил-піперазину дигідрохлориду у вигляді білої твердої речовини (0,285 г).

Вихід: 100%; РХМС (ЧУ): 5,63 хв. (Спосіб A); МС (ES+) одержували m/z 263,2.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, 328 К), δ (м.ч.): 8,11 (дд, 2H); 7,16 (дд, 2H); 4,01-3,90 (м, 2H); 3,83-3,62 (м, 3H); 3,17 (м, 1H); 2,55 (м, 1H); 2,43 (с, 3H); 1,41 (с, 9H).

61 (E) (4-Фтор-феніл)-{3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-4-метил-піперазин-1-іл}-метанон

До суспензії 2-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-1-метил-піперазину дигідрохлориду (0,285 г, 0,86 ммоль) в безводному дихлорметані (6 мл) в атмосфері азоту послідовно додавали триетиламін (374 мл, 2,7 ммоль) і 4-фторбензоїлхлорид (102 мл, 0,86 ммоль) при 0°C. Реакційну суміш залишали нагрітись при кімнатній температурі і перемішували 2 год. Додавали NaOH 1N (6 мл) і фази розділяли. Органічний шар промивали послідовно NaOH 1N (6 мл) і водою, потім сушили над сульфатом натрію і

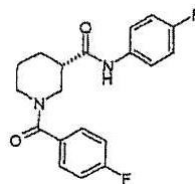
випарювали при зниженому тиску. Очищенням неочищеного продукту флеш-хроматографією (силікагель, елюент: ДХМ/MeOH/NH₄OH 99/1/0,1) одержували (4-фтор-феніл)-{3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-4-метил-піперазин-1-іл}-метанон (0,12 г).

Вихід: 36%; РХМС (ЧУ): 6,36 хв. (Спосіб A); МС (ES+) одержували m/z 385,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 328 К, 300 МГц), δ (м.ч.): 8,10 (дд, 2H); 7,40 (дд, 2H); 7,18 (дд, 2H); 7,06 (дд, 2H); 4,14-3,92 (м, 3H); 3,91-3,73 (м, 2H); 3,17 (м, 1H); 2,58 (м, 1H); 2,42 (с, 3H).

Приклад 62

(S)-1-(4-Фтор-бензоїл)-піперидин-3-карбонова кислота (4-фтор-феніл)-амід



62(A)

(S)-3-(4-Фтор-фенілкарбамоїл)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

Суміш S-1-Вос-піперидин-3-карбонової кислоти (0,3 г, 1,30 ммоль), EDCI.HCl (0,376 г, 1,96 ммоль), НОВТ (0,198 г, 1,30 ммоль) в сухому дихлорметані (6 мл) перемішували при КТ 1 год. в атмосфері азоту. Потім додавали 4-фторанілін (124 мл, 1,30 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом ночі при температурі оточуючого середовища. Розчинник випарювали при зниженому тиску і залишок розводили водою і етилацетатом. Фази розділяли, органічний шар промивали Na₂CO₃ 2M (вод.), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Неочищену речовину очищували фільтруванням через картридж з силікагелем (силікагель: 10 г, градієнт елюента: від петролейний етер/етилацетат 9/1 до петролейний етер/етилацетат 8/2) з одержанням 0,35 г (S)-3-(4-фтор-фенілкарбамоїл)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру.

Вихід: 84%; РХМС (ЧУ): 7,08 хв. (Спосіб A); МС (ES+) одержували m/z 323,2.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц), δ (м.ч.): 8,26 (с широкий, 1H); 7,53 (дд, 2H); 6,98 (дд, 2H); 3,82 (м, 1H); 3,67-3,46 (м, 2H); 3,23 (м, 1H); 2,49 (м, 1H); 2,06 (м, 1H); 1,89 (м, 1H); 1,63 (м, 1H); 1,50 (м, 1H); 1,46 (с, 9H).

62 (B) Гідрохлорид (S)-піперидин-3-карбонової кислоти (4-фтор-феніл)-амід

До охолодженого розчину (S)-3-(4-фтор-фенілкарбамоїл)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (0,34 г, 1,05 ммоль) в дихлорметані (5 мл) додавали по краплях 5,2 мл HCl 4N (розчин в діоксані) і розчин перемішували при КТ 45 хв. Розчинник випарювали при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (0,252 г).

Вихід: 92%; РХМС (ЧУ): 5,39 хв. (Спосіб A); МС (ES+) одержували m/z 223,2.

¹H-ЯМР (DMSO, 300 МГц), δ (м.ч.): 10,34 (с, 1H); 8,95 (с широкий, 2H); 7,63 (дд, 2H); 7,14 (дд,

2Н); 3,18 (м, 2Н); 3,02 (дд, 1Н); 2,88 (м, 2Н); 2,04 (м, 1Н); 1,88-1,55 (м, 3Н).

62 (С) (S)-1-(4-Фтор-бензоїл)-піперидин-3-карбонової кислоти (4-фтор-феніл)-амід

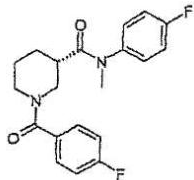
4-Фторбензоїлхлорид (53 мл, 0,45 ммоль) додавали при 0°C до розчину гідрохлориду (3)-піперидин-3-карбонової кислоти (4-фтор-феніл)-аміду (0,116 г, 0,45 ммоль) і триетиламіну (131 мл, 0,94 ммоль) в дихлорметані (3 мл) в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували при КТ 2,5 год., розчинник випарювали і залишок розводили водою і етилацетатом. Фази розділяли і органічний шар промивали НСІ 1Н (10 мл), Na₂CO₃ 2М (вод.) (10 мл) і насиченим розчином солі (10 мл). Органічний шар сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску з одержанням 0,127 г (S)-1-(4-фтор-бензоїл)-піперидин-3-карбонової кислоти (4-фтор-феніл)-аміду у вигляді білої твердої речовини.

Вихід: 82%; т.п. = 163-164°C; $[\alpha]_D^{20} = +54,7^\circ$ (с = 0,995, CHCl₃); РХМС (ЧУ): 6,68 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 345,0.

