



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **92494** (13) **C2**

(51) МПК (2009)

C07D 413/14 (2006.01)**C07D 401/14** (2006.01)**A61K 31/4245****A61K 31/415****A61P 25/22** (2006.01)**A61P 25/18** (2006.01)**A61P 25/32** (2006.01)**A61P 25/34** (2006.01)**A61P 25/36** (2006.01)МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

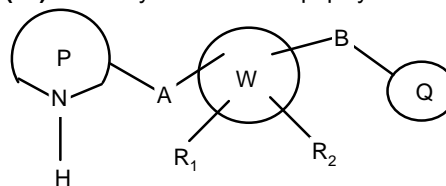
(54) ПОХІДНІ ПІРОЛУ ЯК ПОЗИТИВНІ АЛОСТЕРИЧНІ МОДУЛЯТОРИ МЕТАБОТРОПНИХ ГЛУТАМАТНИХ РЕЦЕПТОРІВ

1

(21) а200714061
(22) 17.05.2006
(24) 10.11.2010
(86) РСТ/IB2006/002047, 17.05.2006
(31) 0510141.5
(32) 18.05.2005
(33) GB
(46) 10.11.2010, Бюл.№ 21, 2010 р.
(72) ГАГЛІАРДІ СТЕФАНІЯ, ІТ, ЛЬО ПУЛ ЕМАНЮ-ЕЛ, СН, ЛІНГАРД ЛЕЙН, GB, ПАЛОМБІ ДЖОВАННІ, ІТ, ПОЛІ СОНЯ МАРІЯ, ІТ, РОШЕ ЖАН-ФІЛІП, СН
(73) АДДЕКС ФАРМА СА, СН
(56) WO2005009988 A 03.02.2005
WO2004058754 A 15.07.2004
WO2004029044 A 08.04.2004
WO2004014902 A2 19.02.2004
WO03093236 A 13.11.2003
WO2004048334 A 10.06.2004
WO03093297 A2 13.11.2003
WO03037888 A 08.05.2003
WO03027080 A 03.04.2003
EP1300396 A1 09.04.2003
WO03087304 A2 23.10.2003
DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1989, VASVARI-DEBRECZY, LELLE ET AL: "Nitrogen bridgehead compounds. Part 74. Cyclization of 2-[(2-pyridylamino)methylene]succinates in ethanolic sodium ethoxide. Part 2. Michael addition of pyridyldihydropyrrolones" XP002413099 retrieved from STN Database accession no. 1989:75220 & JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1: ORGANIC AND BIO-ORGANIC CHEMISTRY (1972-1999) , (7), 2019-22 CODEN: JCPRB4; ISSN: 0300-922X, 1988,

2

WO2006048771 A 11.05.2006
WO2005044797 A 19.05.2005
WO2006036015 A2 06.04.2006
WO2005074934 A 18.08.2005
WO2005115389 A2 08.12.2005
WO2006044509 A2 27.04.2006
WO2006123249 A 23.11.2006
WO2006123255 A 23.11.2006
WO2006123257 A 23.11.2006
WO2006065601 A2 22.06.2006
(57) 1. Сполука загальної формули I:



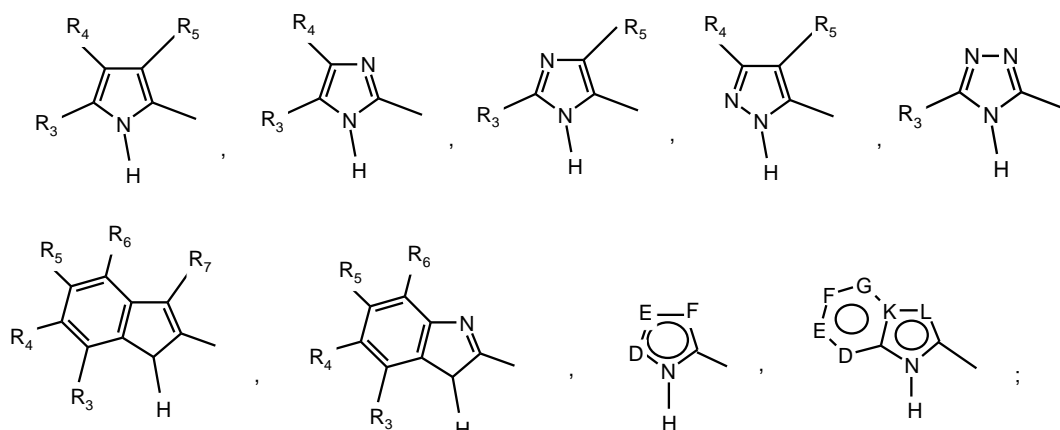
де:

W являє собою (C₄-C₇)циклоалкільне, (C₃-C₇)гетероциклоалкільне, (C₃-C₇)гетероциклоалкіл-, (C₁-C₃)алкільне або (C₃-C₇)гетероциклоалкенільне кільце;

R₁ і R₂ незалежно один від одного являють собою водень, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, арилалкіл, гетероарилалкіл, гідроксил, аміногрупу, аміноалкіл, гідроксіалкіл, -(C₁-C₆)алкоксил, або R₁ й R₂ разом можуть утворювати (C₃-C₇)циклоалкільне кільце, карбонільний зв'язок C=O або вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок;

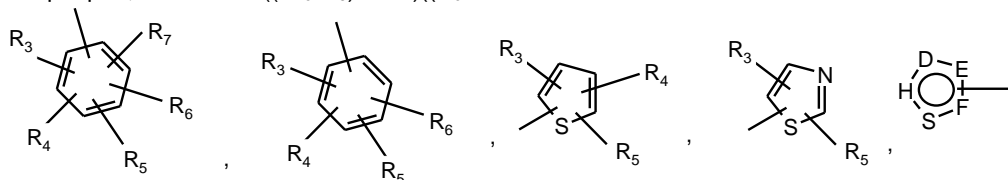
P являє собою (C₅-C₇)гетероциклоалкільне, (C₅-C₇)гетероциклоалкенільне кільце або гетероарильну групу формули

(13) **C2**(11) **92494**(19) **UA**



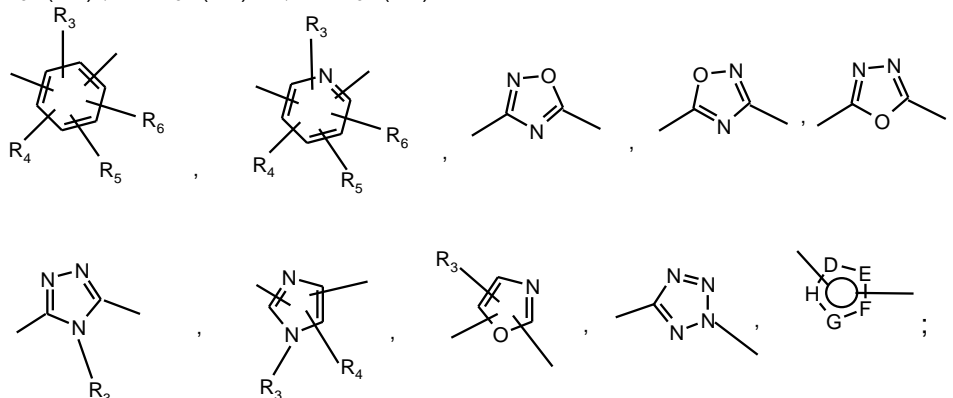
R_3, R_4, R_5, R_6 і R_7 незалежно один від одного являють собою: водень, галоген, $-\text{NO}_2$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл, $-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ циклоалкіл, $-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ циклоалкілалкіл, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкеніл, $-(\text{C}_2-\text{C}_6)$ алкініл, галоген- (C_1-C_6) алкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл, арил, $-\text{OR}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{NR}_{10})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{COR}_9$, $-\text{NR}_8\text{CO}_2\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{SO}_2\text{R}_9$, $-\text{NR}_{10}\text{CONR}_8\text{R}_9$, $-\text{SR}_8$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_8$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_8$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_8$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{NR}_8)\text{R}_9$ або $-\text{C}(=\text{NOR}_8)\text{R}_9$; при цьому, можливо, два замісники разом з атомами, що знаходяться між ними, утворюють біциклічне гетероциклоалкільне, арильне або гетероарильне кільце; причому кожне кільце, можливо, додатково заміщене 1-5 групами, кожна з яких незалежно являє собою: галоген, $-\text{CN}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл, $-\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ алкіл, $-\text{O}-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ циклоалкілалкіл, $-\text{O}(\text{арил})$, $-\text{O}(\text{гетероарил})$, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ алкіларил, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_3)$ алкілгетероарил, $-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_6)$ алкіл) $((\text{C}_0-$

$\text{C}_3)$ алкіларил) або $-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_6)$ алкіл) $((\text{C}_0-\text{C}_3)$ алкілгетероарил); $\text{R}_8, \text{R}_9, \text{R}_{10}$ незалежно один від одного являють собою: водень, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл, (C_3-C_7) циклоалкілалкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, галоген- (C_1-C_6) алкіл, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил; кожен з яких, можливо, заміщений 1-5 групами, кожна з яких незалежно являє собою: галоген, $-\text{CN}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкіл, $-\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ алкіл, $-\text{O}-(\text{C}_3-\text{C}_7)$ циклоалкілалкіл, $-\text{O}(\text{арил})$, $\text{O}(\text{гетероарил})$, $-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_6)$ алкіл) $_2$, $-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_6)$ алкіл) $((\text{C}_3-\text{C}_7)$ циклоалкіл) або $-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_6)$ алкіл) (арил) ; $\text{D}, \text{E}, \text{F}, \text{G}, \text{K}$ і L в P незалежно один від одного являють собою $-\text{C}(\text{R}_3)=$, $-\text{C}(\text{R}_3)=\text{C}(\text{R}_4)-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{S})-$, $-\text{O}-$, $-\text{N}=$, $-\text{N}(\text{R}_3)-$ або $-\text{S}-$; Q означає циклоалкільну, арильну або гетероарильну групу формули



$\text{R}_3, \text{R}_4, \text{R}_5, \text{R}_6$ і R_7 незалежно один від одного являють собою групи, визначені вище; $\text{D}, \text{E}, \text{F}, \text{G}$ і H в Q незалежно один від одного являють собою $-\text{C}(\text{R}_3)=$, $-\text{C}(\text{R}_3)=\text{C}(\text{R}_4)-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{S})-$, $-\text{O}-$, $-\text{N}=$, $-\text{N}(\text{R}_3)-$ або $-\text{S}-$; A являє собою $-\text{N}=\text{N}-$ в азогрупі, етил, етеніл, етиніл, $-\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$, $-\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})-$

NR_9 , $-\text{NR}_8\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8-$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_8-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{NR}_8)\text{NR}_9-$, $-\text{C}(=\text{NOR}_8)\text{NR}_9-$, $-\text{NR}_8\text{C}(=\text{NOR}_9)-$, $=\text{N}-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{N}=\text{CH}-$ або арильну або гетероарильну групу формули



R_3, R_4, R_5 і R_6 незалежно один від одного являють собою групи, визначені вище;

D, E, F, G і H в A незалежно один від одного являють собою $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ або $-S-$;

R_3, R_4, R_5 і R_6 незалежно один від одного являють собою групи, визначені вище;

B являє собою 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-,

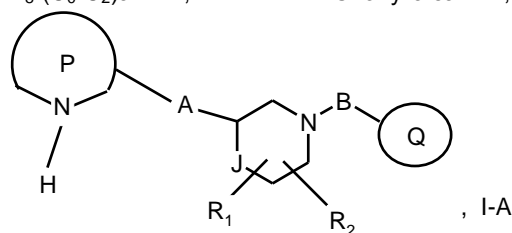
$C(=NR_8)NR_9-$, $-S(=O)-(C_0-C_2)$ алкіл-, $-S(=O)_2-(C_0-C_2)$ алкіл-, $-S(=O)_2NR_8-(C_0-C_2)$ алкіл-, $-C(=NR_8)-(C_0-C_2)$ алкіл-, $-C(=NOR_8)-(C_0-C_2)$ алкіл- або $C(=NOR_8)NR_9-(C_0-C_2)$ алкіл-;

R_8 і R_9 незалежно один від одного являють собою групи, визначені вище;

будь-який N може являти собою N -оксид;

або фармацевтично прийнятні солі, гідрати або сольвати зазначеної сполуки.

2. Сполука за п. 1, що має формулу 1-A

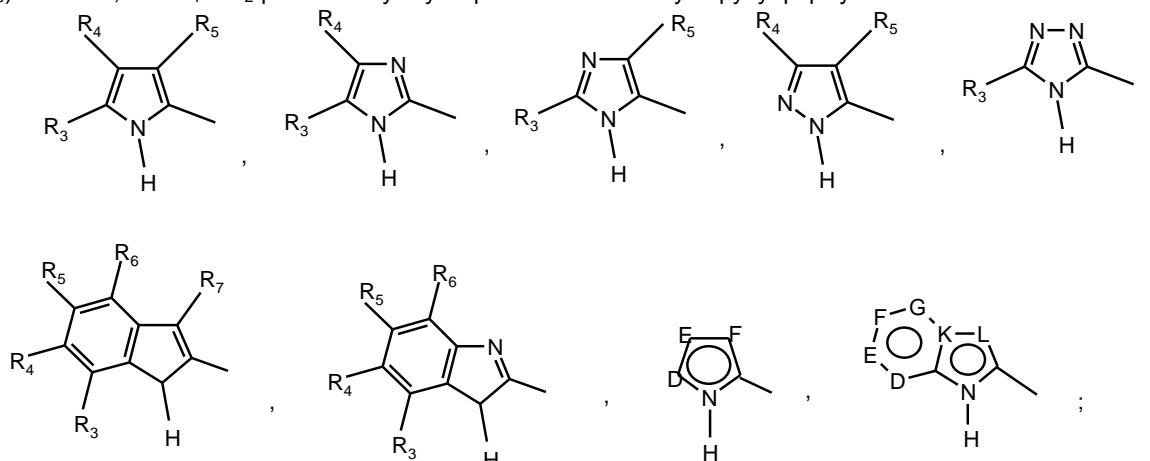


де:

R_1 і R_2 незалежно один від одного являють собою водень, $-(C_1-C_6)$ алкіл-, $-(C_2-C_6)$ алкеніл-, $-(C_2-C_6)$ алкініл, арилалкіл, гетероарилалкіл, гідроксил, аміногрупу, аміноалкіл, гідроксіалкіл, $-(C_1-C_6)$ алкоксил, або R_1 і R_2 разом можуть утворюва-

ти (C_3-C_7) циклоалкільне кільце, карбонільний зв'язок $C=O$ або вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок;

P являє собою (C_5-C_7) гетероциклоалкільне, (C_5-C_7) гетероциклоалкенільне кільце або гетероарильну групу формули

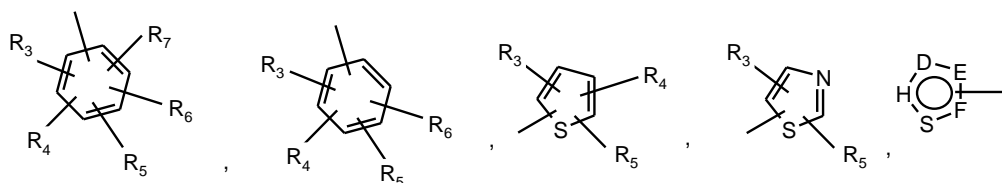


R_3, R_4, R_5, R_6 і R_7 незалежно один від одного являють собою: водень, галоген, $-NO_2$, $-(C_1-C_6)$ алкіл-, $-(C_3-C_6)$ циклоалкіл-, $-(C_3-C_7)$ циклоалкілалкіл-, $-(C_2-C_6)$ алкеніл-, $-(C_2-C_6)$ алкініл, галоген- (C_1-C_6) алкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл, арил, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(=NR_{10})NR_8R_9$, $-NR_8COR_9$, $-NR_8CO_2R_9$, $-NR_8SO_2R_9$, $-NR_{10}CONR_8R_9$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NR_8R_9$, $-C(=O)R_8$, $-C(O)-O-R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=NR_8)R_9$ або $-C(=NOR_8)R_9$; причому, можливо, два замісники разом з атомами, що знаходяться між ними, утворюють біциклічне гетероциклоалкільне, арильне або гетероарильне кільце; причому кожне кільце, можливо, додатково заміщене 1-5 групами, кожна з яких незалежно являє собою: галоген, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл-, $-O-(C_0-C_6)$ алкіл-, $-O-(C_3-C_7)$ циклоалкілалкіл-, $-O(арил)$, $-O(гетероарил)$, $-O-(C_1-C_3)$ алкіларил-, $-O-(C_1-C_3)$ алкіларил-, $-N((-C_0-C_6) алкіл)((C_0-C_3) алкілгетероарил)$ або $-N((-C_0-C_6) алкіл)((C_0-C_3) алкілгетероарил)$;

R_8, R_9, R_{10} незалежно один від одного являють собою: водень, $-(C_1-C_6)$ алкіл-, (C_3-C_6) циклоалкіл-, (C_3-C_7) циклоалкілалкіл-, (C_2-C_6) алкеніл-, (C_2-C_6) алкініл, галоген- (C_1-C_6) алкіл, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил; кожен з яких, можливо, заміщений 1-5 незалежними замісниками: галоген, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл-, $-O-(C_0-C_6)$ алкіл-, $-O-(C_3-C_7)$ циклоалкілалкіл-, $-O(арил)$, $-O(гетероарил)$, $-N((-C_0-C_6) алкіл)_2$, $-N((-C_0-C_6) алкіл)((C_3-C_7) циклоалкіл)$ або $-N((-C_0-C_6) алкіл)(арил)$;

D, E, F, G, K і L в P незалежно один від одного являють собою $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ або $-S-$;

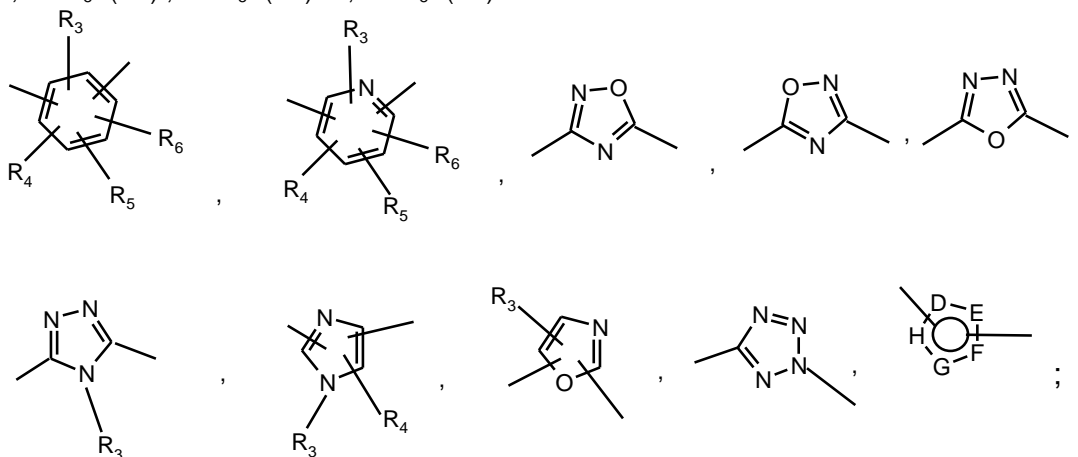
Q означає циклоалкільну, арильну або гетероарильну групу формули



R_3, R_4, R_5, R_6 і R_7 незалежно один від одного являють собою групи, визначені вище;

D, E, F, G і H в Q незалежно один від одного являють собою $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ або $-S-$;

A являє собою $-N=N-$ в азогрупі, етил, етеніл, етиніл, $-NR_8C(=O)-$, $-NR_8C(=O)-O-$, $-NR_8C(=O)-$



R_3, R_4, R_5 і R_6 незалежно один від одного являють собою групи, визначені вище;

D, E, F, G і H в A незалежно один від одного являють собою $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ або $-S-$;

R_3, R_4, R_5 і R_6 незалежно один від одного являють собою групи, визначені вище;

B являє собою 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-;

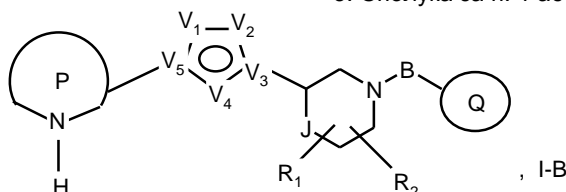
R_8 і R_9 незалежно один від одного являють собою групи, визначені вище;

NR_9- , $-NR_8S(=O)_2-$, $-C(=O)NR_8-$, $-O-C(=O)NR_8-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2NR_8-$, $-C(=O)-O-$, $-O-C(=O)-$, $-C(=NR_8)NR_9-$, $-C(=NOR_8)NR_9-$, $-NR_8C(=NOR_9)-$, $=N-O-$, $-O-N=CH-$ або арильну або гетероарильну групу формули

J являє собою одинарний зв'язок, $-C(R_{10}, R_{11})-$, $-O-$, $-N(R_{10})-$ або $-S-$;

R_{10}, R_{11} незалежно один від одного являють собою водень, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_3-C_6)$ циклоалкіл, $-(C_3-C_7)$ циклоалкілалкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, галоген- (C_1-C_6) алкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил; кожен з яких незалежно являє собою: галоген, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-O(C_0-C_6)$ 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 являти собою N -оксид; або фармацевтично прийнятні солі, гідрати або сольвати зазначеної сполуки.

3. Сполука за п. 1 або 2, що має формулу I-B

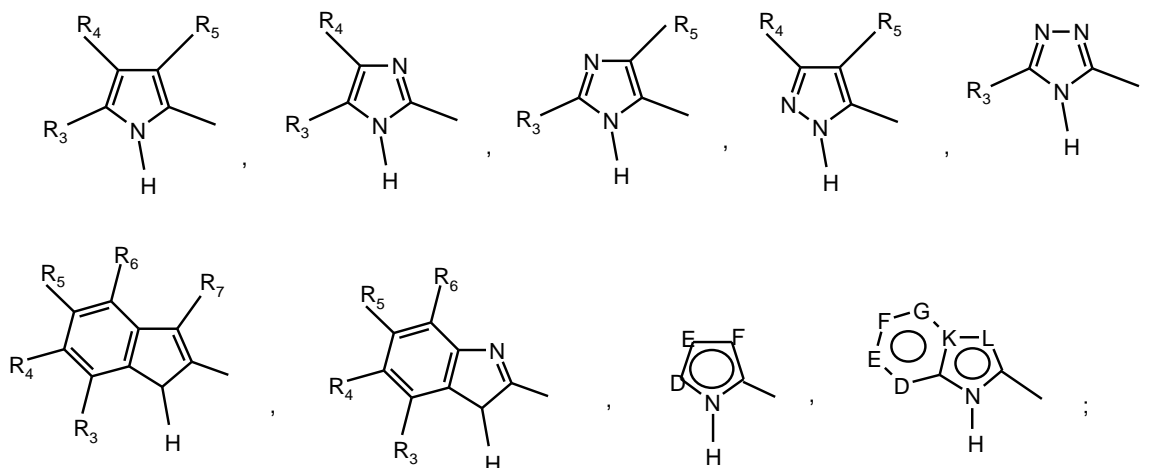


де:

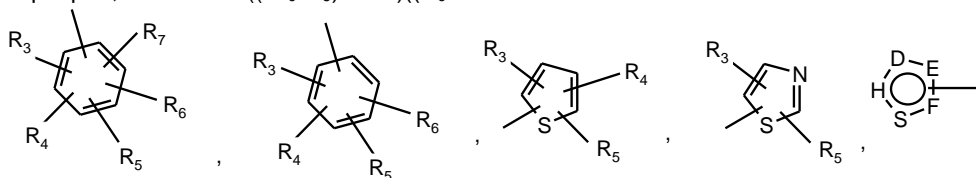
R_1 і R_2 незалежно один від одного являють собою водень, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, арилалкіл, гетероарилалкіл, гідроксил, аміногрупу, аміноалкіл, гідроксіалкіл, $-(C_1-C_6)$ алкоксил, або R_1 і R_2 разом можуть утворюва-

ти (C_3-C_7) циклоалکیلне кільце, карбонільний зв'язок $C=O$ або вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок;

P являє собою (C_5-C_7) гетероциклоалکیلне, (C_5-C_7) гетероциклоалкенільне кільце або гетероарильну групу формули



R_3 , R_4 , R_5 , R_6 і R_7 незалежно один від одного являють собою: водень, галоген, $-\text{NO}_2$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл}$, $-(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{циклоалкіл}$, $-(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{циклоалкілалкіл}$, $-(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{алкеніл}$, $-(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{алкініл}$, галоген- $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл}$, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл, арил, $-\text{OR}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{NR}_{10})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{COR}_9$, $-\text{NR}_8\text{CO}_2\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{SO}_2\text{R}_9$, $-\text{NR}_{10}\text{CONR}_8\text{R}_9$, $-\text{SR}_8$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_8$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_8$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_8$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{NR}_8)\text{R}_9$ або $-\text{C}(=\text{NOR}_8)\text{R}_9$; при цьому, можливо, два замісники разом з атомами, що знаходяться між ними, утворюють біциклічне гетероциклоалкільне, арильне або гетероарильне кільце; причому кожне кільце, можливо, додатково заміщене 1-5 групами, кожна з яких незалежно являє собою: галоген, $-\text{CN}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл}$, $-\text{O}-(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{алкіл}$, $-\text{O}-(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{циклоалкілалкіл}$, $-\text{O}(\text{арил})$, $-\text{O}(\text{гетероарил})$, $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{алкіларил}$, $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{алкілгетероарил}$, $-\text{N}((\text{C}_0\text{-C}_6)\text{алкіл})((\text{C}_0\text{-C}_3)\text{алкіларил})$ або $-\text{N}((\text{C}_0\text{-C}_6)\text{алкіл})((\text{C}_0\text{-C}_3)\text{алкілгетероарил})$;

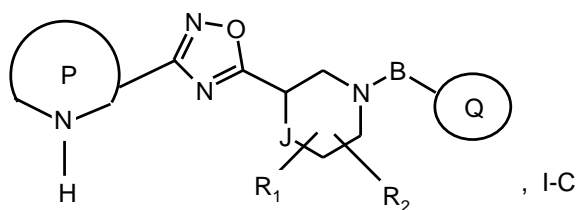


R_3 , R_4 , R_5 , R_6 і R_7 незалежно один від одного являють собою групи, визначені вище; D , E , F , G й H в Q незалежно один від одного являють собою $-\text{C}(\text{R}_3)=$, $-\text{C}(\text{R}_3)=\text{C}(\text{R}_4)-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{S})-$, $-\text{O}-$, $-\text{N}=$, $-\text{N}(\text{R}_3)-$ або $-\text{S}-$; V_1 , V_2 , V_3 , V_4 й V_5 незалежно один від одного являють собою $-\text{C}(\text{R}_3)=$, $-\text{C}(\text{R}_3)=\text{C}(\text{R}_4)-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{S})-$, $-\text{O}-$, $-\text{N}=$, $-\text{N}(\text{R}_3)-$ або $-\text{S}-$; W являє собою одинарний зв'язок, $-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_0\text{-C}_2)\text{алкіл}-$, $-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{алкеніл}-$, $-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{алкініл}-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8-(\text{C}_0\text{-C}_2)\text{алкіл}-$, $-\text{C}(=\text{NR}_8)\text{NR}_9-$, $-\text{S}(=\text{O})-(\text{C}_0\text{-C}_2)\text{алкіл}-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-(\text{C}_0\text{-C}_2)\text{алкіл}-$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_8-(\text{C}_0\text{-C}_2)\text{алкіл}-$, $-\text{C}(=\text{NR}_8)-(\text{C}_0\text{-C}_2)\text{алкіл}-$, $-\text{C}(=\text{NOR}_8)-(\text{C}_0\text{-C}_2)\text{алкіл}-$ або $-\text{C}(=\text{NOR}_8)\text{NR}_9-(\text{C}_0\text{-C}_2)\text{алкіл}-$; R_8 і R_9 незалежно один від одного являють собою групи, визначені вище;

R_8 , R_9 , R_{10} незалежно один від одного являють собою: водень, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл}$, $(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{циклоалкіл}$, $(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{циклоалкілалкіл}$, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{алкеніл}$, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{алкініл}$, галоген- $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл}$, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил; кожен з яких, можливо, заміщений 1-5 групами, кожна з яких незалежно являє собою: галоген, $-\text{CN}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл}$, $-\text{O}-(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{алкіл}$, $-\text{O}-(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{циклоалкілалкіл}$, $-\text{O}(\text{арил})$, $\text{O}(\text{гетероарил})$, $-\text{N}((\text{C}_0\text{-C}_6)\text{алкіл})_2$, $-\text{N}((\text{C}_0\text{-C}_6)\text{алкіл})((\text{C}_3\text{-C}_7)\text{циклоалкіл})$ або $-\text{N}((\text{C}_0\text{-C}_6)\text{алкіл})(\text{арил})$; D , E , F , G , K й L в P незалежно один від одного являють собою $-\text{C}(\text{R}_3)=$, $-\text{C}(\text{R}_3)=\text{C}(\text{R}_4)-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{S})-$, $-\text{O}-$, $-\text{N}=$, $-\text{N}(\text{R}_3)-$ або $-\text{S}-$; Q означає циклоалкільне, арильне або гетероарильну групу формули

J являє собою одинарний зв'язок, $-\text{C}(\text{R}_{10}, \text{R}_{11})-$, $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}_{10})-$ або $-\text{S}-$; R_{10} , R_{11} незалежно один від одного являють собою: водень, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл}$, $-(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{циклоалкіл}$, $-(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{циклоалкілалкіл}$, $-(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{алкеніл}$, $-(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{алкініл}$, галоген- $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл}$, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил; кожен з яких можливо заміщений 1-5 групами, кожна з яких незалежно являє собою: галоген, $-\text{CN}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл}$, $-\text{O}(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{алкіл}$, $-\text{O}(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{циклоалкілалкіл}$, $-\text{O}(\text{арил})$, $-\text{O}(\text{гетероарил})$, $-\text{N}((\text{C}_0\text{-C}_6)\text{алкіл})((\text{C}_0\text{-C}_6)\text{алкіл})$, $-\text{N}((\text{C}_0\text{-C}_6)\text{алкіл})((\text{C}_3\text{-C}_7)\text{циклоалкіл})$ або $-\text{N}((\text{C}_0\text{-C}_6)\text{алкіл})(\text{арил})$; будь-який N може являти собою N -оксид; або фармацевтично прийнятні солі, гідрати або сольвати зазначеної сполуки.

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

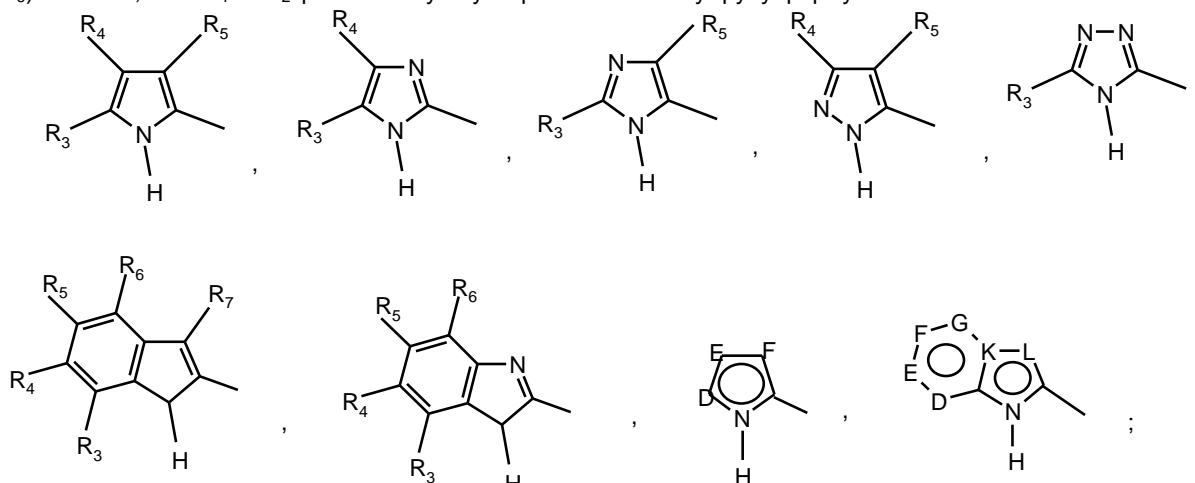


де:

R_1 і R_2 незалежно один від одного являють собою водень, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, арилалкіл, гетероарилалкіл, гідроксил, аміногрупу, аміноалкіл, гідроксіалкіл, $-(C_1-C_6)$ алкоксил, або R_1 й R_2 разом можуть утворю-

вати (C_3-C_7) циклоалکیلне кільце, карбонільний зв'язок $C=O$ або вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок;

P являє собою (C_5-C_7) гетероциклоалکیلне, (C_5-C_7) гетероциклоалкенільне кільце або гетероарильну групу формули

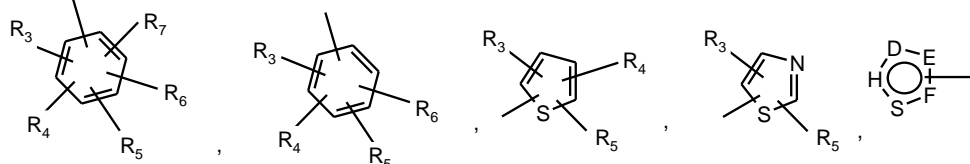


R_3, R_4, R_5, R_6 і R_7 незалежно один від одного являють собою: водень, галоген, $-NO_2$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_3-C_6)$ циклоалкіл, $-(C_3-C_7)$ циклоалкілалкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, галоген- (C_1-C_6) алкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл, арил, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(=NR_{10})NR_8R_9$, $-NR_8COR_9$, $-NR_8CO_2R_9$, $-NR_8SO_2R_9$, $-NR_{10}CONR_8R_9$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NR_8R_9$, $-C(=O)R_8$, $-C(O)-O-R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=NR_8)R_9$ або $-C(=NOR_8)R_9$; при цьому, можливо, два замісники разом з атомами, що знаходяться між ними, утворюють біциклічне гетероциклоалکیلне, арилне або гетероарильне кільце; причому кожне кільце, можливо, заміщене 1-5 групами, кожна з яких незалежно являє собою: галоген, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-O-(C_0-C_6)$ алкіл, $-O-(C_3-C_7)$ циклоалкілалкіл, $-O(арил)$, $-O(гетероарил)$, $-O-(C_1-C_3)$ алкіларил, $-O-(C_1-C_3)$ алкілгетероарил, $-N((-C_0-C_6)алкіл)((C_0-C_3)алкілгетероарил)$ або $-N((-C_0-C_6)алкіл)((C_0-C_3)алкілгетероарил)$;