¹Н-ЯМР (CDCl₃, 333 К, 300 МГц), δ (м.ч.): 8,28 (с широкий, 1Н); 7,56 (дд, 2Н); 7,41 (дд, 2Н); 7,09 (дд, 2Н); 7,01 (дд, 2Н); 4,05 (м широкий, 1Н); 3,89 (дд, 1Н); 3,65 (м широкий, 1Н); 3,40 (м широкий, 1Н); 2,63 (м, 1Н); 2,26 (м, 1Н); 1,95 (м, 1Н); 1,64 (м, 1Н); 1,56 (м, 1Н).

Приклад 63

(S)-1-(4-Фтор-бензоїл)-піперидин-3-карбонової кислоти (4-фтор-феніл)-метил-амід



63 (А) (S)-3-[(4-Фтор-феніл)-метил-карбамоїл]-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

Суміш S-1-Вос-піперидин-3-карбонової кислоти (0,3 г, 1,30 ммоль), EDCI·HCl (0,376 г, 1,96 ммоль), НОВТ (0,198 г, 1,30 ммоль) в діоксані (4 мл) перемішували при КТ 1 год. в атмосфері азоту. Потім додавали N-метил-4-фтор-анілін (164 мг, 1,30 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 80°C 2 год. і потім перемішували при кімнатній температурі 2 дні. Розчинник випарювали при зниженому тиску і залишок розводили водою і етилацетатом. Фази розділяли, органічний шар промивали Na₂CO₃ 2М (вод.), сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Неочищену речовину очищували фільтруванням через картридж з силікагелем (силікагель: 10 г, градієнт елюента: від петролейний етер/етилацетат 9/1 до петролейний етер/етилацетат 7/3) з одержанням 0,209 г (S)-3-[(4-фтор-феніл)-метил-карбамоїл]-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру.

Вихід: 47%; РХМС (ЧУ): 7,0 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 337,2.

¹Н-ЯМР. (CDCl₃, 300 МГц), δ (м.ч.): 7,22-7,07 (м, 4Н); 4,00 (м, 2Н); 3,22 (с, 3Н); 2,89 dd, 1Н);

2,63 (м, 1Н); 2,27 (м, 1Н); 1,78-1,65 (м, 2Н); 1,61-1,50 (м, 2Н); 1,40 (с, 9Н).

63(В) Гідрохлорид (S)-піперидин-3-карбонової кислоти (4-фтор-феніл)-метил-амід

До охолодженого розчину (S)-3-[(4-фтор-феніл)-метил-карбамоїл]-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (0,205 г, 0,61 ммоль) в дихлорметані (4 мл) додавали по краплях 3 мл НСІ 4Н (розчин в діоксані) і розчин перемішували при КТ 1 год. Розчинник випарювали при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (0,16 г).

Вихід: 96%.

РХМС (ЧУ): 5,37 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 237,1.

¹Н-ЯМР (ДМСО + ТФО, 333 К, 300 МГц), δ (м.ч.): 8,98-8,45 (м, 2Н); 7,43 (дд, 2Н); 7,28 (дд, 2Н); 3,16 (с, 3Н); 3,16-2,67 (м, 5Н); 1,80-1,34 (м, 4Н).

63(С) (S)-1-(4-Фтор-бензоїл)-піперидин-3-карбонової кислоти (4-фтор-феніл)-метил-амід

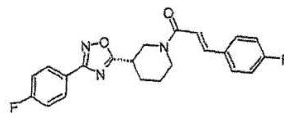
4-Фторбензоїлхлорид (47 мл, 0,40 ммоль) додавали при 0°C до розчину гідрохлориду (S)-піперидин-3-карбонової кислоти (4-фтор-феніл)-метил-аміду (0,11 г, 0,40 ммоль) і триетиламіну (112 мл, 0,80 ммоль) в дихлорметані (3 мл) в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували при КТ 2 год., розчинник випарювали і залишок розводили водою і етилацетатом. Фази розділяли і органічний шар промивали НСІ 1Н (10 мл), Na₂CO₃ 2М (вод.) (10 мл) і насиченим розчином солі (10 мл). Органічний шар сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску з одержанням 0,121 г (S)-1-(4-фтор-бензоїл)-піперидин-3-карбонової кислоти (4-фтор-феніл)-метил-аміду у вигляді гумоподібної твердої речовини.

Вихід: 84%; $[\alpha]_D^{20} = +48,9^\circ$ (с = 4,020, CHCl₃); РХМС (ЧУ): 6,61 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 359,1.

¹Н-ЯМР (CDCl₃, 333 К, 300 МГц), δ (м.ч.): 7,28 (дд, 2Н); 7,13-7,00 (м, 6Н); 4,06 (м широкий, 2Н); 3,20(с, 3Н); 3,17 (м, 1Н); 2,89 (м, 1Н); 2,40 (м, 1Н); 1,94-1,66 (м, 3Н); 1,28 (м, 1Н).

Приклад 64

(E)-3-(4-Фтор-феніл)-1-[(S)-3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-пропенон



Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 36, використовуючи 4-фторкоричну кислоту як переважну кислоту і S-3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин гідрохлорид (одержаний як описано в Прикладі 12). (E)-3-(4-Фтор-феніл)-1-[(S)-3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-пропенон в чистому вигляді одержували після розтирання з діетиловим етером.

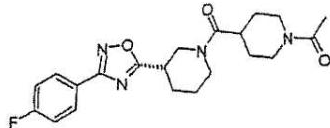
Вихід: 77% (біла тверда речовина); т.п. = 137-139°C; $[\alpha]_D^{20} = +191,7^\circ$ (с = 1,49, CHCl₃); РХМС

(ЧУ): 7,62 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 396,1.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц), δ (м.ч.): 8,06 (дд, 2H); 7,63 (д, 1H); 7,50 (дд, 2H); 7,13 (дд, 2H); 7,06 (дд, 2H); 6,87 (д, 1H); 4,52 (м, 1H); 4,08 (ддд, 1H); 3,59 (м, 1H); 3,37 (ддд, 1H); 3,24 (м, 1H); 2,33 (м, 1H); 2,07 (м, 1H); 1,93 (м, 1H); 1,78-1,62 (м, 1H).