R_8, R_9, R_{10} незалежно один від одного являють собою: водень, (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл, (C_3-C_7) циклоалкілалкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, галоген- (C_1-C_6) алкіл, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил; кожен з яких, можливо, заміщений 1-5 групами, кожна з яких незалежно являє собою: галоген, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-O-(C_0-C_6)$ алкіл, $-O-(C_3-C_7)$ циклоалкілалкіл, $-O(арил)$, $O(гетероарил)$, $-N((-C_0-C_6)алкіл)_2$, $-N((-C_0-C_6)алкіл)((C_3-C_7)циклоалкіл)$ або $-N((-C_0-C_6)алкіл)(арил)$;

D, E, F, G, K і L в Q незалежно один від одного являють собою $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$ $-N(R_3)-$ або $-S-$;

Q означає циклоалکیلну, арилну або гетероарильну групу формули



R_3, R_4, R_5, R_6 і R_7 незалежно один від одного являють собою групи, визначені вище;

D, E, F, G і H в Q незалежно один від одного являють собою $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ або $-S-$;

V являє собою 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 незалежно один від одного являють собою групи, визначені вище;

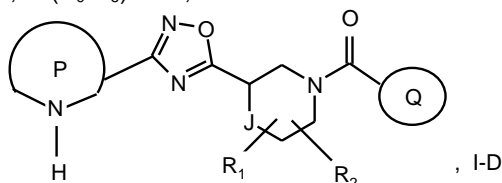
Я являє собою одинарний зв'язок, $-(R_{10}, R_{11})-$, $-O-$, $-N(R_{10})-$ або $-S-$;

R_{10} , R_{11} незалежно один від одного являють собою водень, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_3-C_6)$ циклоалкіл, (C_3-C_7) циклоалкілалкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, галоген- (C_1-C_6) алкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил; кожен з яких, можливо, заміщений 1-5 незалежними замісниками: галоген, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-O(C_0-C_6)$ 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 являти собою N-оксид; або фармацевтично прийнятні солі, гідрати або сольвати зазначеної сполуки.

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

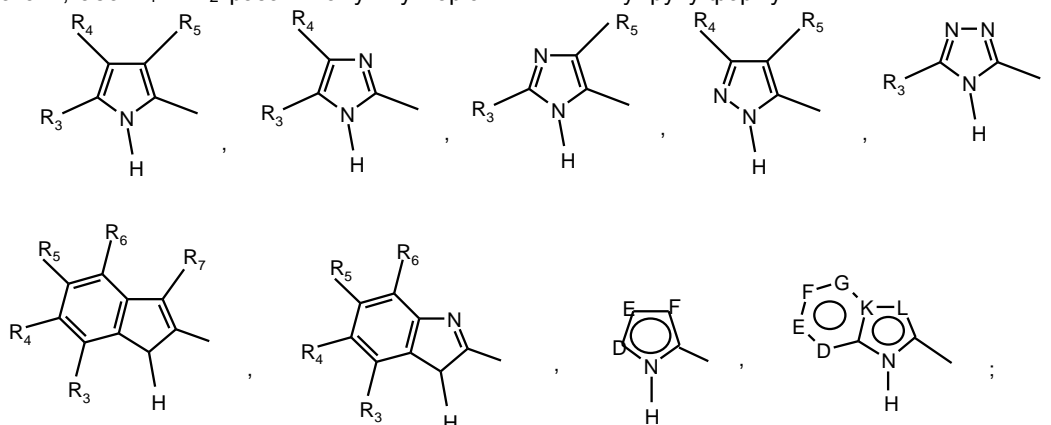


де:

R_1 і R_2 незалежно один від одного являють собою водень, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, арилалкіл, гетероарилалкіл, гідроксил, аміногрупу, аміноалкіл, гідроксіалкіл, $-(C_1-C_6)$ алкоксил, або R_1 й R_2 разом можуть утворю-

вати (C_3-C_7) циклоалکیلне кільце, карбонільний зв'язок $C=O$ або вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок;

P являє собою (C_5-C_7) гетероциклоалکیلне, (C_5-C_7) гетероциклоалкенільне кільце або гетероарильну групу формули



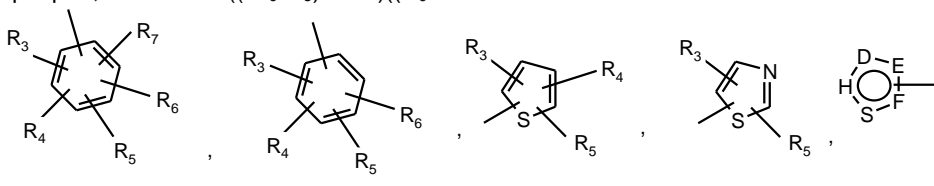
R_3 , R_4 , R_5 , R_6 і R_7 незалежно один від одного являють собою: водень, галоген, $-NO_2$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_3-C_6)$ циклоалкіл, $-(C_3-C_7)$ циклоалкілалкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_1-C_6)$ алкініл, галоген- (C_1-C_6) алкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл, арил, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(=NR_{10})NR_8R_9$, $-NR_8COR_9$, $-NR_8CO_2R_9$, $-NR_8SO_2R_9$, $-NR_{10}CONR_8R_9$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NR_8R_9$, $-C(=O)R_8$, $-C(O)-O-R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=NR_8)R_9$ або $-C(=NOR_8)R_9$; при цьому, можливо, два замісники разом з атомами, що знаходяться між ними, утворюють біциклічне гетероциклоалکیلне, арильне або гетероарильне кільце; причому кожне кільце, можливо, додатково заміщене 1-5 групами, кожна з яких незалежно являє собою: галоген, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-O(C_0-C_6)$ 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 $-N((C_0-C_6)алкіл)((C_0-C_3)алкілгетероарил)$;

R_8 , R_9 , R_{10} незалежно один від одного являють собою: водень, (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл, (C_3-C_7) циклоалкілалкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, галоген- (C_1-C_6) алкіл, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил; кожен з яких, можливо, заміщений 1-5 групами, кожна з яких незалежно являє собою: галоген, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-O(C_0-C_6)$ алкіл, $-O(C_3-C_7)$ циклоалкілалкіл, $-O(арил)$, $O(гетероарил)$, $-N((C_0-C_6)алкіл)_2$, $-N((C_0-C_6)алкіл)((C_3-C_7)циклоалкіл)$ або $-N((C_0-C_6)алкіл)(арил)$;

D, E, F, G, K й L в P незалежно один від одного являють собою $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ або $-S-$;

Q означає циклоалکیلну, арильну або гетероарильну групу формули



R_3 , R_4 , R_5 , R_6 і R_7 незалежно один від одного являють собою групи, визначені вище;

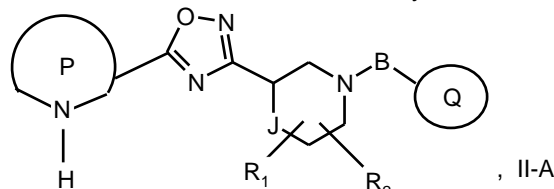
D, E, F, G і H в Q незалежно один від одного являють собою $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ або $-S-$;

Я являє собою одинарний зв'язок, $-(R_{10}, R_{11})-$, $-O-$, $-N(R_{10})-$ або $-S-$;

R_{10} , R_{11} незалежно один від одного являють собою водень, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_3-C_6)$ циклоалкіл, $-(C_3-C_7)$ циклоалкілалкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, галоген- $-(C_1-C_6)$ алкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил; кожен з яких, можливо, заміщений 1-5 групами, кожна з яких

незалежно являє собою: галоген, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-O(C_0-C_6)$ 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 $-N((C_0-C_6)алкіл)(арил)$; або фармацевтично прийнятні солі, гідрати або сольвати зазначеної сполуки.

6. Сполука за п. 1 або 2, що має формулу II-A

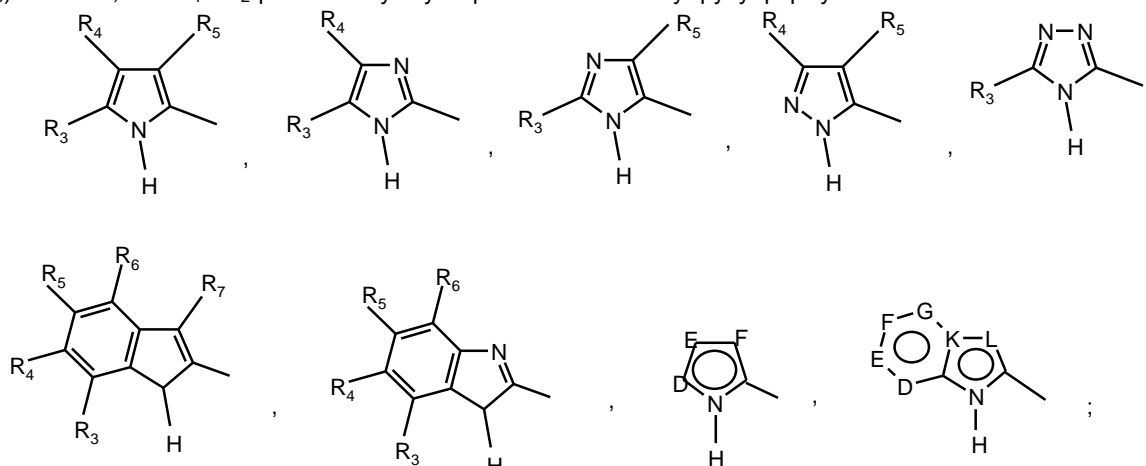


де:

R_1 і R_2 незалежно один від одного являють собою водень, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, арилалкіл, гетероарилалкіл, гідроксил, аміногрупу, аміноалкіл, гідроксіалкіл, $-(C_1-C_6)$ алкоксил, або R_1 і R_2 разом можуть утворюва-

ти (C_3-C_7) циклоалкільне кільце, карбонільний зв'язок $C=O$ або вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок;

Р являє собою (C_5-C_7) гетероциклоалкільне, (C_5-C_7) гетероциклоалкенільне кільце або гетероарильну групу формули

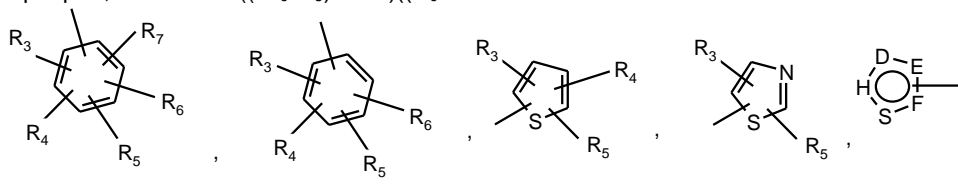


R_3 , R_4 , R_5 , R_6 і R_7 незалежно один від одного являють собою: водень, галоген, $-NO_2$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_3-C_6)$ циклоалкіл, $-(C_3-C_7)$ циклоалкілалкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, галоген- $-(C_1-C_6)$ алкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл, арил, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(=NR_{10})NR_8R_9$, $-NR_8COR_9$, $-NR_8CO_2R_9$, $-NR_8SO_2R_9$, $-NR_{10}CONR_8R_9$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NR_8R_9$, $-C(=O)R_8$, $-C(O)-O-R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=NR_8)R_9$ або $-C(=NOR_8)R_9$; при цьому, можливо, два замісники разом з атомами, що знаходяться між ними, утворюють біциклічне гетероциклоалкільне, арильне або гетероарильне кільце; причому кожне кільце, можливо, додатково заміщене 1-5 групами, кожна з яких незалежно являє собою: галоген, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-O(C_0-C_6)$ алкіл, $-O(C_3-C_7)$ циклоалкілалкіл, $-O(арил)$, $-O(гетероарил)$, $-O(C_1-C_3)$ алкіларил, $-O(C_1-C_3)$ алкілгетероарил, $-N((C_0-C_6)алкіл)((C_0-C_3)$ алкілгетероарил) або $-N((C_0-C_6)алкіл)((C_0-C_3)$ алкілгетероарил);

R_8 , R_9 , R_{10} незалежно один від одного являють собою: водень, $-(C_1-C_6)$ алкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл, (C_3-C_7) циклоалкілалкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, галоген- $-(C_1-C_6)$ алкіл, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил; кожен з яких, можливо, заміщений 1-5 групами, кожна з яких незалежно являє собою: галоген, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-O(C_0-C_6)$ алкіл, $-O(C_3-C_7)$ циклоалкілалкіл, $-O(арил)$, $O(гетероарил)$, $-N((C_0-C_6)алкіл)_2$, $-N((C_0-C_6)алкіл)((C_3-C_7)циклоалкіл)$ або $-N((C_0-C_6)алкіл)(арил)$;

D , E , F , G , K і L в P незалежно один від одного являють собою $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ або $-S-$;

Q означає циклоалкільну, арильну або гетероарильну групу формули



R_3, R_4, R_5, R_6 і R_7 незалежно один від одного являють собою групи, визначені вище;

D, E, F, G і H в Q незалежно один від одного являють собою $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ або $-S-$;

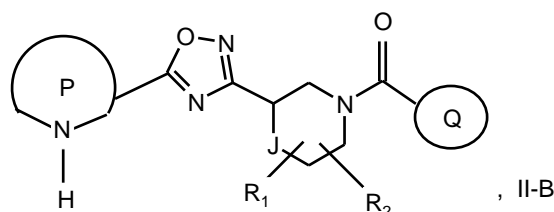
V являє собою одинарний зв'язок, $-C(=O)-(C_0-C_2)$ алкіл-, $-C(=O)-(C_2-C_6)$ алкеніл-, $-C(=O)-(C_2-C_6)$ алкініл-, $-C(=O)-O-$, $-C(=O)NR_8-(C_0-C_2)$ алкіл-, $-C(=NR_8)NR_9-$, $-S(=O)-(C_0-C_2)$ алкіл-, $-S(=O)_2-(C_0-C_2)$ алкіл-, $-S(=O)_2NR_8-(C_0-C_2)$ алкіл-, $-C(=NR_8)-(C_0-C_2)$ алкіл-, $-C(=NOR_8)-(C_0-C_2)$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

R_8 і R_9 незалежно один від одного являють собою групи, визначені вище;

J являє собою одинарний зв'язок, $-C(R_{10}, R_{11})-$, $-O-$, $-N(R_{10})-$ або $-S-$;

R_{10}, R_{11} незалежно один від одного являють собою водень, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_3-C_6)$ циклоалкіл, $-(C_3-C_7)$ циклоалкілалкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, галоген- (C_1-C_6) алкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил; кожен з яких незалежно являє собою: галоген, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-O(C_0-C_6)$ 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 являти собою N -оксид; або фармацевтично прийнятні солі, гідрати або сольвати зазначеної сполуки.

7. Сполука за п. 1 або 2, що має формулу II-B

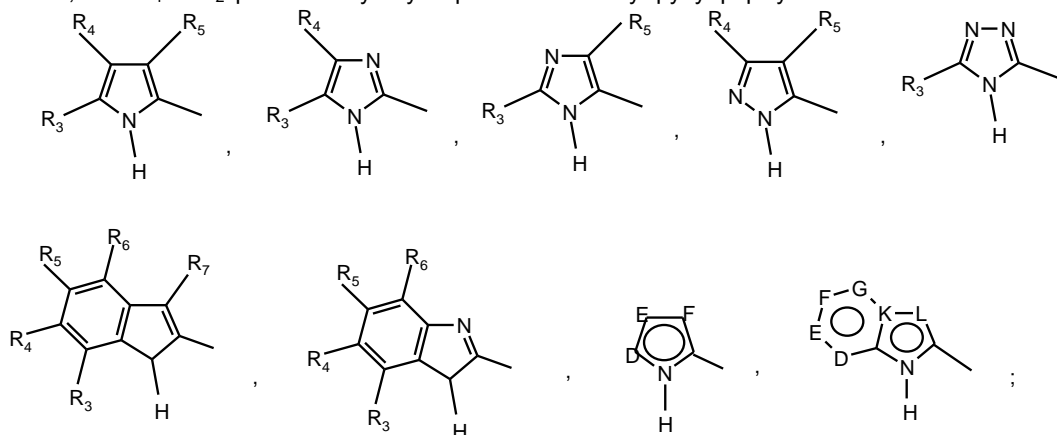


де:

R_1 і R_2 незалежно один від одного являють собою водень, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, арилалкіл, гетероарилалкіл, гідроксил, аміногрупу, аміноалкіл, гідроксіалкіл, $-(C_1-C_6)$ алкоксил, або R_1 й R_2 разом можуть утворю-

вати (C_3-C_7) циклоалکیلне кільце, карбонільний зв'язок $C=O$ або вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок;

P являє собою (C_5-C_7) гетероциклоалکیلне, (C_5-C_7) гетероциклоалкенільне кільце або гетероарильну групу формули



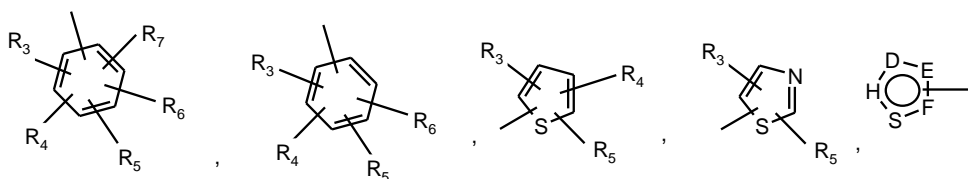
R_3, R_4, R_5, R_6 і R_7 незалежно один від одного являють собою: водень, галоген, $-NO_2$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_3-C_6)$ циклоалкіл, $-(C_3-C_7)$ циклоалкілалкіл, $-(C_1-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, галоген- (C_1-C_6) алкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл, арил, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(=NR_{10})NR_8R_9$, $-NR_8COR_9$, $-NR_8CO_2R_9$, $-NR_8SO_2R_9$, $-NR_{10}CONR_8R_9$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NR_8R_9$, $-C(=O)R_8$, $-C(O)-O-R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=NR_8)R_9$ або $-C(=NOR_8)R_9$; при цьому, можливо, два замісники разом з атомами, що знаходяться між ними, утворюють біциклічне гетероциклоалکیلне, арильне або гетероарильне кільце; причому кожне кільце, можливо, додатково заміщене 1-5 групами, кожна з яких незалежно являє собою: галоген, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-O(C_0-C_6)$ 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);

R_8, R_9, R_{10} незалежно один від одного являють собою: водень, $-(C_1-C_6)$ алкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл, (C_3-C_7) циклоалкілалкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, галоген- (C_1-C_6) алкіл, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил; кожен з яких, можливо, заміщений 1-5 незалежними замісниками: галоген, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-O(C_0-C_6)$ алкіл, $-O(C_3-C_7)$ циклоалкілалкіл, $-O(арил)$, $-O(гетероарил)$, $-N((C_0-C_6) алкіл)_2$, $-N((C_0-C_6) алкіл)((C_3-C_7) циклоалкіл)$ або $-N((C_0-C_6) алкіл)(арил)$;

D, E, F, G, K і L в P незалежно один від одного являють собою $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ або $-S-$;

Q означає циклоалکیلну, арильну або гетероарильну групу формули



R_3 , R_4 , R_5 , R_6 і R_7 незалежно один від одного являють собою групи, визначені вище;
D, E, F, G і H в Q незалежно один від одного являють собою $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ або $-S-$;

J являє собою одинарний зв'язок, $-C(R_{10}, R_{11})-$, $-O-$, $-N(R_{10})-$ або $-S-$;

R_{10} , R_{11} незалежно один від одного являють собою: водень, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_3-C_6)$ циклоалкіл, $-(C_3-C_7)$ циклоалкілалкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, галоген- (C_1-C_6) алкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил; кожен з яких, можливо, заміщений 1-5 групами, кожна з яких незалежно являє собою: галоген, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-O(C_0-C_6)$ 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 являти собою N-оксид;

або фармацевтично прийнятні солі, гідрати або сольвати зазначеної сполуки.

8. Сполука за будь-яким із пп. 1-7, що може існувати у виді оптичних ізомерів, яка **відрізняється** тим, що зазначена сполука являє собою або рацемічну суміш, або індивідуальний оптичний ізомер.

9. Сполука за будь-яким із пп. 1-7, яка **відрізняється** тим, що зазначену сполуку вибирають з:

(4-фторфеніл)-{(S)-3-[3-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
(2,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[3-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
(3,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[3-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
(6-фторпіридин-3-іл)-{(S)-3-[3-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
(3,4-дифторфеніл)-{3-[5-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
(2,4-дифторфеніл)-{3-[5-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
(4-фторфеніл)-{3-[5-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
(6-фторпіридин-3-іл)-{3-[5-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
(4-фтор-2-метилфеніл)-{3-[5-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
(3,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[5-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
(4-фторфеніл)-{3-[5-(1H-індол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
(2,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[3-(1H-індол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
(4-фторфеніл)-{3-[5-(2H-піразол-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
(3,4-дифторфеніл)-{3-[5-(2H-піразол-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
(4-фторфеніл)-{3-[5-(1H-імідазол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;

(3,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[3-(1H-індол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
(4-фторфеніл)-{(S)-3-[3-(1H-індол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
(3,4-дифторфеніл)-{3-[5-(1H-імідазол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
{(S)-3-[3-(1H-індол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-{(5-метилізоксазол-4-іл)-метанону};
(5-метилізоксазол-4-іл)-{(S)-3-[3-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
(6-фторпіридин-3-іл)-{(S)-3-[5-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
(4-фторфеніл)-{(S)-3-[5-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
(6-фторпіридин-3-іл)-{3-[5-(1H-індол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
(4-фторфеніл)-{(S)-3-[3-(1H-імідазол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
(3,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[3-(1H-імідазол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
{3-[5-(1H-індол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-{(5-метилізоксазол-4-іл)-метанону};
(4-фторфеніл)-{(S)-3-[5-(4-метил-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
(6-фторпіридин-3-іл)-{(S)-3-[5-(4-метил-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
(5-метилізоксазол-4-іл)-{(S)-3-[5-(4-метил-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
(2-фторпіридин-4-іл)-{(S)-3-[5-(4-метил-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
(4-фторфеніл)-{(S)-3-[3-(4-метил-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
(3,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[3-(4-метил-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
(6-фторпіридин-3-іл)-{(S)-3-[3-(4-метил-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
(2-фторпіридин-4-іл)-{(S)-3-[3-(4-метил-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
(5-метилізоксазол-4-іл)-{(S)-3-[3-(4-метил-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
(4-фторфеніл)-{(S)-3-[5-(4-нітро-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
(4-фторфеніл)-{(R)-3-[3-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
(4-фторфеніл)-{(S)-3-[5-(5-метил-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
{(S)-3-[5-(4-хлор-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-{(4-фторфеніл)-метанону};
{(S)-3-[5-(4-хлор-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-{(6-фторпіридин-3-іл)-метанону};

{{(S)-3-[5-(4-хлор-1Н-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл]}-(2-фторпіридин-4-іл)-метанону;
 {{(S)-3-[5-(4-хлор-1Н-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл]}-(5-метилізоксазол-4-іл)-метанону;
 {{(S)-3-[3-(4-хлор-1Н-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]}-(4-фторфеніл)-метанону;
 {{(S)-3-[5-(4-бром-1Н-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл]}-(6-фторпіридин-3-іл)-метанону;
 {{(S)-3-[3-(4-бром-1Н-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]}-(4-фторфеніл)-метанону;
 {{(S)-3-[3-(4-бром-1Н-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]}-(6-фторпіридин-3-іл)-метанону;
 (4-фторфеніл)-{(S)-3-[3-(1Н-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
 {3,3-дифтор-5-[3-(1Н-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]}-(4-фторфеніл)-метанону;
 {3,3-диметил-5-[3-(1Н-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]}-(4-фторфеніл)-метанону;
 (4-фторфеніл)-{(S)-3-[3-(4-фтор-1Н-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
 (3,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[3-(4-фтор-1Н-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
 (6-фторпіридин-3-іл)-{(S)-3-[3-(4-фтор-1Н-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
 (2-фторпіридин-4-іл)-{(S)-3-[3-(4-фтор-1Н-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
 (4-фторфеніл)-{(S)-3-[5-(1Н-пірол-2-іл)]-тетразол-2-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
 (4-фторфеніл)-{(S)-3-[5-(4-трифторметил-1Н-імідазол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
 (6-фторпіридин-3-іл)-{(S)-3-[5-(4-ізопропіл-1Н-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
 (4-фторфеніл)-{3-[3-(1Н-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піролідин-1-іл}-метанону;
 (3-фторпіридин-4-іл)-{(S)-3-[5-(4-метил-1Н-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
 {{(S)-3-[5-(4-хлор-1Н-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл]}-(3-фторпіридин-4-іл)-метанону;
 (2-фторпіридин-4-іл)-{(S)-3-[5-(4-фтор-1Н-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
 {{(S)-3-[5-(4-хлор-1Н-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл]}-(3-фторпіридин-4-іл)-метанону;
 (3-фторпіридин-4-іл)-{(S)-3-[5-(4-фтор-1Н-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
 (4-фторфеніл)-{(S)-3-[5-(4-фтор-1Н-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
 (6-фторпіридин-3-іл)-{(S)-3-[5-(4-фтор-1Н-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
 {{(S)-3-[3-(4-хлор-1Н-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]}-(6-фторпіридин-3-іл)-метанону;
 {{(S)-3-[3-(4-хлор-1Н-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]}-(2-фторпіридин-4-іл)-метанону;
 {{(S)-3-[3-(4-хлор-1Н-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]}-(3-фторпіридин-4-іл)-метанону;
 {{(S)-3-[3-(4-хлор-1Н-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]}-(5-метилізоксазол-4-іл)-метанону;

{{(S)-3-[3-(4-бром-1Н-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]}-(3-фторпіридин-4-іл)-метанону;
 (3-фторпіридин-4-іл)-{(S)-3-[3-(4-фтор-1Н-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
 (3-фторпіридин-4-іл)-{(S)-3-[3-(4-метил-1Н-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
 (4-фторфеніл)-{(S)-3-[5-(4-ціано-1Н-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
 5-{3-[(S)-1-(6-фторпіридин-3-карбоніл)]-піперидин-3-іл]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-1Н-пірол-3-карбонітрилу;
 5-{3-[(S)-1-(2-фторпіридин-4-карбоніл)]-піперидин-3-іл]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-1Н-пірол-3-карбонітрилу;
 5-{3-[(S)-1-(3-фторпіридин-4-карбоніл)]-піперидин-3-іл]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-1Н-пірол-3-карбонітрилу;
 (4-фторфеніл)-{(S)-3-[5-(4-трифторметил-1Н-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
 (3-фторпіридин-4-іл)-{(S)-3-[5-(4-трифторметил-1Н-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
 (6-фторпіридин-3-іл)-{(S)-3-[5-(4-трифторметил-1Н-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
 (3,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[3-(4-метил-1Н-імідазол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанону;
 {{(S)-3-[5-(4-хлор-1Н-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл]}-піридин-4-ілметанону;
 (6-фторпіридин-3-іл)-{(S)-3-[3-(4-трифторметил-1Н-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанону.

10. Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким із пп. 1-9 і фармацевтично прийнятний носій та/або наповнювач.

11. Спосіб лікування або запобігання стану в свавця, включаючи людину, на лікування або запобігання якого впливає або полегшує його нейромодуляторна дія алостеричних модулаторів mGlu5, який включає введення свавцеві, що потребує зазначеного лікування або запобігання, ефективної кількості сполуки або композиції за будь-яким із пп. 1-10.

12. Спосіб лікування або запобігання стану в свавця, включаючи людину, на лікування або запобігання якого впливає або полегшує його нейромодуляторна дія позитивного алостеричного модулатора mGlu5, що виступає в ролі посилюючого агента, який включає введення зазначеному свавцеві, що потребує лікування або запобігання, ефективної кількості сполуки або композиції за будь-яким із пп. 1-10.

13. Спосіб лікування або запобігання розладу центральної нервової системи, вибраному із групи, що включає тривожні розлади: агорафобію, генералізований тривожний розлад (ГТР), обсесивно-компульсивний розлад (ОКР), панічний розлад, посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), соціофобію, інші фобії, тривожний розлад, пов'язаний із вживанням психоактивних речовин, який вклю-

чає введення ефективної кількості сполуки або композиції за будь-яким із пп. 1-10.

14. Спосіб лікування або запобігання розладу центральної нервової системи, вибраному із групи, що включає розлади у дітей, зокрема синдром дефіциту уваги з гіперактивністю, який включає введення ефективної кількості сполуки або композиції за будь-яким із пп. 1-10.

15. Спосіб лікування або запобігання розладу центральної нервової системи, вибраному із групи, що включає розлади харчової поведінки: нервову анорексію й нервову булімію, який включає введення ефективної кількості сполуки або композиції за будь-яким із пп. 1-10.

16. Спосіб лікування або запобігання розладу центральної нервової системи, вибраному із групи, що включає розлади настрою: біполярні розлади (I і II типу), циклотимічний розлад, депресію, дистимічний розлад, великий депресивний розлад, розлад настрою, пов'язаний із вживанням психоактивних препаратів, який включає введення ефективної кількості сполуки або композиції за будь-яким із пп. 1-10.

17. Спосіб лікування або запобігання розладу центральної нервової системи, вибраному із групи, що включає психотичні розлади: шизофренію, маревний розлад, шизоафективний розлад, шизофреноформний розлад, психотичний розлад, пов'язаний із вживанням психоактивних речовин, який включає введення ефективної кількості сполуки або композиції за будь-яким із пп. 1-10.

18. Спосіб лікування або запобігання розладу центральної нервової системи, вибраному із групи, що включає когнітивні розлади: делірій, персистуючий делірій, пов'язаний із вживанням психоактивних речовин, деменцію, деменцію, викликану ВІЛ, деменцію, викликану хоресою Гентінгтона, деменцію, викликану хворобою Паркінсона, деменцію типу Альцгеймера, персистуючу деменцію, пов'язану із вживанням психоактивних речовин, помірні когнітивні порушення, який включає введення ефективної кількості сполуки або композиції за будь-яким із пп. 1-10.

19. Спосіб лікування або запобігання розладу центральної нервової системи, вибраному із групи, що включає розлади особистості: obsесивно-компульсивний розлад особистості, шизоїдний розлад особистості, шизотипальний розлад особистості, який включає введення ефективної кількості сполуки або композиції за будь-яким із пп. 1-10.

20. Спосіб лікування або запобігання розладу центральної нервової системи, вибраному із групи, що включає розлади, пов'язані із вживанням психоактивних речовин: зловживання алкоголем, алкогольну залежність, алкогольну абстиненцію, синдром відміни алкоголю з делірієм, алкогольний психотичний розлад, амфетамінову залежність, амфетамінову абстиненцію, кокаїнову залежність, кокаїнову абстиненцію, нікотиніву залежність, нікотиніву абстиненцію, опіоїдну залежність, опіоїдну абстиненцію, який включає введення ефективної кількості сполуки або композиції за будь-яким із пп. 1-10.

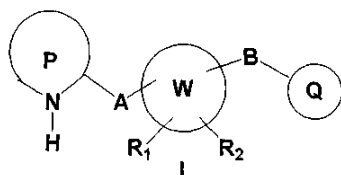
21. Спосіб лікування або запобігання запальному захворюванню центральної нервової системи, вибраному з форм розсіяного склерозу, таких як доброякісний розсіяний склероз, ремітуючий розсіяний склероз, вторинно прогресуючий розсіяний склероз, первинно прогресуючий розсіяний склероз, рецидивуючий розсіяний склероз, при цьому зазначений спосіб включає введення ефективної кількості сполуки або композиції за будь-яким із пп. 1-10.

22. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-10 для виробництва ліків для лікування або запобігання захворюванню або стану, зазначеному в будь-якому з пп. 13-21.

23. Застосування композиції за п. 10 для виробництва ліків для лікування або запобігання захворюванню або стану, зазначеному в будь-якому з пп. 13-21.

24. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-9 для готування індикаторів для одержання зображень метаболічних глутаматних рецепторів.

Галузь дії винаходу



Даний винахід відноситься до нових сполук формули I як позитивних алостеричних модуляторів метаболічних рецепторів - підтипу 5 («mGluR5») які придатні для лікування або запобігання розладів центральної нервової системи, таких як, наприклад зниження пізнавальних функцій, як позитивні, так і негативні симптоми шизофренії, а також різні інші розлади центральної або периферичної нервової системи, у які залучені

глутаматні метаболічні рецептори підтипу mGluR5. Даний винахід також спрямований на фармацевтичні сполуки й композиції для запобігання або лікування зазначених захворювань, у які залучені mGluR5.