Приклад 65

1-(4-{(S)-3-[3-(4-Фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбоніл}-піперидин-1-іл)-етанон



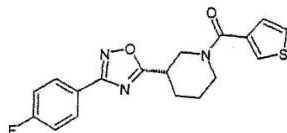
Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 36, використовуючи 1-ацетилпіперидин-4-карбонову кислоту як переважну кислоту і S-3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлорид (одержаний як описано в Прикладі 12). 1-(4-{(S)-3-[3-(4-Фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбоніл}-піперидин-1-іл)-етанон в чистому вигляді одержували після флеш-хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/MeOH/NH₄OH 98/2/0,2).

Вихід: 57% (жовта гумоподібна тверда речовина); $[\alpha]_D^{20} = +88,3^\circ$ ($c = 2,23$, CHCl_3); РХМС (ЧУ): 6,5 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 401,2.

^1H -ЯМР ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$, 330 К, 300 МГц), δ (м.ч.): 8,06 (дд, 2H); 7,15 (дд, 2H); 4,68-3,73 (м, 5H); 3,65-2,97 (м, 3H); 2,80 (м, 2H); 2,29 (м, 1H); 2,13-1,56 (м, 10H).

Приклад 66

{(S)-3-[3-(4-Фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-тіофен-3-іл-метанон



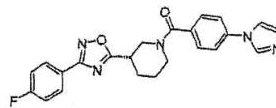
Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 36, використовуючи тіофен-3-карбонову кислоту як переважну кислоту і S-3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлорид (одержаний як описано в Прикладі 12). {(S)-3-[3-(4-Фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-тіофен-3-іл-метанон в чистому вигляді одержували після флеш-хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/MeOH 99,5/0,5).

Вихід: 57% (гумоподібна тверда речовина); $[\alpha]_D^{20} = +79,8^\circ$ ($c = 0,9$, CHCl_3); РХМС (ЧУ): 7,19 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 358,1.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц), δ (м.ч.): 8,07 (дд, 2H); 7,54 (дд, 1H); 7,34 (дд, 1H); 7,20 (дд, 1H); 7,15 (дд, 2H); 4,53 (м, 1H); 4,11 (м, 1H); 3,51 (дд, 1H); 3,32-3,19 (м, 2H); 2,35 (м, 1H); 2,09-1,87 (м, 2H); 1,77-1,61 (м, 1H).

Приклад 67

{(S)-3-[3-(4-Фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-[4-імідазол-1-іл-феніл]-метанон



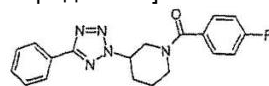
Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 36, використовуючи 4-(1H-імідазол-1-іл)бензойну кислоту як переважну кислоту і S-3-[3-(4-фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлорид (одержаний як описано в Прикладі 12). {(S)-3-[3-(4-Фтор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-[4-імідазол-1-іл-феніл]-метанон в чистому вигляді одержували після флеш-хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/MeOH/NH₄OH 98,5/1,5/0,15).

Вихід: 64% (не зовсім біла тверда речовина); $[\alpha]_D^{20} = +125,7^\circ$ ($c = 1,707$, CHCl_3); РХМС (ЧУ): 6,66 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 418,1.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц), δ (м.ч.): 8,19 (м широкий, 1H); 8,07 (дд, 2H); 7,59 (д, 2H); 7,49 (д, 2H); 7,32 (м, 2H); 7,16 (дд, 2H); 4,42 (м, 1H); 3,99 (м, 1H); 3,59 (дд, 1H); 3,39-3,21 (м, 2H); 2,36 (м, 1H); 2,14-1,90 (м, 2H); 1,72 (м, 1H).

Приклад 68

(4-Фтор-феніл)-[3-(5-феніл-тетразол-2-іл)-піперидин-1-іл]-метанон



68 (А) (4-Фтор-феніл)-[3-гідрокси-піперидин-1-іл]-метанон

Суміш 3-гідроксіпіперидину (0,6 г, 5,93 ммоль), 4-фторбензойної кислоти (0,83 г, 5,93 ммоль), НОВТ (0,8 г, 5,93 ммоль), EDCI.HCl (1,7 г, 8,9 ммоль) і сухого триетиламіну (1,66 мл, 11,86 ммоль) в сухому диетилметані (30 мл) перемішували протягом ночі при температурі оточуючого середовища в атмосфері азоту. Потім додавали HCl 1N (30 мл) і фази розділяли. Органічний шар промивали HCl 1N (30 мл), NaOH 1N (30 мл \times 2 рази), потім водою (30 мл). Випарюванням органічного розчинника одержували (4-фтор-феніл)-[3-гідрокси-піперидин-1-іл]-метанон у вигляді білого масла (0,7 г).

Вихід: 53%; РХМС (ЧУ): 5,49 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 224,1.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц), δ (м.ч.): 7,43 (дд, 2H); 7,08 (дд, 2H); 3,83 (м, 1H); 3,73 (м, 1H); 3,56 (м, 1H); 3,43 (м, 2H); 1,99-1,79 (м, 2H); 1,74-1,42 (м, 2H).

68 (В) (4-Фтор-феніл)-[3-(5-феніл-тетразол-2-іл)-піперидин-1-іл]-метанон

До розчину (4-фтор-феніл)-[3-гідрокси-піперидин-1-іл]-метанону (0,2 г, 0,89 ммоль) в сухому тетрагідрофурані (8 мл), однією порцією додавали трифенілфосфін (0,235 г, 0,89 ммоль) при 0°C в атмосфері азоту. Діізопропіл-азадикарбоксилат (DIAD, 175 мкл, 0,89 ммоль) додавали по краплях до реакційної суміші з охолодженням при 0°C. Реакційну суміш залишали нагрітись при кімнатній температурі і перемішували при КТ 24 год. Потім додавали трифенілфосфін (0,118 г, 0,45 ммоль) і діізопропіл-азадикарбоксилат (DIAD, 87 мкл, 0,45 ммоль) при 0°C і реакційну суміш перемішували при КТ протягом ночі. Розчинник випарювали при знижено-

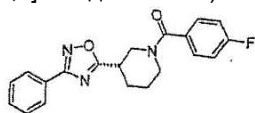
му тиску з одержанням жовтого масла, яке очищували флеш-хроматографією (силікагель, елюент: гексан/етилацетат 6/4). (4-Фтор-феніл)-[3-(5-феніл-тетразол-2-іл)-піперидин-1-іл]-метанон одержували у вигляді густого масла (132 мг).