Передумови винаходу

Глутамат, основний амінокислотний трансмітер у центральній нервовій системі (ЦНС) ссавців, опосередковує збудливу синаптичну нейротрансмісію завдяки активації рецепторних каналів іонотропних глутаматних рецепторів (iGluRs, а саме NMDA, AMPA і кайнатних) і метаболічних глутаматних рецепторів (mGluRs) iGluRs відповідають за швидку збудливу трансмісію (Nakanishi S et al., (1998) Brain Res. Rev., 26:230-235), тоді як mGluRs мають більш моделюючу роль, що сприяє тонкому настроюванню синаптичної ефективності. Глутамат здійснює численні фізіологічні функції, такі як довгострокове потенціювання (LTP), про-

цес, що, як вважають, лежить в основі навчання й пам'яті, а також серцево-судинної регуляції, чуттєвого сприйняття й розвитку синаптичної пластичності. Крім того, глутамат відіграє важливу роль у патофізіології різних неврологічних і психіатричних захворювань, особливо якщо спостерігається дисбаланс у глутаматергічній нейротрансмісії.

mGluRs складаються із семи трансмембранних рецепторів, пов'язаних з G-білками. Вісім членів сімейства розділені на три групи (Групи I, II & III) відповідно до гомології їхніх амінокислотних послідовностей й їхніх фармакологічних властивостей (Schoepp DD et al. (1999) *Neuropharmacology*, 38:1431-1476). Активация mGluRs приводить до великої розмаїтості внутрішньоклітинних відгуків й активації різних трансдукційних каскадів. Серед членів mGlu підтип mGluR5 становить найбільший інтерес для врівноважування недоліку або надлишку нейротрансмісії при нейропсихіатричних захворюваннях mGluR5 є членом Групи I і його активация ініціює клітинні відгуки за допомогою опосередкованих G-білком механізмів mGluR5 зв'язується з фосфоліпазою C і стимулює фосфоліпазний гідроліз і внутрішньоклітинну мобілізацію кальцію.

Доведено, що білки mGluR5 локалізовані в постсинаптичних елементах, які граничать із постсинаптичними ущільненнями (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 відзначають у пресинаптичних елементах (Romano C et al. (1995) *J. Comp. Neurol.*, 355:455-69). Рецептори mGluR5 можуть внаслідок цього змінювати постсинаптичні відгуки на нейротрансмітер або регулювати вивільнення нейротрансмітеру.

У ЦНС рецептори mGluR5 широко поширені, в основному, на всьому протязі кори, гіпокампу, каудато-пугамену (хвостатого ядра й шкарлупи, разом формуючих смугасте тіло) і прилеглого ядра. Оскільки було показано, що зазначені галузі головного мозку залучені в прояві емоцій, мотиваційні процеси й численні аспекти когнітивної функції, прогнозують, що модулятори mGluR5 можуть представляти великий терапевтичний інтерес.

Припускають, що створення підтипу селективних модуляторів mGlu може виявитися корисним для безлічі потенційних клінічних показань. Такі показання включають епілепсію, нейропатичну й запальну біль, численні психіатричні розлади (наприклад, тривога й шизофренія), рухові порушення (наприклад, хвороба Паркінсона), нейропротективна дія (інсульт або травма голови), мігрень і звикання/наркотична залежність (для огляду див. 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 про гіпофункції глутаматергічної системи, що відбивається гіпофункцією рецептора NMDA, як передбачувана причина шизофренії, одержала в останні кілька років зростаючу підтримку (Goff DC and Coyle JT (2001) *Am. J. Psychiatry*, 158:1367-1377; Carlsson A et al. (2001) *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 41:237-260 як огляд). Свідчення залученої дисфункції глутаматергічної нейротрансмісії підтримує те відкриття, що антагоністи

підтипу NMDA глутаматних рецепторів можуть породжувати повний спектр симптомів, а також психологічних проявів шизофренії, таких як гіпофронтальність, порушене преімпульсне інгібування й підвищене звільнення дофаміну в підкірці. Крім того, клінічні дослідження дозволяють припустити, що частота алелей mGluR5 пов'язана із шизофренією в деяких групах населення (Devon RS et al. (2001) *Mol. Psychiatry*, 6:311-4), і що збільшення сигналу mGluR5 виявлено в шарах пірамідальних клітин кори головного мозку хворих шизофренією (Ohnuma T et al. (1998) *Brain Res. Mol. Brain Res.*, 56:207-17).

Залучення mGluR5 у неврологічні й психіатричні захворювання підтверджують дані, що показують, що активация *in vivo* mGluRs групи I викликає потенціювання функції рецепторів NMDA у багатьох областях головного мозку, головним чином за рахунок активації рецепторів mGluR5 (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).

Роль глутамату в процесах пам'яті також твердо встановлена протягом останнього десятиліття (Martin SJ et al. (2000) *Annu. Rev. Neurosci.*, 23:649-711; Baudry M and Lynch G. (2001) *Neurobiol. Learn. Mem.*, 76:284-297). Використання мишей з нульовою мутацією по mGluR5 сильно підтримало роль mGluR5 у навчанні й пам'яті. Зазначені миші показують виборчу невдачу у двох завданнях на просторове навчання й пам'ять, і знижене LTP у зоні CA1 гіпокампу (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; Rodrigues et al. (2002) *J. Neurosci.*, 22:5219-5229).

Виявлення, що mGluR5 відповідає за потенціювання опосередкованих рецепторами NMDA струмів, підвищує ймовірність того, що агоністи зазначених рецепторів можуть бути корисні як засоби, що поліпшують когнітивну функцію, а також як нові антипсихотичні засоби, що діють завдяки селективному поліпшенню функції рецепторів NMDA.

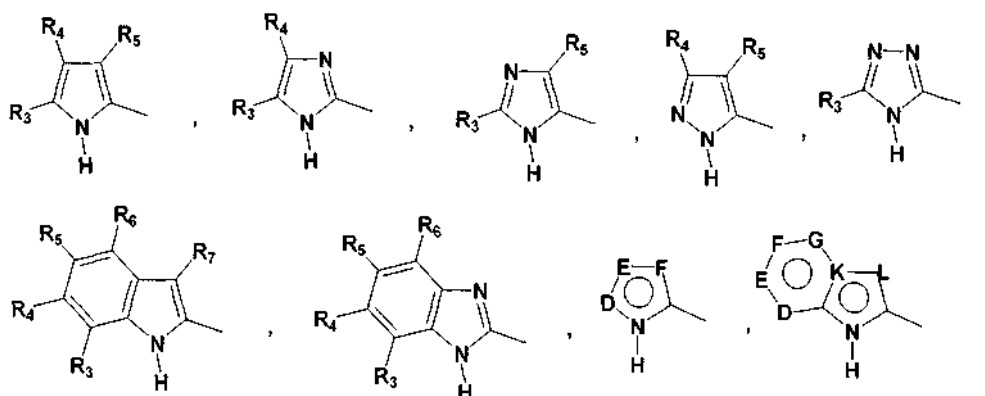
Активация NMDARs може потенціювати гіпофункціональні NMDARs у нейронному ланцюзі, характерні для шизофренії. Останні дані *in vivo* рішуче навели на думку, що активация mGluR5 може являти собою новий й ефективний підхід до лікування зниження когнітивної функції і як позитивних, так і негативних симптомів шизофренії (Kinney GG et al. (2003) *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 306(1):116-123).

Тому рецептор mGluR5 розглядають як потенційну лікарську мішень для лікування психіатричних і неврологічних розладів, включаючи виліковні захворювання, якими в даному контексті є тривожні розлади, порушення уваги, харчові порушення, розлади настрою, психотичні розлади, когнітивні розлади, розлади особистості й розладу смислової сфери.

Більшість існуючих у цей час модуляторів функції mGluR5 минулого розроблені як структурні аналоги глутамату, квисквалату або фенілгліцину (Schoepp DD et al. (1999) *Neuropharmacology*, 38:1431-1476) і вкрай перспективно розробити ін

vivo активні й селективні модулятори mGluR5, що діють на глутаматний центр зв'язування. Новий шлях розробки селективних модуляторів полягає в ідентифікації молекул, що діють по алостеричних механізмах, модулюючи рецептор шляхом зв'язування із центром, відмінним від висококонсервативного ортостеричного центра зв'язування.

Позитивні алостеричні модулятори mGluRs виявлені недавно як нові лікарські форми, що проявляють зазначену привабливу можливість. Зазначений тип молекул був виявлений для mGluR1, mGluR2, mGluR4, і mGluR5 (Knoflach F et al. (2001) Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, 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. U S A, 100(23):13668-73; як огляд див. Mutel V (2002) Expert Opin. Ther. Patents, 12:1-8; Kew JN (2004) Pharmacol. Ther., 104(3):233-44; Johnson MP et al. (2004) Biochem. Soc. Trans., 32:881-7) DFB і родинні молекули описані як позитивні алостеричні модулятори mGluR5 in vitro, однак вони мають низьку активність (O'Brien JA et al. (2003) Mol. Pharmacol. 64:731-40). Були запатентовані похідні бензаміду (WO 2004/087048, O'Brien JA (2004) J. Pharmacol. Exp. Ther. 309:568-77), а недавно як позитивні алостеричні модулятори mGluR5 минулого описані похідні амінопіразолу (Lindsley et al. (2004) J. Med. Chem. 47:5825-8; WO 2005/087048). Серед похідних амінопіразолу, CDPPB (3-ціано-N-(1,3-дифеніл-1H-піразол-5-іл)бензамід) виявив при дії in vivo ефект, подібний антипсихотичному в моделях поведінки пацюків (Kinney GG et al. (2005) J. Pharmacol. Exp. Ther. 313:199-206). Цей звіт узгоджується з гіпотезою, що алостеричне потенціювання mGluR5 може забезпечити новий підхід до розробки антипсихотичних засобів. Недавно була описана нова серія позитивних алостеричних модуляторів рецепторів mGluR5 (WO 2005/044797). Міжнародна публікація № WO 99/45006, зареєстрована Pfizer Inc., розкриває похідні оксадіазоліл-піперидину як інгібітори ферменту ротамази.



R₃, R₄, R₅, R₆, і R₇ незалежно один від одного являють собою наступні замісники: водень, галоген, -NO₂, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₃-C₆)циклоалкіл, -(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, галоген-(C₁-C₆)алкіл, гетероарил, гете-

Були розкриті деякі класи арильних і гетероариліоксадіазольних сполук US 04/106607, WO 03/056823, WO 02/72570, GB 1164572, FR 6671).

Ніякі конкретні описані сполуки не зв'язані структурно із сполуками згідно з даним винаходом.

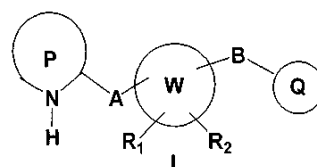
Даний винахід відноситься до способу лікування або запобігання стану у ссавця, включаючи людину, на лікування або запобігання якого впливає або полегшує його нейромоделювальну дію позитивних алостеричних модуляторів mGluR5.

Фігури

Фігура показує дію 10 μM речовини із Прикладу # 1 даного винаходу на культуру первинних кортикальних клітин, експресуючих mGluR5, у відсутності або в присутності 300 нМ глутамату.

Докладний опис винаходу

Згідно з даним винаходом, представлені нові сполуки загальної формули I



або фармацевтично прийнятні солі, гідрати або сольвати зазначених сполук у яких

W являє собою (C₄-C₇)циклоалкільне, (C₃-C₇)гетероциклоалкільне, (C₃-C₇)гетероциклоалкіл-(C₁-C₃)алкільне або (C₃-C₇)гетероциклоалкенілове кільце;

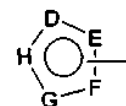
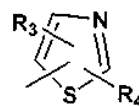
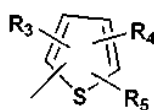
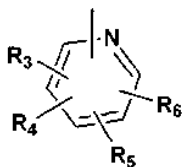
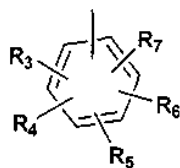
R₁ й R₂ являють собою незалежно один від одного водень, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₂-C₆)алкеніл-(C₂-C₆)алкініл, арилалкіл, гетероарилалкіл, гідроксил, аміногрупу, аміноалкіл, гідроксилалкіл, -(C₁-C₆)алкоксил, або R₁ й R₂ разом можуть утворювати (C₃-C₇)циклоалкільне кільце, карбонільний зв'язок C=O або вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок;

P являє собою (C₅-C₇)гетероциклоалкільне, (C₅-C₇)гетероциклоалкенільне кільце, або гетероарильну групу формули

роарилалкіл, арилалкіл, арил, -OR₈, -NR₈R₉, -C(=NR₁₀)NR₈R₉, -NR₈COR₉, -NR₈CO₂R₉, -NR₈SO₂R₉, -NR₁₀CONR₈R₉, -SR₈, -S(=O)R₈, -S(=O)₂R₈, -S(=O)₂NR₈R₉, -C(=O)R₈, -C(O)-O-R₈, -C(=O)NR₈R₉, -C(=NR₈)R₉, або -C(=NOR₈)R₉; при цьому, можливо,

два замісники разом з атомами, що перебувають між ними, утворюють біциклічне гетероциклоалкільне, арильне або гетероарильне кільце; причому кожне кільце, можливо, додатково заміщене 1-5 групами, незалежно обраними серед наступних: галоген, -CN, -(C₁-C₆)алкіл -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);

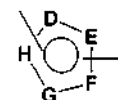
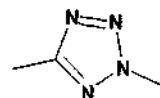
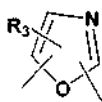
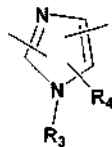
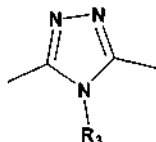
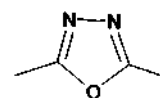
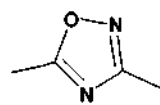
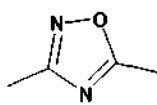
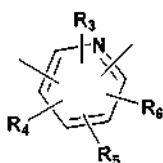
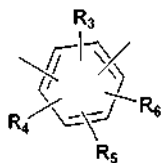
R₈, R₉, R₁₀ кожен незалежно один від одного являють собою водень, (C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₆)циклоалкіл (C₃-C₇)циклоалкілалкіл, (C₂-



R₃, R₄, R₅, R₆, і R₇ незалежно один від одного являють собою групи, визначені вище;

D, E, F, G й H в Q незалежно один від одного являють собою -C(R₃)=, -C(R₃)=C(R₄)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R₃)- або -S-;

A являє собою -N=N- в азогрупі, етил, етеніл, етиніл, -NR₈C(=O)-, -NR₈C(=O)-O-, -NR₈C(=O)-NR₉-



R₃, R₄, R₅ й R₆ незалежно один від одного являють собою групи, визначені вище;

D, E, F, G й H в A незалежно один від одного являють собою -C(R₃)=, -C(R₃)=C(R₄)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R₃)- або -S-;

R₃, R₄, R₅ й R₆ незалежно один від одного являють собою групи, визначені вище;

B являє собою 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 й R₉, незалежно один від одного являють собою групи, визначені вище;

Будь-який N може бути N-оксид.

Даний винахід включає обидва можливі стереоізомери, а також включає як рацемічні сполуки, так й індивідуальні енантиомери.

Щоб уникнути сумнівів, варто розуміти, що в даному описі «(C₁-C₆)» позначає вуглецеву групу, що містить 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю «(C₀-

C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, галоген-(C₁-C₆)алкіл, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил; кожний з яких, можливо, заміщений 1-5 незалежними замісниками: галоген, -CN, -(C₁-C₆)алкіл -O-(C₀-C₆)алкіл, -O-(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -O(арил), -O(гетероарил), -N((C₀-C₆)алкіл)₂, -N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкіл) або -N((C₀-C₆)алкіл)(арил);

D, E, F, G, K й L в P незалежно один від одного являють собою -C(R₃)=, -C(R₃)=C(R₄)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R₃)- або -S-;

Q позначає циклоалкільну, арильну або гетероарильну групу формули

-NR₈S(=O)₂-, -C(=O)NR₈-, -O-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 арильну або гетероарильну групу формули

C₆)» позначає вуглецеву групу, що містить 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомів вуглецю.

Уданому описі "C" позначає атом вуглецю.

У наведеному вище визначенні термін «(C₁-C₆)алкіл» включає такі групи, як метил, етил, пропил, ізо-пропил, бутіл, ізо-бутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, ізо-пентил, нео-пентил, трет-пентил, гексил, або тому подібне

«(C₂-C₆)алкеніл» включає такі групи, як етеніл, 1-пропеніл, аліл, ізо-пропеніл, 1-бутеніл, 3-бутеніл, 4-пентеніл, тощо.

«(C₂-C₆)алкініл» включає такі групи, як етиніл, пропініл, бутініл, пентініл, тощо.

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

«Циклоалкіл» відноситься до, можливо, заміщеного карбоциклу, не утримуючому гетероатомов, включаючи моно-, бі- і трициклічні насичені карбоцикли, а також системи з конденсованими кільцями. Зазначені системи з конденсованими кільцями можуть включати одне повністю або частково ненасичене кільце, таке як бензольне кільце, з утворенням систем з конденсованими кільцями,

таких як карбоцикли, конденсовані з бензольним кільцем. Циклоалкіл включає такі системи з конденсованими кільцями, як спиро-конденсовані кільцеві системи. Приклади циклоалкілів включають циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, декагідронафталін, адамантан, індан, флуорен, 1,2,3,4-тетрагідронафталін, тощо.

«Гетероциклоалкіл» відноситься до, можливо, заміщеного карбоциклу, що містить, щонайменше, один гетероатом, обраний незалежно серед O, N, S. Цей термін включає моно-, бі- і трицикличесні насичені карбоцикли, а також системи з конденсованими кільцями. Зазначені системи з конденсованими кільцями можуть включати одне повністю або частково ненасичене кільце, таке як бензольне кільце, з утворенням систем з конденсованими кільцями, таких як карбоцикли, конденсовані з бензольним кільцем. Приклади гетероциклоалкілів включають піперидин, піперазин, морфолін, тетрагідротиофен, індолін, ізохинолін, тощо.

«Арил» включає (C₆-C₁₀)арильну групу, таку як феніл, 1-нафтил, 2-нафтил, тощо.

«Арилалкіл» включає (C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₃)алкільну групу, таку як бензильна група, 1-фенілетильна група, 2-фенілетильна група, 1-фенілпропильна група, 2-фенілпропильна група, 3-фенілпропильна група, 1-нафтилметильна група, 2-нафтилметильна група, або тому подібне.

«Гетероарил» включає 5 - 10-членну гетероциклічну групу, що містить від 1 до 4 гетероатомів, обраних серед кисню, азоту або сірки, з утворенням такого кільця, як фурил (фуранове кільце), бензофураніл (бензофуранове кільце), тиєніл (тиофенове кільце), бензотиєніл (бензотиофенове кільце), піроліл (пірольне кільце), імідазоліл (імідазольне кільце), піразоліл (піразольне кільце), тiazоліл (tiazольне кільце), іzотiazоліл (іzотiazольне кільце), тriaзоліл (triaзольне кільце), тетrazоліл (тетrazольне кільце), піридил (піридинове кільце), піразиніл (піразинове кільце), піримідил (піримідинове кільце), піридазил (піридазинове кільце), індоліл (індольне кільце), ізоіндоліл (ізоіндольне кільце), бензоімідазоліл (бензоімідазольне кільце), пуриніл (пуринове кільце), хіноліл (хінолінове кільце), фталазиніл (фталазинове кільце), нафтиридиніл (нафтиридинове кільце), хіноксалиніл (хіноксалинове кільце), циноліл (цинолінове кільце), птеридиніл (птеридинове кільце), оксазоліл (оксазольне кільце), ізоксазоліл (ізоксазольне кільце), бензоксазоліл (бензоксазольне кільце), бензотiazоліл (бензотiazольне кільце), фуразаніл (фуразанове кільце), тощо.

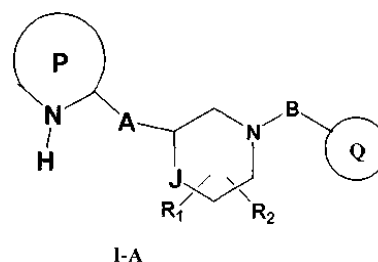
«Гетероарилалкіл» включає гетероарил-(C₁-C₃)алкільну групу, причому приклади гетероарила ті ж самі, що й наведені у визначенні вище, такі як 2-фурилметильна група, 3-фурилметильна група, 2-тиєнілметильна група, 3-тиєнілметильна група, 1-імідазолілметильна група, 2-імідазолілметильна група, 2-тиазолілметильна група, 2-піридилметильна група, 3-піридилметильна група, 1-хінолілметильна група, або тому подібне.

«Сольват» відноситься до комплексу нестійкої стехіометрії, утвореному розчиненою речовиною (наприклад, сполуки формули I) і розчинником. Розчинник являє собою фармацевтично прийнятний розчинник, переважно, такий як вода зазначений розчинник не повинен впливати на біологічну активність розчиненої речовини.

«Можливо» означає, що описане після події(й) може відбуватися або не відбуватися, і включає обидва випадки, коли подія(і) відбувається, і коли подія(і) не відбувається.

Термін «заміщений» відноситься до заміщення зазначеним замісником або замісниками, множинні ступені заміщення припустимі, якщо не визначено інакше.

Переважні сполуки згідно даному винаходу є сполуки формули I-A, зображеної нижче

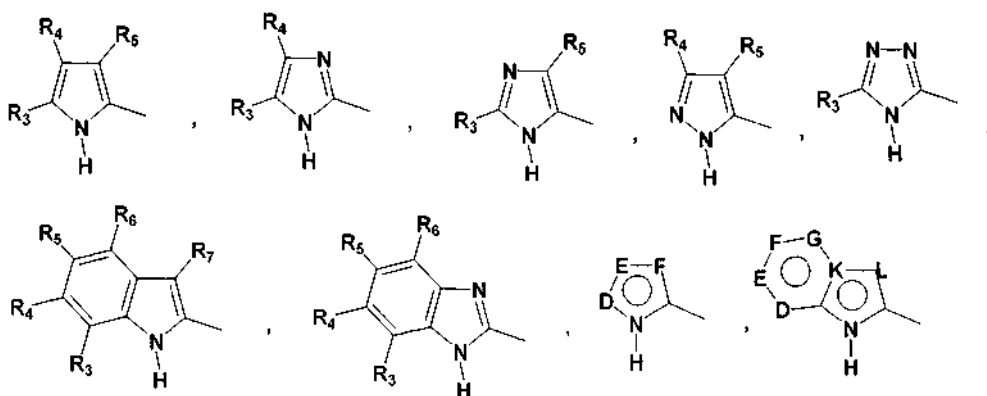


або фармацевтично прийнятні солі, гідрати або сольвати зазначених сполук.

У яких

R₁ й R₂ являють собою незалежні один від одного водень, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, арилалкіл, гетероарилалкіл, гідроксил, аміногрупу, аміноалкіл, гідроксиалкіл, -(C₁-C₆)алкоксил, або R₁ й R₂ разом можуть утворювати (C₃-C₇)циклоалкільне кільце, карбонільний зв'язок C=O або вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок;

P являє собою (C₅-C₇)гетероциклоалкільне, (C₅-C₇)гетероциклоалкенільне кільце, або гетероарильну групу формули

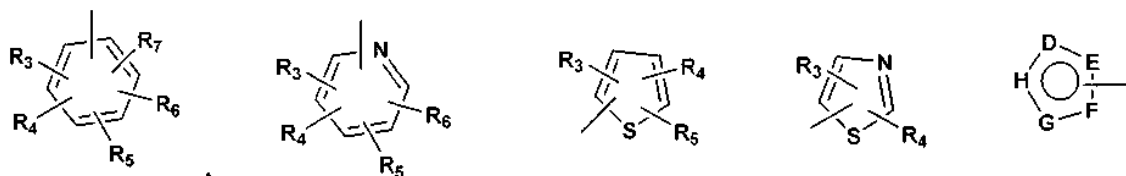


$R_3, R_4, R_5, R_6, \text{ і } R_7$ незалежно один від одного являють собою наступні замісники: водень, галоген, $-\text{NO}_2$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл}$, $-(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{циклоалкіл}$, $-(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{циклоалкілалкіл}$, $-(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{алкеніл}$, $-(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{алкініл}$, галоген- $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл}$, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл, арил, $-\text{OR}_8$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{NR}_{10})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{COR}_9$, $-\text{NR}_8\text{CO}_2\text{R}_9$, $-\text{NR}_8\text{SO}_2\text{R}_9$, $-\text{NR}_{10}\text{CONR}_8\text{R}_9$, $-\text{SR}_8$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_8$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_8$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_8$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}_8$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, $-\text{C}(=\text{NR}_8)\text{R}_9$, або $-\text{C}(=\text{NOR}_8)\text{R}_9$, при цьому, можливо, два замісники разом з атомами, що перебувають між ними, утворюють біциклическе гетероциклоалкільне, арильне або гетероарильне кільце; причому кожне кільце, можливо, додатково заміщене 1-5 групами, незалежно обраними серед наступних: галоген, $-\text{CN}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл}$, $-\text{O}-(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{алкіл}$, $-\text{O}-(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{циклоалкілалкіл}$, $-\text{O}(\text{арил})$, $-\text{O}(\text{гетероарил})$, $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{алкіларил}$, $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{алкілгетероарил}$, $-\text{N}((\text{C}_0\text{-C}_6)\text{алкіл})((\text{C}_0\text{-C}_3)\text{алкіларил})$ або $-\text{N}((\text{C}_0\text{-C}_6)\text{алкіл})((\text{C}_0\text{-C}_3)\text{алкілгетероарил})$;

R_8, R_9, R_{10} кожен незалежно один від одного являють собою водень, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл}$, $(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{циклоалкіл}$, $(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{циклоалкілалкіл}$, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{алкеніл}$, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{алкініл}$, галоген- $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл}$, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил; кожний з яких, можливо, заміщений 1-5 незалежними замісниками: галоген, $-\text{CN}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{алкіл}$, $-\text{O}-(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{алкіл}$, $-\text{O}-(\text{C}_3\text{-C}_7)\text{циклоалкілалкіл}$, $-\text{O}(\text{арил})$, $-\text{O}(\text{гетероарил})$, $-\text{N}((\text{C}_0\text{-C}_6)\text{алкіл})_2$, $-\text{N}((\text{C}_0\text{-C}_6)\text{алкіл})((\text{C}_0\text{-C}_3)\text{алкіларил})$ або $-\text{N}((\text{C}_0\text{-C}_6)\text{алкіл})((\text{C}_0\text{-C}_3)\text{алкілгетероарил})$;

$D, E, F, G, K \text{ і } L$ в P незалежно один від одного являють собою $-\text{C}(\text{R}_3)=$, $-\text{C}(\text{R}_3)=\text{C}(\text{R}_4)-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{S})-$, $-\text{O}-$, $-\text{N}=$, $-\text{N}(\text{R}_3)-$ або $-\text{S}-$;

Q позначає циклоалкільну, арильну або гетероарильну групу формули

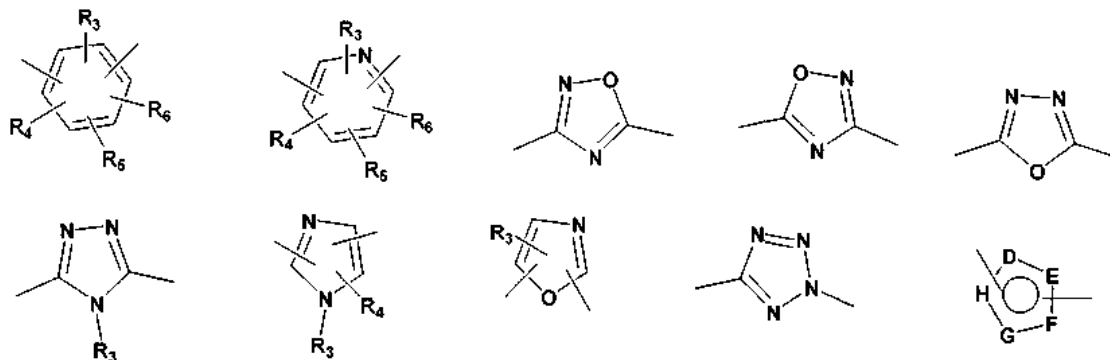


$R_3, R_4, R_5, R_6, \text{ і } R_7$ незалежно один від одного являють собою групи, визначені вище;

$D, E, F, G \text{ і } H$ в Q незалежно один від одного являють собою $-\text{C}(\text{R}_3)=$, $-\text{C}(\text{R}_3)=\text{C}(\text{R}_4)-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{S})-$, $-\text{O}-$, $-\text{N}=$, $-\text{N}(\text{R}_3)-$ або $-\text{S}-$;

A являє собою $-\text{N}=\text{N}-$ в азогрупі, етил, етеніл, етиніл, $-\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$, $-\text{NR}_8\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_9-$,

$-\text{NR}_8\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8-$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_8-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_8-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{NR}_8)\text{NR}_9-$, $-\text{C}(=\text{NOR}_8)\text{NR}_9-$, $-\text{NR}_8\text{C}(=\text{NOR}_9)-$, $=\text{N}-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{N}=\text{CH}-$ або арильну або гетероарильну групу формули



R_3 , R_4 , R_5 й R_6 незалежно один від одного являють собою групи, визначені вище;

D, E, F, G й H в A незалежно один від одного являють собою $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ або $-S-$;

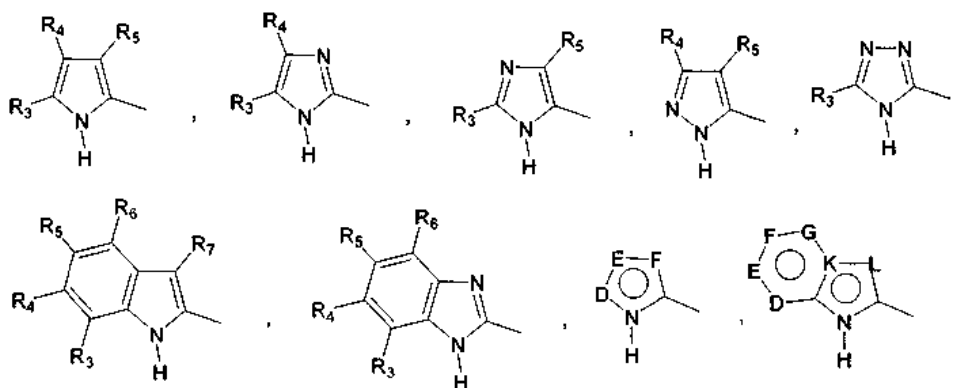
R_3 , R_4 , R_5 й R_6 незалежно один від одного являють собою групи, визначені вище;

V являє собою 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 й R_9 , незалежно один від одного являють собою групи, визначені вище;

J являє собою одинарний зв'язок, $-C(R_{10}, R_{11})-$, $-O-$, $-N(R_{10})-$ або $-S-$;

R_{10} , R_{11} незалежно один від одного являють собою водень, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_3-C_6)$ циклоалкіл, $-(C_3-C_7)$ циклоалкілалкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, галоген- (C_1-C_6) алкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил, кожний з яких, можливо, заміщений 1-5 незалежними замісниками: галоген, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-O(C_0-C_6)$ 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 $-N((C_0-C_6) алкіл)(арил)$;

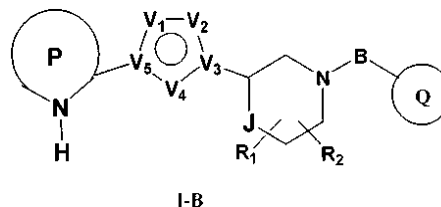


R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , і R_7 незалежно один від одного являють собою наступні замісники: водень, галоген, $-NO_2$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_3-C_6)$ циклоалкіл, $-(C_3-C_7)$ циклоалкілалкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, галоген- (C_1-C_6) алкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл, арил, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(=NR_{10})NR_8R_9$, $-NR_8COR_9$, $-NR_8CO_2R_9$, $-NR_8SO_2R_9$, $-NR_{10}CONR_8R_9$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NR_8R_9$, $-C(=O)R_8$, $-C(O)-O-R_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-C(=NR_8)R_9$ або $-C(=NOR_8)R_9$, при цьому, можливо, два замісники разом з атомами, що перебувають між ними, утворюють біциклічне гетероциклоалкільне, арильне або гетероарильне кільце, причому кожне кільце, можливо, додатково заміщене 1-5 групами, незалежно обраними серед наступних: галоген, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-O(C_0-C_6)$ алкіл, $-O(C_3-C_7)$ циклоалкілалкіл, $-O(арил)$, $-O(гетероарил)$, $-O(-C_1-C_3)$ алкіларил, $-O(C_1-C_3)$ алкілгетероарил, $-N((-$

будь-який N може бути N-оксид;

Даний винахід включає обидва можливих стереоізомери, а також включає як рацемічні сполуки, так й індивідуальні енантіомери.