Вихід: 42%; РХМС (ЧУ): 7,04 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 352,1.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц, 323 К), δ (м.ч.): 8,12 (дд, 2H); 7,55-7,35 (м, 5H); 7,07 (дд, 2H); 4,90 (м, 1H); 4,50 (м, 1H); 4,33-3,69 (м, 3H); 3,36 (м, 1H); 2,57-2,28 (м, 1H); 2,14-1,96 (м, 1H); 1,84-1,66 (м, 1H).

Приклад 69

(4-Фтор-феніл)-[(S)-3-(3-феніл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанон



69(A) S-3-(3-Феніл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 46 (A), починаючи з бензонітрилу.

S-3-(3-Феніл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер одержували у вигляді бежевого масла, яке використовували у наступній стадії без додаткового очищення (вихід: 85%).

РХМС (ЧУ): 7,83 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 330,2.

69(B) S-3-(3-Феніл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидину гідрохлорид

Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 46 (B), починаючи з S-3-(3-феніл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (вихід: 100%).

69(C) (4-Фтор-феніл)-[(S)-3-(3-феніл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанон

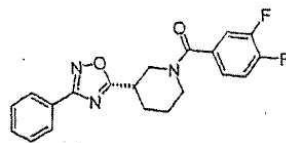
Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 46(C), починаючи з S-3-(3-феніл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидину гідрохлориду і використовуючи 4-фторбензоїлхлорид як переважний ацилхлорид. (4-Фтор-феніл)-[(S)-3-(3-феніл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанон в чистому вигляді одержували після очищення хроматографією через картридж з силікагелем (градієнт елюента: від гексан/етилацетат 8/2 до гексан/етилацетат 6/4).

Вихід: 60% (біла тверда речовина); т.п. = 116-118°C; $[\alpha]_D^{20} = +99,3^\circ$ ($c = 0,64$, CHCl_3); РХМС (ЧУ): 7,21 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 352,2.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц, 323 К), δ (м.ч.): 8,06 (м, 2H); 7,54-7,37 (м, 5H); 7,08 (м, 2H); 4,42 (м, 1H); 3,99 (м, 1H); 3,52 (дд, 1H); 3,26 (ддд, 2H); 2,34 (м, 1H); 2,12-1,59 (м, 3H).

Приклад 70

(3,4-Дифтор-феніл)-[(S)-3-(3-феніл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанон



Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 46(C), починаючи з 5-3-(3-феніл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидину гідрохлориду і використовуючи 3,4-дифторбензоїлхлорид як переважний ацилхлорид.

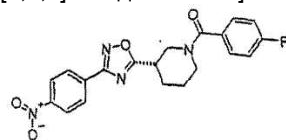
(3,4-Дифтор-феніл)-[(S)-3-(3-феніл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-піперидин-1-іл]-метанон в чистому вигляді одержували після очищення хроматографією через картридж з силікагелем (градієнт елюента: від гексан/етилацетат 8/2 до гексан/етилацетат 6/4).

Вихід: 31% (біла тверда речовина); т.п. = 149-151°C; $[\alpha]_D^{20} = +111,7^\circ$ ($c = 0,55$, CHCl_3); РХМС (ЧУ): 7,33 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 370,2.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц, 323 К), δ (м.ч.): 8,06 (дд, 2H); 7,53-7,42 (м, 3H); 7,35-7,11 (м, 3H); 4,36 (м, 1H); 3,93 (м, 1H); 3,57 (дд, 1H); 3,40-3,16 (м, 2H); 2,33 (м, 1H); 2,14-1,56 (м, 3H).

Приклад 71

(4-Фтор-феніл)-[(S)-3-[3-(4-нітро-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон



71 (A) S-3-[3-(4-Нітро-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 46(A), починаючи з 4-нітробензонітрилу. S-3-[3-(4-Нітро-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер одержували у вигляді жовтої твердої речовини і використовували у наступній стадії без додаткового очищення (вихід: 83%).

РХМС (ЧУ): 7,93 хв. (Спосіб А); МС (ES+) одержували m/z 375,1.

71 (B) S-3-[3-(4-Нітро-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлорид

Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 46(B), починаючи з 5-3-[3-(4-Нітро-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (вихід: 100%).

71 (C) (4-Фтор-феніл)-[(S)-3-[3-(4-нітро-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон

Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 46(C), починаючи з S-3-[3-(4-Нітро-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлориду і використовуючи 4-фторбензоїлхлорид як переважний ацилхлорид. (4-Фтор-феніл)-[(S)-3-[3-(4-нітро-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон в чистому вигляді одержували після очищення хроматографією через картридж (градієнт елюента: від гексан/етилацетат 8/2 до гексан/етилацетат 6/4).

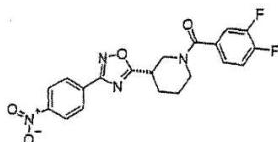
та: від гексан/етилацетат 8/2 до гексан/етилацетат 6/4).

Вихід: 48% (жовта тверда речовина); т.п. = 162-164°C; $[\alpha]_D^{20} = +111,5^\circ$ (с = 0,59, CHCl₃); РХМС (ЧУ): 7,29 хв. (Спосіб А); МС (ES⁺) одержували m/z: 397,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, 323 К), δ (м.ч.): 8,29 (дд, 4H); 7,43 (дд, 2H); 7,10 (дд, 2H); 4,47 (м, 1H); 3,98 (м, 1H); 3,54 (дд, 1H); 3,37-3,19 (м, 2H); 2,36 (м, 1H); 2,11-1,57 (м, 3H).