Особливо переважні сполуки згідно з даним винаходом являють собою сполуки формули I-B



I-B

у яких

R_1 й R_2 являють собою незалежно один від одного водень, $-(C_1-C_5)$ алкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, арилалкіл, гетероарилалкіл, гідроксил, аміногрупу, аміноалкіл, гідроксилалкіл, $-(C_1-C_6)$ алкоксил, або R_1 й R_2 разом можуть утворювати (C_3-C_7) циклоалкільне кільце, карбонільний зв'язок $C=O$ або вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок;

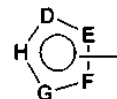
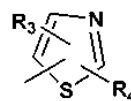
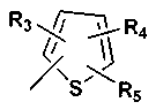
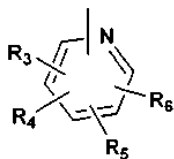
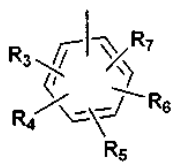
P являє собою (C_5-C_7) гетероциклоалкільне, (C_5-C_7) гетероциклоалкенільне кільце, або гетероарильну групу формули

C_0-C_6 алкіл) $((C_0-C_3)$ алкіларил) або $-N((C_0-C_6) алкіл)((C_0-C_3) алкілгетероарил)$;

R_8 , R_9 , R_{10} кожний незалежно один від одного являють собою водень, (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл, (C_3-C_7) циклоалкілалкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, галоген- (C_1-C_6) алкіл, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил, кожний з яких, можливо, заміщений 1-5 незалежними замісниками: галоген, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-O(C_0-C_6)$ алкіл, $-O(C_3-C_7)$ циклоалкілалкіл, $-O(арил)$, $-O(гетероарил)$, $-N((C_0-C_6) алкіл)_2$, $-N((C_0-C_6) алкіл)((C_3-C_7) циклоалкіл)$ або $-N((C_0-C_6) алкіл)(арил)$;

D, E, F, G, K й L в P незалежно один від одного являють собою $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ або $-S-$;

Q позначає циклоалкільну, арильну або гетероарильну групу формули



R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , і R_7 незалежно один від одного являють собою групи, визначені вище;

D, E, F, G й H в Q незалежно один від одного являють собою $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ або $-S-$;

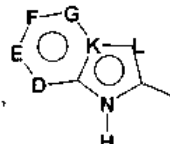
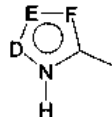
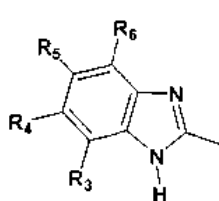
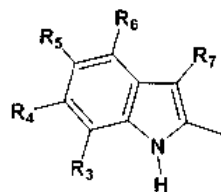
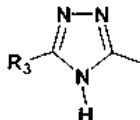
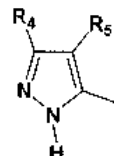
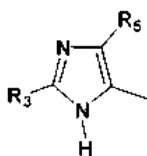
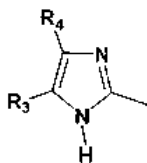
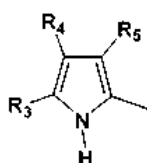
V_1 , V_2 , V_3 , V_4 й V_5 незалежно один від одного являють собою $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ або $-S-$;

В являє собою 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-, $-S(=O)NR_8-(C_0-C_2)$ 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 й R_9 , незалежно один від одного являють собою групи, визначені вище;

J являє собою одинарний зв'язок, $-C(R_{10}, R_{11})-$, $-O-$, $-N(R_{10})-$ або $-S-$;

R_{10} , R_{11} незалежно один від одного являють собою водень, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_3-C_6)$ циклоалкіл, $-(C_3-C_7)$ циклоалкілалкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, галоген- (C_1-C_6) алкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил, кожний з яких, можливо, заміщений 1-5 незалежними замісниками: галоген, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-O(C_0-C_6)$ 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 $-N((C_0-C_6)алкіл)(арил)$;

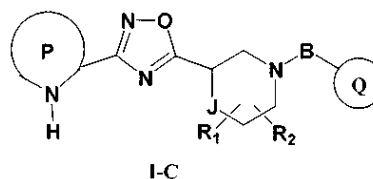


R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , і R_7 незалежно один від одного являють собою наступні замісники: водень, галоген, $-NO_2$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_3-C_6)$ циклоалкіл, $-(C_3-C_7)$ циклоалкілалкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, галоген- (C_1-C_6) алкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл, арил, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(=NR_{10})NR_8R_9$, $-NR_8COR_9$, $-NR_8CO_2R_9$, $-NR_8SO_2R_9$, $-NR_{10}CONR_8R_9$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NR_8R_9$, $-C(=O)R_8$, $-C(O)-O-R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=NR_8)R_9$ або $-C(=NOR_8)R_9$, при цьому, можливо, два замісники разом з атомами, що перебувають між ними, утворюють біциклічне гетероциклоалкі-

Будь-який N може бути N-оксид;

Даний винахід включає обидва можливих стереоізомери, а також включає як рацемічні сполуки, так й індивідуальні енантіомери.

Більш переважними сполуками згідно з даним винаходом є сполуки формули I-C



або фармацевтично прийнятні солі, гідрати або сольвати зазначених сполук.

У яких

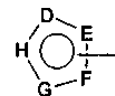
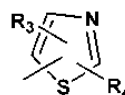
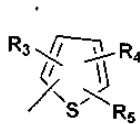
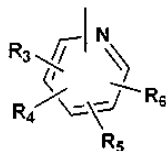
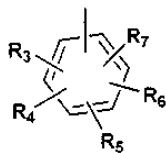
R_1 й R_2 являють собою незалежно один від одного водень, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, арилалкіл, гетероарилалкіл, гідроксил, аміногрупу, аміноалкіл, гідроксилалкіл, $-(C_1-C_6)$ алкоксил, або R_1 й R_2 разом можуть утворювати (C_3-C_7) циклоалкільне кільце, карбонільний зв'язок $C=O$ або вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок;

P являє собою (C_5-C_7) гетероциклоалкільне, (C_5-C_7) гетероциклоалкенільне кільце, або гетероарильну групу формули

льне, арильне або гетероарильне кільце, причому кожне кільце, можливо, додатково заміщене 1-5 групами, незалежно обраними серед наступних: галоген, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-O(C_0-C_6)$ 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 $-N((C_0-C_6)алкіл)((C_0-C_3)алкілгетероарил)$;

R_8 , R_9 , R_{10} кожен незалежно один від одного являють собою водень, (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл, (C_3-C_7) циклоалкілалкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, галоген- (C_1-C_6) алкіл,

гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил, кожний з яких, можливо, заміщений 1-5 незалежними замісниками: галоген, -CN, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-O-(C_0-C_6)$ алкіл, $-O-(C_3-C_7)$ циклоалкілалкіл, $-O$ (арил), $-O$ (гетероарил), $-N((C_0-C_6)алкіл)_2$, $-N((C_0-C_6)алкіл)((C_3-C_7)циклоалкіл)$ або $-N((C_0-C_6)алкіл)(арил)$;



R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , і R_7 незалежно один від одного являють собою групи, визначені вище;

D, E, F G й H в Q незалежно один від одного являють собою $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ або $-S-$;

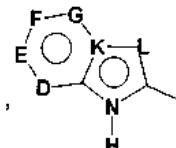
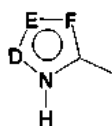
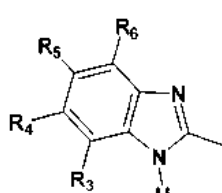
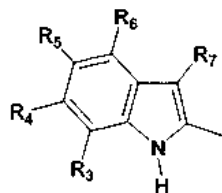
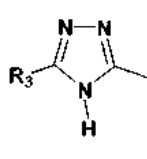
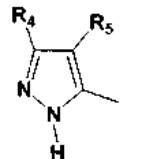
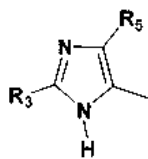
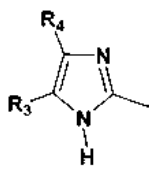
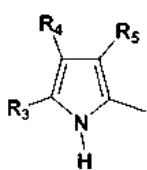
В являє собою одинарний зв'язок, $-C(=O)-(C_0-C_2)алкіл-$, $-C(=O)-(C_2-C_6)алкеніл-$, $-C(=O)-(C_2-C_6)алкініл-$, $-C(=O)-O-$, $-C(=O)NR_8-(C_0-C_2)алкіл-$, $-C(=NR_8)NR_9-$, $-S(=O)-(C_0-C_2)алкіл-$, $-S(=O)_2-(C_0-C_2)алкіл-$, $-S(=O)_2NR_8-(C_0-C_2)алкіл-$, $-C(=NR_8)-(C_0-C_2)алкіл-$, $-C(=NOR_8)-(C_0-C_2)алкіл-$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

R_8 й R_9 , незалежно один від одного являють собою групи, визначені вище;

J являє собою одинарний зв'язок, $-C(R_{10}, R_{11})-$, $-O-$, $-N(R_{10})-$ або $-S-$;

R_{10} , R_{11} незалежно один від одного являють собою водень, $-(C_1-C_6)алкіл$, $-(C_3-C_6)циклоалкіл$, $-(C_3-C_7)циклоалкілалкіл$, $-(C_2-C_6)алкеніл$, $-(C_2-C_6)алкініл$, галоген- $(C_1-C_6)алкіл$, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил, кожний з яких, можливо, заміщений 1-5 незалежними замісниками: галоген, -CN, $-(C_1-C_6)алкіл$, $-O(C_0-C_6)алкіл$, $-O(C_3-C_7)циклоалкілалкіл$, $-O$ (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-оксид;



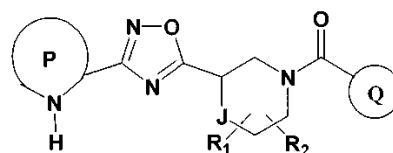
R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , і R_7 незалежно один від одного являють собою наступні замісники: водень, галоген, $-NO_2$, $-(C_1-C_6)алкіл$, $-(C_3-C_6)циклоалкіл$, $-(C_3-C_7)циклоалкілалкіл$, $-(C_2-C_6)алкеніл$, $-(C_2-C_6)алкініл$, галоген- $(C_1-C_6)алкіл$, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл, арил, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, -

D, E, F, G, K й L в P незалежно один від одного являють собою $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ або $-S-$;

Q позначає циклоалкільну, арильну або гетероарильну групу формули

Даний винахід включає обидва можливих стереоізомери, а також включає як рацемічні сполуки, так й індивідуальні енантіомери.

З іншого боку сполуки згідно з даним винаходом представлені сполуками формули (I-D) або його фармацевтично прийнятною сіллю



I-D

або фармацевтично прийнятні солі, гідрати або сольвати зазначених сполук.

У яких

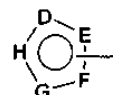
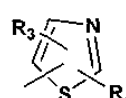
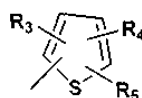
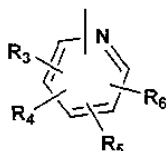
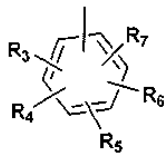
R_1 й R_2 являють собою незалежно один від одного водень, $-(C_1-C_6)алкіл$, $-(C_2-C_6)алкеніл$, $-(C_2-C_6)алкініл$, арилалкіл, гетероарилалкіл, гідроксил аміногрупу аміноалкіл, гідроксиалкіл, $-(C_1-C_6)алкоксил$, або R_1 й R_2 разом можуть утворювати $(C_3-C_7)циклоалкільне$ кільце, карбонільний зв'язок $C=O$ або вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок;

P являє собою $(C_5-C_7)гетероциклоалкільне$, $(C_5-C_7)гетероциклоалкенільне$ кільце, або гетероарильну групу формули

$C(=NR_{10})NR_8R_9$, $-NR_8COR_9$, $-NR_8CO_2R_9$, $-NR_8SO_2R_9$, $-NR_{10}CONR_8R_9$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NR_8R_9$, $-C(=O)R_8$, $-C(O)-O-R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=NR_8)R_9$, або $-C(=NOR_8)R_9$, при цьому, можливо, два замісники разом з атомами, що перебувають між ними, утворюють біциклічне гетероциклоалкі-

льне, арильне або гетероарильне кільце, причому кожне кільце, можливо, додатково заміщене 1-5 групами, незалежно обраними серед наступних: галоген, -CN, -(C₁-C₆)алкіл -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);

R₈, R₉ R₁₀ кожен незалежно один від одного являють собою водень, (C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₆)циклоалкіл, (C₃-C₇)циклоалкілалкіл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, галоген-(C₁-C₆)алкіл,



R₃, R₄, R₅, R₆, і R₇ незалежно один від одного являють собою групи, визначені вище;

D, E, F, G й H в Q незалежно один від одного являють собою -C(R₃)=, -C(R₃)=C(R₄)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R₃)- або -S-;

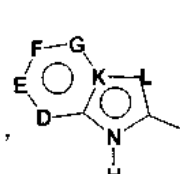
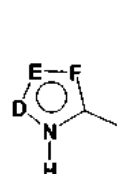
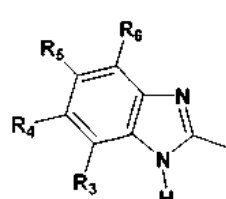
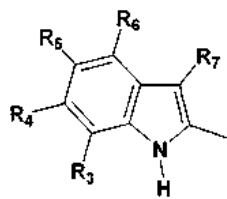
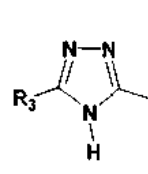
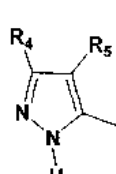
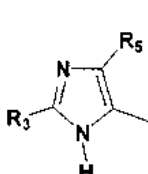
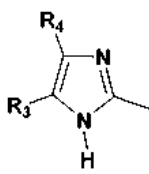
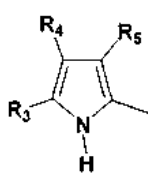
J являє собою одинарний зв'язок, -C(R₁₀, R₁₁)-, -O-, -N(R₁₀)- або -S-;

R₁₀, R₁₁ незалежно один від одного являють собою водень, -(C₁-C₆₆)алкіл, -(C₃-C₆)циклоалкіл, -(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, галоген-(C₁-C₆)алкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил, кожний з яких, можливо, заміщений 1-5 незалежними замісниками: галоген, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -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-оксид;

Даний винахід включає обидва можливих стереоізомери, а також включає як рацемічні сполуки, так й індивідуальні енантіомери.

Інший аспект даного винаходу становлять сполуки формули II-A

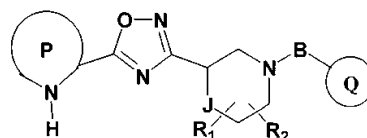


R₃, R₄, R₅, R₆, і R₇ незалежно один від одного являють собою наступні замісники: водень, галоген, -NO₂, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₃-C₆)циклоалкіл, -(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, галоген-(C₁-C₆)алкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл, арил, -OR₈, -NR₈R₉, -

гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил, кожний з яких, можливо, заміщений 1-5 незалежними замісниками: галоген, -CN, -(C₁-C₆)алкіл -O-(C₀-C₆)алкіл, -O-(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -O(арил), -O(гетероарил), -N((C₀-C₆)алкіл)₂, -N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкіл) або -N((C₀-C₆)алкіл)(арил);

D, E, F, G, K й L в P незалежно один від одного являють собою -C(R₃)=, -C(R₃)=C(R₄)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R₃)- або -S-;

Q позначає циклоалкілну, арильну або гетероарильну групу формули



II-A

або фармацевтично прийнятні солі, гідрати або сольвати зазначених сполук.

У яких

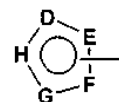
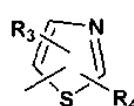
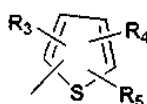
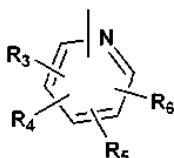
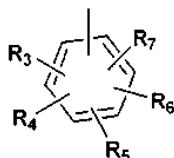
R₁ й R₂ являють собою незалежно один від одного водень, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₂-C₆)алкеніл-(C₂-C₆)алкініл, арилалкіл, гетероарилалкіл, гідроксил, аміногрупу, аміноалкіл, гідроксиалкіл, -(C₁-C₆)алкоксил, або R₁ й R₂ разом можуть утворювати (C₃-C₇)циклоалкільне кільце, карбонільний зв'язок C=O або вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок;

P являє собою (C₅-C₇)гетероциклоалкільне, (C₅-C₇)гетероциклоалкенільне кільце, або гетероарильну групу формули

C(=NR₁₀)NR₈R₉, -NR₈COR₉, -NR₈CO₂R₉, -NR₈SO₂R₉, -NR₁₀CONR₈R₉, -SR₈, -S(=O)R₈, -S(=O)₂R₈, -S(=O)₂NR₈R₉, -C(=O)R₈, -C(O)-O-R₈, -C(=O)NR₈R₉, -C(=NR₈)R₉, або -C(=NOR₈)R₉, при цьому, можливо, два замісники разом з атомами, що перебувають між ними, утворюють біциклічне гетероциклоалкі-

льне, арильне або гетероарильне кільце, причому кожне кільце, можливо, додатково заміщене 1-5 групами, незалежно обраними серед наступних: галоген, -CN, -(C₁-C₆)алкіл -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);

R₈, R₉, R₁ кожен незалежно один від одного являють собою водень, (C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₆)циклоалкіл, (C₃-C₇)циклоалкілалкіл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, галоген-(C₁-C₆)алкіл,



R₃, R₄, R₅, R₆, і R₇ незалежно один від одного являють собою групи, визначені вище;

D, E, F, G й H в Q незалежно один від одного являють собою -C(R₃)=, -C(R₃)=C(R₄)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R₃)- або -S-;

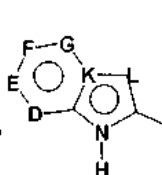
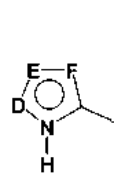
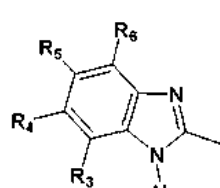
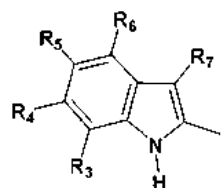
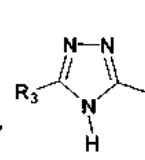
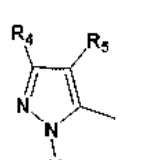
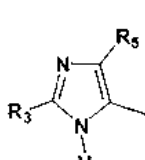
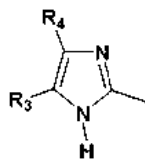
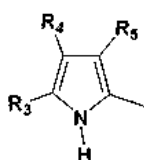
В являє собою одинарний зв'язок, -C(=O)-(C₀-C₂)алкіл-, -C(=O)-(C₂-C₆)алкеніл-, -C(=O)-(C₂-C₆)алкініл-, -C(=O)-O-, -C(=O)NR₈-(C₀-C₂)алкіл-, -C(=NR₈)NR₉-, -S(=O)-(C₀-C₂)алкіл-, -S(=O)₂-(C₀-C₂)алкіл-, -S(=O)₂NR₈-(C₀-C₂)алкіл-, -C(=NR₈)-(C₀-C₂)алкіл-, -C(=NOR₈)-(C₀-C₂)алкіл- або -C(=NOR₈)NR₉-(C₀-C₂)алкіл-;

R₈ й R₉, незалежно один від одного являють собою групи, визначені вище;

J являє собою одинарний зв'язок, -C(R₁₀, R₁₁)-, -O-, -N(R₁₀)- або -S-;

R₁₀, R₁₁ незалежно один від одного являють собою водень, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₃-C₆)циклоалкіл, -(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -(C₂-C₆)алкеніл, -(C₂-C₆)алкініл, галоген-(C₁-C₅)алкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил кожний з яких, можливо, заміщений 1-5 незалежними замісниками: галоген, -CN, -(C₁-C₆)алкіл, -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);

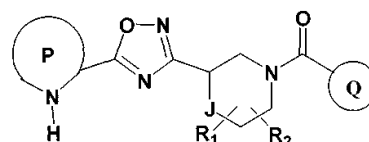
будь-який N може бути N-оксид;



гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил, кожний з яких, можливо, заміщений 1-5 незалежними замісниками: галоген, -CN, -(C₁-C₆)алкіл -O-(C₀-C₆)алкіл, -O-(C₃-C₇)циклоалкілалкіл, -O(арил), -O(гетероарил) -N((C₀-C₆)алкіл)₂, -N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкіл) або -N((C₀-C₆)алкіл)(арил);

D, E, F, G, K й L в P незалежно один від одного являють собою -C(R₃)=, -C(R₃)=C(R₄)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -N=, -N(R₃)- або -S-;

Q позначає циклоалкільне, арильне або гетероарильну групу формули



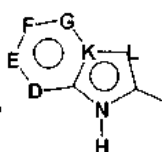
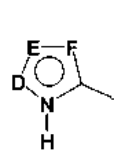
II-B

або фармацевтично прийнятні солі, гідрати або сольвати зазначених сполук.