Приклад 72

(3,4-Дифтор-феніл)-{(S)-3-[3-(4-нітро-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон



Сполуку одержували відповідно до методики, описаної в Прикладі 46(С), починаючи з S-3-[3-(4-Нітро-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлориду і використовуючи 3,4-дифторбензоїлхлорид як переважний ацилхлорид. (3,4-Дифтор-феніл)-{(S)-3-[3-(4-нітро-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон в чистому вигляді одержували після очищення хроматографією через картридж (градієнт елюента: від гексан/етилацетат 8/2 до гексан/етилацетат 6/4).

Вихід: 44% (жовта тверда речовина); т.п. = 138-140°C; $[\alpha]_D^{20} = +112,4^\circ$ (с = 0,50, CHCl₃); РХМС (ЧУ): 7,39 хв. (Спосіб А); МС (ES⁺) одержували m/z: 415,1.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, 328 К), δ (м.ч.): 8,38-8,19 (м, 4H); 7,35-7,10 (м, 3H); 4,41 (м, 1H); 3,92 (м, 1H); 3,58 (дд, 1H); 3,32 (м, 2H); 2,48-1,59 (м, 4H).

Фармакологія:

Сполуки за цим винаходом є позитивним алостеричним модулятором mGluR5. Як такі, ці сполуки ймовірно не будуть зв'язуватись з ортостеричними сайтами розпізнання глутамату, і самі не будуть активувати mGluR5. Навпаки, відповідь mGluR5 на концентрацію глутамату, або агоніста mGluR5 збільшуватиметься у разі присутності сполук Формули I. Передбачають, що сполуки Формули I здійснюватимуть свій вплив на mGluR5 через їх здатність посилювати функцію рецептора.

Приклад А

Дослідження зв'язування mGluR5 на рецептурі мембрани мозку пацюків

Активність сполуки за винаходом досліджували шляхом методики радіологічного аналізу зв'язування, використовуючи кортикальні мембрани пацюків і тритутований 2-метил-6-(фенілетиніл)-піридин ([³H]-МРЕР) як ліганд подібно способам, описаним в публікації Gasparini et al. (2002) Bioorg. Med. Chem. Lett 12: 407-409 і в Anderson et al. (2002) J. Pharmacol. Exp. Ther. 303: 1044-1051.

Рецептура мембрани:

Кору відсікали від мозків 200-300 г пацюків Спрер-Доулі (Charles River Laboratories, L'Arbresle, Франція). Тканини гомогенізували в 10

об'ємах (об./вага) крижаного 50 мМ HEPES-NaOH (рН 7,4), використовуючи руйнівний пристрій Polytron (Kinematic AG, Люцерн, Швейцарія), і центрифугували 30 хв. при 40 000 об./хв. (4°C). Супернатант зливали і шарик промивали двічі шляхом повторного суспендування в 10 об'ємах 20 мМ HEPES-NaOH, рН 7,4. Білкову концентрацію визначали способом Бредфорда (набір для дослідження білків від Bio-Rad, Райнах, Швейцарія) із альбуміном бичачої сироватки як стандартом.

Експерименти [³H]-МРЕР зв'язування:

Мембрани розморожували і повторно суспендували в буфері для зв'язування, що містив 20 мМ HEPES-NaOH, 3 мМ МдCl₂, 3 мМ CaCl₂, 100 мМ NaCl, рН 7,4.

Дослідження конкурентного зв'язування проводили шляхом інкубування 1 год. при 4°C: 3 мМ [³H]-МРЕР (39 Сі/ммоль, Tocris, Cookson Ltd, Брістоль, Великобританія), 50 мкг мембрани і сполуки у концентрації у межах 0,003 нМ - 30 мкМ сполук, при загальному об'ємі реакційної суміші 300 мкл. Неспецифічне зв'язування визначали використовуючи 30 мкМ МРЕР. Реакцію припиняли швидким фільтруванням через фільтрувальні планшети з скловолокна (Unifilter 96-лункові GF/B фільтрувальні планшети, Perkin-Elmer, Шверценбах, Швейцарія) використовуючи 4 × 400 мкл крижаний буфер і використовуючи харвестер клітин (Filtermate, Perkin-Elmer, Даунерс Грув, США). Радіоактивність визначали рідинно-сцинтиляційною спектрометрією, використовуючи зчитувальний пристрій планшетів з 96 лунками (TopCount, Perkin-Elmer, Даунерс Грув, США).

Аналіз показників:

Криві інгібування одержували використовуючи програму Prism GraphPad (Graph Pad Software Inc, Сан-Дієго, США). Показники IC₅₀ визначали на основі принаймні трьох незалежних експериментів і показники одержували з кривих концентрація/відповідь з 8 точок за допомогою нелінійного регресивного аналізу.

Сполуки за цим винаходом мали здатність інгібувати [³H]-МРЕР зв'язування в кортикальній мембрані пацюків із показником IC₅₀ менше, ніж приблизно 100 мкМ, або менше, ніж приблизно 30 мкМ і 10 мкМ, і переважно менше, ніж приблизно 3 мкМ.

Приклад В

Дослідження mGluR5 на культуральних кортикальних астроцитах пацюків

Під впливом факторів росту (основного фактору росту фібробластів, епідермального фактору росту), культуральні астроцити експресують групу I-Gq-зв'язаних mGluR транскриптів, а саме mGluR5, але жодної з сплайс-форм mGluR1, і, як наслідок, спостерігаємо функціональну експресію mGluR5 рецепторів (Miller et al. (1995) J. Neurosci. 15:6103-9): Стимулювання mGluR5 рецепторів селективним агоністом CHPG і повна блокада глутамат-індукованого гідролізу фосфоінозитидів (ФІ), і наступне підвищення внутрішньоклітинної концентрації кальцію специфічним антагоністом, таким як МРЕР, підтверджує єдину експресію mGluR5 рецепторів в цій рецептурі.

Рецептуру визначили і застосували для визначення здатності сполук за винаходом сприяти підвищенню концентрації Ca^{2+} , індукованому глутаматом, без проявлення будь-якої значної активності при застосуванні у відсутності глутамату.

Первинна культура кортикальних астроцитів:

Первинні культури нейроглії одержували з кори 15-денних ембріонів пацюків Спрег-Дуолі використовуючи модифікацію способу, описаного в публікаціях Me Carthy and de Vellis (1980) J. Cell Biol. 85:890-902, і Miller et al. (1995) J. Neurosci. 15(9):6103-9. Кору відсікали і руйнували шлямпом розтирання в стерильному буфері, що містив 5,36 мМ KCl, 0,44 мМ H_2CO_3 , 4,17 мМ KH_2PO_4 , 137 мМ NaCl, 0,34 мМ NaH_2PO_4 , 1 г/л глюкози. Одержаний клітинний гомогенат вносили в T75 колби, що містили полі-О-лізин (BIOCOAT, Becton Dickinson Biosciences, Ерембодерем, Бельгія), в середовище Ігла, модифіковане по схемі Дюльбекко (D-MEM GlutaMAX™ I, Invitrogen, Базель, Швейцарія) і забуфероване 25 мМ HEPES і 22,7 мМ NaHCO_3 , і в яке додали 4,5 г/л глюкози, 1 мМ піруват і 15 % фетальної телячої сироватки (FCS, Invitrogen, Базель, Швейцарія), пеніцилін і стрептоміцин, і інкубували при 37°C і 5% CO_2 . Для наступного посіву, добавку ФТС зменшували до 10 %. Через 12 днів клітини після трипсинізації розміщували у 384-лункові планшети, що містили полі-и-лізин, при щільності 20 000 клітин на лунку в культуральному буфері, збагаченому 5 нг/мл βFGF (основний фактор росту фібробластів) (Invitrogen, Базель, Швейцарія) і 10 нг/мл EGF (епідермальний фактор росту) (Invitrogen, Базель, Швейцарія).

Дослідження підвищення концентрації Ca^{2+} із використанням кортикальних астроцитів пацюків:

Через 2 дні інкубування, клітини промивали буфером для дослідження, що містив:

142 мМ NaCl, 6 мМ KCl, 1 мМ Mg_2SO_4 , 1 мМ CaCl_2 , 20 мМ HEPES, 1 г/л глюкози, 0,125 мМ сульфінпіразону, pH 7,4. Через 60 хв. після завантаження 4 мМ Fluo-4 (TefLabs, Остін, штат Техас), клітини промивали тричі 50 мкл ФБС буфером і повторно суспендували в 45 мкл буферу для дослідження. Планшети потім переносили у флуорометр для зчитування планшет (FLIPR, Molecular Devices, Саннівейл, штат Каліфорнія) для визначення внутрішньоклітинного потоку кальцію. Після моніторингу флуоресценції 15 сек. для визначення базового рівня розчини ДМСО, які містили різні концентрації репрезентативних сполук за винаходом, розведених в буфері для дослідження (15 мкл 4 X розведень) додавали в планшету з клітинами із або без 1 мкМ глутамату: 1 мкМ глутамату, концентрація, яка забезпечує 20 % максимальної відповіді глутамату (EC_{20}) в наших експериментальних умовах і відповідно до опублікованої інформації, була концентрацією, яку застосовували для визначення властивостей позитивного алостеричного модулятора сполук за винаходом. Кінцева концентрація ДМСО в дослідженні складала 0,3 %. В кожному експерименті флуоресценцію потім спостерігали як функцію часу, що складав 3 хв., і показники аналізували використовуючи програми

Microsoft Excel і GraphPad Prism. Кожну точку показників також вимірювали двічі.

Аналіз показників:

Криві концентрація/відповідь репрезентативних сполук за цим винаходом в присутності EC_{20} глутамату одержували використовуючи програму Prism GraphPad (Graph Pad Software Inc, Сан-Дієго, США). Криві підганяли до логістичного рівняння з чотирма невідомими ($Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{-(\text{LogEC}_{50} - X) * \text{HillSlope}})$), що дозволяло визначити значення EC_{50} . Кожну криву одержували на основі кожної тричі визначеної точки і 8 концентрацій.

Показники, наведені на Фігурі 1, ілюструють здатність 3 мкМ прикладів № 12, № 55 і № 56 збільшувати стимуляцію, індуковану 1 мкМ глутамату, в первинній кортикальній експресуючій mGluR5 культурі клітин. Приклади № 12, № 55 і № 56 не мали статистично значущої агоністичної активності при тестуванні при відсутності глутамату у порівнянні із показником буфера.

Кожна гістограма є усередненою і представляє S.E.M. тричі визначених точок, та є репрезентативною для трьох незалежних експериментів.

Фігура 1 демонструє підвищення індукованої 1 мкМ глутамату концентрації Ca^{2+} в культуральних астроцитах пацюків в присутності 3 мкМ прикладів №№ 12, 55 і 56 за цим винаходом.

Результати, представлені в Прикладі А і Прикладі В демонструють, що сполуки, описані в цьому винаході, не мають впливу як такі на mGluR5. В той же час, якщо сполуки додають разом із агоністом mGluR5, таким як глутамату, або CHPG, встановлений ефект значно посилюється у порівнянні із ефектом агоністу окремо при тій же концентрації.

Окрім того, сполуки за цим винаходом мають здатність інгібувати зв'язування mGluR5 негативного алостеричного модулятора в рецептурі кортикальної мембрани пацюків, яка була нещодавно описана для 3,3'-дифторбензаальдазину (DFB), іншого mGluR5 позитивного алостеричного модулятора (O'Brien JA et al (2003) Mol Pharmacol. 64:731-40). Окрім того, DFB не здатні інгібувати зв'язування $[3\text{H}]$ -квіскалату із ортостеричним глутаматним сайтом (O'Brien JA et al (2003) Mol Pharmacol. 64:731-40). В цілому, ці відомості свідчать про те, що сполуки за цим винаходом є позитивним алостеричним модулятором mGluR5 рецептора в природному середовищі і вони не зв'язуються з ортостеричним сайтом зв'язування рецептора.

Таким чином, передбачають, що позитивні алостеричні модулятори за цим винаходом підвищать ефективність глутамату або агоністів mGluR5 на mGluR5 рецепторі. Тому, передбачають, що ці позитивні алостеричні модулятори будуть корисними при лікуванні різних неврологічних і психіатричних розладів, пов'язаних із дисфункцією глутамату, які піддаються лікуванню за цим винаходом, і інших, які можуть лікуватись такими позитивними алостеричними модуляторами.

Приклад С

Тваринні моделі шизофренії

Фенциклідинова (PCP) модель шизофренії

PCP-індуковане посилення локомоторної активності є загальновизнаною моделлю шизофренії. Ця модель ґрунтується на свідченні того, що фенциклідін індукує подібний на шизофренію синдром у людей, включно із посиленням моторики, порушення когнітивних функцій і погіршення робочої пам'яті (Steinpreis RE (1996) *Behav Br Res.* 74:45-55; Abi-Saab et al. (1998) *Pharmacopsychiatry*, 31:104-109). Окрім того, також було продемонстровано, що антипсихотичні лікарські засоби, які ефективні при лікуванні шизофренії, зменшують дію PCP, внаслідок якої посилюється локомоторна активність (Gleason & Shannon (1997) *Psychopharmacology*, 129:79-84). Ці результати демонструють, що активація локомоторної активності, індукована PCP, є придатною моделлю для скринінгу сполук, які можуть бути корисними при лікуванні шизофренії.

Амфетамінова модель шизофренії

Амфетамін-індуковане посилення локомоторної активності є загальновизнаною моделлю позитивних симптомів шизофренії. Ця модель ґрунтується на свідченні того, що амфетамін посилює моторику і може індукувати психотичний стан у людей (Yui et al. (2000) *Ann NY Acad Sci* 914:1-12). Окрім того відомо, що амфетамін-індуковане посилення локомоторної активності блокується антипсихотичними лікарськими засобами, які є ефективним при лікуванні шизофренії (Amt (1995) *Eur J Pharmacol* 283:55-62). Ці результати ілюструють той факт, що індукована амфетамінами активація локомоторної активності є придатною моделлю для скринінгу сполук, які можуть бути корисними для лікування шизофренії.

Об'єкти: наведені дослідження проводились у відповідності до політики турботи про тварин і їх використання компанії Аддекс Фармасьютікалз (Addex Pharmaceuticals) і законів та директив Швейцарії, що регулюють питання турботи про тварин та їх використання. Мишей-самців C57BL6/J (20-30 г) віком 7 тижнів на момент поставки розміщували групами і тримали із підтриманням температури і вологості необхідними засобами при 12-годинному циклі світло/темрява принаймні 7 днів перед використанням. Миші мали вільний доступ до їжі та води, за винятком періодів проведення досліджень локомоторної активності.

Оцінка локомоторної (рухової) активності: Досліджували вплив сполук на активацію локомоторної активності у мишей, індуковану PCP або амфетаміном. Локомоторну активність мишей досліджували у білих пластикових боксах площею 35 см × 35 см із вистою стін 40 см. Локомоторну активність (рухи) фіксували за допомогою відеосистеми стеження (VideoTrack, Viewpoint, Champagne au Mont d'Or, Франція), яка записувала рухи мишей при пересуванні. До тестування миші не використовували для проведення дослідів з пристроєм. У дні тестування вводились тестові сполуки (10, 30, 50 або 100 мг/кг ip (внутрішньоочеременно)), або контролю за 120 хвилин до впорскування PCP (5 мг/кг ск (підшкірно)), амфетаміну (3,0 мг/кг ск), або фізіологічного розчину. Одразу після впорскування PCP, амфетаміну,

або фізіологічного розчину як контролю, мишей розміщували в локомоторні бокси та їх локомоторну активність, виражену як пройдена дистанція в сантиметрах (см), визначали протягом 60 хв.

Введення сполуки: Сполуки одержували як мікросуспензії у стерильній воді (60% кінцевої концентрації) і Labrafil M1944 CS (кісткове абрикосове масло — Gattefosse, Saint Priest, Франція) (40% кінцевої концентрації), і вводили в об'ємі 10 мл/кг. Миші-контролі до сполук, одержували еквівалентний об'єм контрольного розчину ip без доданої сполуки. Гідрохлорид PCP (Sigma, Швейцарія) розчиняли в фізіологічному розчині і вводили у дозі 5 мг/кг підшкірно в об'ємі 10 мл/кг. Миші-контролі до PCP, одержували еквіваленту кількість фізіологічного розчину, який вводили підшкірною ін'єкцією. Сульфат D-амфетаміну (Aripino AG, Ноєнхоф, Швейцарія) розчиняли в фізіологічному розчині і вводили у дозі 3,0 мг/кг ск в об'ємі 10 мл/кг. Миші-контролі до D-амфетаміну одержували еквіваленту кількість фізіологічного розчину як контролю, який вводили підшкірною ін'єкцією.

Статистичні дослідження: Статистичні дослідження проводили використовуючи GraphPad PRISM статистичне програмне забезпечення (GraphPad, Сан-Дієго, штат Каліфорнія, США). Показники аналізували шляхом однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) за наступним проведенням апостеріорних множинних порівнянь із поправкою Бонферроні, де це є придатним. Рівень значущості встановили на $p < 0,05$.

Вплив сполук на PCP-індуковану локомоторну активність у мишей

Результати експерименту, в якому використовували репрезентативну сполуку, наведені на Фіг.2.

Фіг. 2 демонструє значне послаблення репрезентативною сполукою за винаходом підвищення локомоторної активності, індукованої PCP ($f = 13,39$, $df = (2, 45)$, $n = 16$ /групу) при дозуванні 100 мг/кг ip.

Вплив сполук на амфетамін-індуковану локомоторну активність у мишей

Результати експерименту, в якому використовували репрезентативну сполуку, наведені на Фіг.3.

Фіг. 3 демонструє значне послаблення репрезентативною сполукою за винаходом підвищення локомоторної активності, індукованої амфетаміном ($f = 13,04$, $df = (4, 82)$ $n = 8-33$ миші на групу) при дозуванні 50 і 100 мг/кг ip.

Висновок за результатами in vivo

Наведені вище результати свідчать про те, що репрезентативні сполуки Формули 12 значно понижують гіперлокомоторний вплив PCP і амфетаміну у двох загальноприйнятих тваринних моделях шизофренії. Ці результати підтверджують потенціал сполуки Формули I при лікуванні шизофренії і пов'язаних розладів.

Сполуки за цим винаходом є алостеричними модуляторами mGluR5 рецепторів, вони корисні для виробництва медикаментів, зокрема для профілактики або лікування розладів центральної нервової системи, а також інших розладів, модульованих цих рецептором.

Сполуки за винаходом можуть вводиться або окремо, або у комбінації із іншими фармацевтичними агентами, ефективними при лікуванні вказаних вище станів.

Приклади рецептур

Типовими прикладами рецептів для рецептури за винаходом є наступні:

1) Таблетки

Сполука прикладу 12	5 - 50 мг
Дикальцію фосфат	20 мг
Лактоза	30 мг
Тальк	10 мг
Стеарат магнію	5 мг
Картопляний крохмаль	за необхідністю 200 мг

У цьому прикладі сполуку прикладу 12 можна замінити тією ж кількістю сполуки за будь-яким з описаних прикладів 1 - 72.

2) Суспензія:

Водну суспензію готують для перорального застосування таким чином, щоб 1 мілілітр містив

1 - 5 мг сполуки з описаного прикладу, 50 мг натрію карбоксиметилцелюлози, 1 мг бензоату натрію, 500 мг сорбіту і води за необхідністю 1 мл.

3) Ін'єкція:

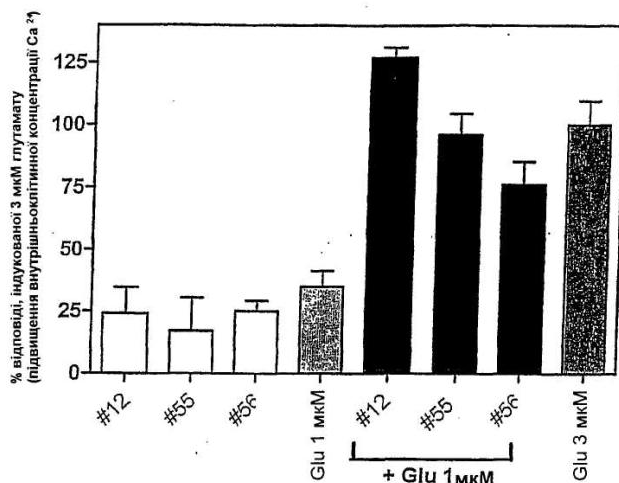
Парентеральну композицію одержують шляхом змішування 1,5 ваг. % активного компонента за винаходом в 10 ваг. % пропіленгліколю і води.

4) Мазь:

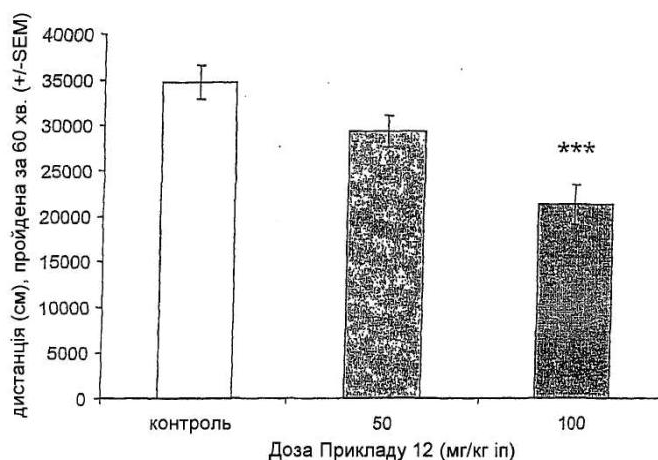
Сполука прикладу 12	5 - 1000 мг
Стеариловий спирт	3г
Ланолін	5г
Медичний вазелін	15г
Вода	За необхідністю 100 г

У цьому прикладі сполуку 12 можна замінити тією ж кількістю сполуки за будь-яким з описаних прикладів 1 - 72.

Раціональні варіації не вважатимуться виходом за об'єм винаходу. Буде очевидним, що писаний у такий спосіб винахід, фахівці можуть різним чином модифікувати.

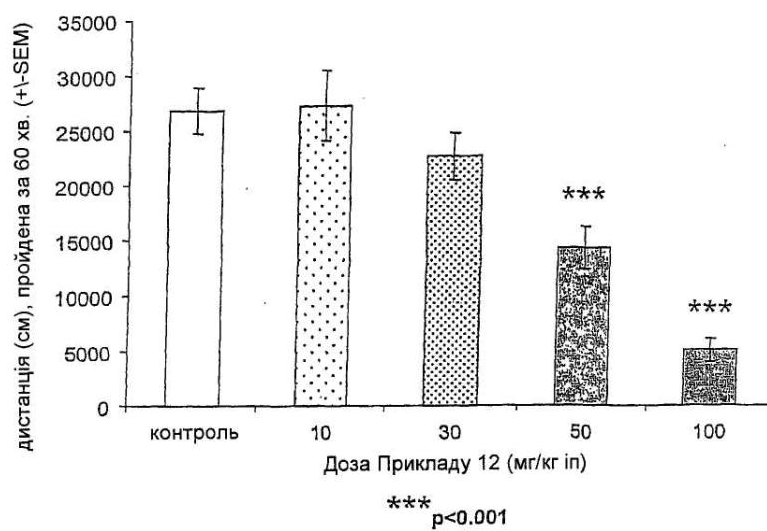


ФІГ. 1



p<0.001

ФІГ. 2



ФІГ. 3