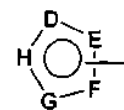
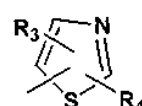
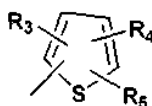
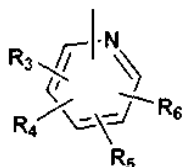
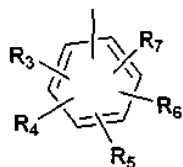
У яких

R₁ й R₂ являють собою незалежно один від одного водень, -(C₁-C₆)алкіл, -(C₂-C₆)алкеніл -(C₂-C₆)алкініл, арилалкіл, гетероарилалкіл, гідроксил, аміногрупу, аміноалкіл, гідроксиалкіл, -(C₁-C₆)алкоксил, або R₁ й R₂ разом можуть утворювати (C₃-C₇)циклоалкільне кільце, карбонільний зв'язок C=O або вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок;

P являє собою (C₅-C₇)гетероциклоалкільне, (C₅-C₇)гетероциклоалкенільне кільце, або гетероарильну групу формули



$R_3, R_4, R_5, R_6, i R_7$ незалежно один від одного являють собою наступні замісники: водень, галоген, $-NO_2$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_3-C_6)$ циклоалкіл, $-(C_3-C_7)$ циклоалкілалкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, галоген- (C_1-C_6) алкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл, арил, $-OR_8$, $-NR_8R_9$, $-C(=NR_{10})NR_8R_9$, $-NR_8COR_9$, $-NR_8CO_2R_9$, $-NR_8SO_2R_9$, $-NR_{10}CONR_8R_9$, $-SR_8$, $-S(=O)R_8$, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NR_8R_9$, $-C(=O)R_8$, $-C(O)-O-R_8$, $-C(=O)NR_8R_9$, $-C(=NR_8)R_9$ або $-C(=NOR_8)R_9$; при цьому, можливо, два замісники разом з атомами, що перебувають між ними, утворюють біциклічне гетероциклоалкільне, арильне або гетероарильне кільце; причому кожне кільце, можливо, додатково заміщене 1-5 групами, незалежно обраними серед наступних: галоген, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-O-(C_0-C_6)$ 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);



$R_3, R_4, R_5, R_6, i R_7$ незалежно один від одного являють собою групи, визначені вище;

D, E, F, G й H в Q незалежно один від одного являють собою $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ або $-S-$;

J являє собою одинарний зв'язок, $-C(R_{10}, R_{11})-$, $-O-$, $-N(R_{10})-$ або $-S-$;

R_{10}, R_{11} незалежно один від одного являють собою водень, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-(C_3-C_6)$ циклоалкіл, $-(C_3-C_7)$ циклоалкілалкіл, $-(C_2-C_6)$ алкеніл, $-(C_2-C_6)$ алкініл, галоген- (C_1-C_6) алкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил, кожний з яких, можливо, заміщений 1-5 незалежними замісниками: галоген, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-O-(C_0-C_6)$ 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-оксид;

Даний винахід включає обидва можливих стереоізомери, а також включає як рацемічні сполуки, так й індивідуальні енантіомери.

Особливо переважними сполуками є:

(4-фторфеніл)-{(S)-3-[3-(1H-пірол-2-іл)-1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон
(2,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[3-(1H-пірол-2-іл)-1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон
(3,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[3-(1H-пірол-2-іл)-1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон
(6-фторпіридин-3-іл)-{(S)-3-[3-(1H-пірол-2-іл)-1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон
(3,4-дифторфеніл)-{3-[5-(1H-пірол-2-іл)-1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанон
(2,4-дифторфеніл)-{3-[5-(1H-пірол-2-іл)-1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанон
(4-фторфеніл)-{3-[5-(1H-пірол-2-іл)-1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанон

C_0-C_6 алкіл) $((C_0-C_3)$ алкіларил) або $-N((C_0-C_6)$ алкіл) $((C_0-C_3)$ алкілгетероарил);

R_8, R_9, R_{10} кожний незалежно один від одного являють собою: водень, (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл, (C_3-C_7) циклоалкілалкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, галоген- (C_1-C_6) алкіл, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил, кожний з яких, можливо, заміщений 1-5 незалежними замісниками: галоген, $-CN$, $-(C_1-C_6)$ алкіл, $-O-(C_0-C_6)$ алкіл, $-O-(C_3-C_7)$ циклоалкілалкіл, $-O(арил)$, $-O(гетероарил)$, $-N((C_0-C_6)$ алкіл) $_2$, $-N((C_0-C_6)$ алкіл) $((C_3-C_7)$ циклоалкіл) або $-N((C_0-C_6)$ алкіл) $(арил)$;

D, E, F, G, K й L в P незалежно один від одного являють собою $-C(R_3)=$, $-C(R_3)=C(R_4)-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-O-$, $-N=$, $-N(R_3)-$ або $-S-$;

Q позначає циклоалкільну, арильну або гетероарильну групу формули

(6-фторпіридин-3-іл)-{3-[5-(1H-пірол-2-іл)-1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанон
(4-фтор-2-метилфеніл)-{3-[5-(1H-пірол-2-іл)-1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанон
(3,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[5-(1H-пірол-2-іл)-1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанон
(4-фторфеніл)-{3-[5-(1H-індол-2-іл)-1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанон
(2,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[3-(1H-індол-2-іл)-1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон
(4-фторфеніл)-{3-[5-(2H-піразол-3-іл)-1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанон
(3,4-дифторфеніл)-{3-[5-(2H-піразол-3-іл)-1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанон
(4-фторфеніл)-{3-[5-(1H-імідазол-2-іл)-1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанон
(3,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[3-(1H-індол-2-іл)-1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон
(4-фторфеніл)-{(S)-3-[3-(1H-індол-2-іл)-1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон
(3,4-дифторфеніл)-{3-[5-(1H-імідазол-2-іл)-1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанон
{(S)-3-[3-(1H-індол-2-іл)-1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-{(5-метилізоксазол-4-іл)-метанон
(5-метилізоксазол-4-іл)-{(S)-3-[3-(1H-пірол-2-іл)-1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон
(6-фторпіридин-3-іл)-{(S)-3-[5-(1H-пірол-2-іл)-1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанон
(4-фторфеніл)-{(S)-3-[5-(1H-пірол-2-іл)-1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанон
(6-фторпіридин-3-іл)-{3-[5-(1H-індол-2-іл)-1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанон
(4-фторфеніл)-{(S)-3-[3-(1H-імідазол-2-іл)-1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон
(3,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[3-(1H-імідазол-2-іл)-1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон
{3-[5-(1H-індол-2-іл)-1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-{(5-метилізоксазол-4-іл)-метанон

(3,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[3-(4-фтор-1Н-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон

(6-фторпіридин-3-іл)-{(S)-3-[3-(4-фтор-1Н-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон

(2-фторпіридин-4-іл)-{(S)-3-[3-(4-фтор-1Н-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон

(4-фторфеніл)-{(S)-3-[5-(1Н-пірол-2-іл)]-тетразол-2-іл]-піперидин-1-іл]-метанон

(4-фторфеніл)-{(S)-3-[5-(4-трифторметил-1Н-імідазол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл]-метанон

(6-фторпіридин-3-іл)-{(S)-3-[5-(4-ізопропил-1Н-пірол-2-іл)]-[12,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл]-метанон

(4-фторфеніл)-{3-[3-(1Н-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піролідин-1-іл]-метанон

(3-фторпіридин-4-іл)-{(S)-3-[5-(4-метил-1Н-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл]-метанон

{(S)-3-[5-(4-хлор-1Н-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл]}-(3-фторпіридин-4-іл)-метанон

(2-фторпіридин-4-іл)-{(S)-3-[5-(4-фтор-1Н-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл]-метанон

{(S)-3-[5-(4-бром-1Н-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл]}-(3-фторпіридин-4-іл)-метанон

(3-фторпіридин-4-іл)-{(S)-3-[5-(4-фтор-1Н-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл]-метанон

(4-фторфеніл)-{(S)-3-[5-(4-фтор-1Н-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл]-метанон

(6-фторпіридин-3-іл)-{(S)-3-[5-(4-фтор-1Н-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл]-метанон

{(S)-3-[3-(4-хлор-1Н-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]}-(6-фторпіридин-3-іл)-метанон

{(S)-3-[3-(4-хлор-1Н-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]}-(2-фторпіридин-4-іл)-метанон

{(S)-3-[3-(4-хлор-1Н-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]}-(3-фторпіридин-4-іл)-метанон

{(S)-3-[3-(4-хлор-1Н-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]}-(5-метилізоксазол-4-іл)-метанон

{(S)-3-[3-(4-бром-1Н-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]}-(3-фторпіридин-4-іл)-метанон

(3-фторпіридин-4-іл)-{(S)-3-[3-(4-фтор-1Н-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон

(3-фторпіридин-4-іл)-{(S)-3-[3-(4-метил-1Н-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон

(4-фторфеніл)-{(S)-3-[5-(4-ціано-1Н-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл]-метанон

5-{3-[(S)-1-(6-фторпіридин-3-карбоніл)]-піперидин-3-іл]}-[1,24]оксадіазол-5-іл]-1Н-пірол-3-карбонітрил

5-{3-[(S)-1-(2-фторпіридин-4-карбоніл)-піперидин-3-іл]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл}-1H-пірол-3-карбонітрил

5-{3-[(S)-1-(3-фторпіридин-4-карбоніл)-піперидин-3-іл]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл}-1H-пірол-3-карбонітрил

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

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

(6-фторпіридин-3-іл)-{(S)-3-[5-(4-трифторметил-1H-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанон

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

{(S)-3-[5-(4-хлор-1H-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-піридин-4-ілметанон

(6-фторпіридин-3-іл)-{(S)-3-[3-(4-трифторметил-1H-пірол-2-іл)]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон.

Даний винахід відноситься до фармацевтично прийнятних солей, утворених приєднанням кислот до сполук формули I або до фармацевтично прийнятних носіїв або розріджувачів.

Даний винахід відноситься до способу лікування або запобігання стану в ссавця, включаючи людину, на лікування або запобігання якого впливає або полегшує його нейромодуляторну дію позитивних алостеричних модуляторів mGluR5.

Даний винахід відноситься до способу, придатного для лікування або запобігання різних розладів периферичної й центральної нервової системи, таких як толерантність або залежність, тривога, депресія, психіатричне захворювання, таке як психоз, запальна або нейропатичний біль, погіршення пам'яті, хвороба Альцгеймера, ішемія, зловживання й схильність до наркотиків.

Даний винахід відноситься до фармацевтичних композицій, які забезпечують від приблизно 0,01 до 1000 мг активного компонента на окрему дозу. Зазначені композиції можна вводити будь-яким підходящим способом. Наприклад, орально у формі капсул, парентерально у формі розчинів для ін'єкцій поверхово у формі мазей або лосьонів, через очі у формі очної примочки, ректально у формі супозиторіїв.

Фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом можна виготовити загальноприйнятими в даній галузі способами, тип застосовуваних фармацевтичних композицій може залежати від обраного способу введення. Загальна добова доза зазвичай варіює від приблизно 0,05 до 2000 мг.

Способи синтезу

Сполуки загальної формули I можна одержати способами, відомими в органічному синтезі, як це

частково описано в наступних схемах синтезу. У всіх описаних нижче схемах варто розуміти, що захисні групи для чутливих або реакційноздатних груп застосовують, якщо буде потреба, відповідно до загальних принципів хімії. На захисні групи впливають у відповідності зі стандартними способами органічного синтезу (Green T.W. and Wuts P.G.M. (1991) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley et Sons). Зазначені групи видаляють на підходящій стадії синтезу сполуки з використанням способів, очевидних для фахівців у даній галузі. Вибір процесу, як й умов реакції й порядку їхнього виконання, повинен відповідати готуванню сполук формули I.

Сполуки формули I можуть бути представлені у виді суміші енантіомерів, яку можна розділити на індивідуальні чисті R- або S-енантіомери. Якщо, наприклад, обраний конкретний енантіомер сполуки формули I, його можна одержати шляхом асиметричного синтезу, або одержанням з використанням хіральної допоміжної речовини при цьому розділяють отриману суміш диастереомерів і видаляють допоміжну групу, щоб одержати чисті обрані енантіомери. Як варіант, якщо молекула містить основну функціональну групу, таку як аміногрупа, або кислотну функціональну групу, таку як карбоксил, зазначений поділ легко можна здійснити шляхом часткової кристалізації з різних розчинників солей сполук формули I й оптично активних кислот, або іншими відомими в літературі способами, наприклад, хіральньо-колоночною хроматографією.

Поділ кінцевого продукту й проміжної або вихідної речовини можна здійснювати будь-яким підходящим способом, відомим у даній галузі, як описано Eliel E.L., Wilen S.H. and Mander L.N. (1984) *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley-Interscience.

Безліч гетероциклічних сполук формули I можна одержати, використовуючи широко відомі в даній галузі синтетичні підходи (Katnzky A.R. and Rees C.W. (1984) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press).

Продукт реакції можна виділити й очистити, застосовуючи стандартні методики, такі як екстракція, хроматографія, кристалізація, перегонка, тощо.

Сполуки формули I, у яких W являє собою 3-заміщене піперидинове кільце, яке можна одержати відповідно до послідовності синтезу, показаної на Схемах 1-4.

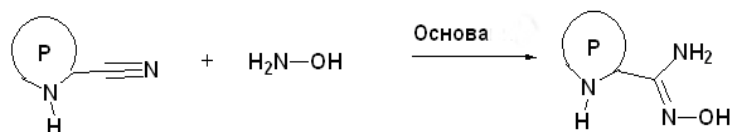
При цьому

R являє собою гетероциклічне кільце з функціональною групою N-H, як визначено вище Q являє собою арил або гетероарил, як описано вище

W являє собою -C(=O)-(C₀-C₂)алкіл-.

Вихідну речовину амідоксим можна одержати способами, відомими в органічному синтезі, як це частково описує наступна схема синтезу Схема 1.

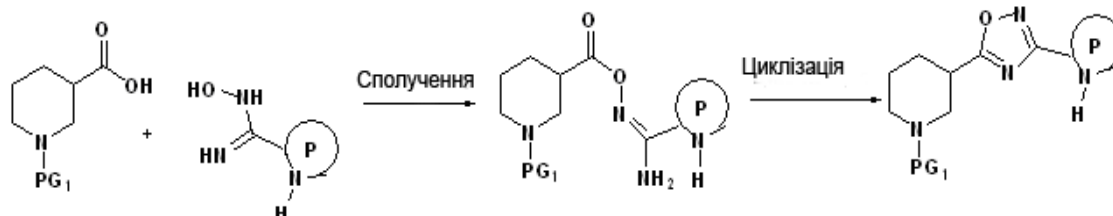
Схема 1



У свою чергу нітрильна похідна (наприклад, 4-фторбензонітрил) реагує з гідроксиламіном у нейтральному або лужному середовищі, такому як триетиламін, ди-ізо-пропілетиламін, карбонат натрію, гідроксид натрію, тощо, у підходящому розчиннику (наприклад, метиловий спирт, етиловий спирт). Реакція, як правило, протікає при повільному підвищенні температури реакційної суміші від кімнатної температури до температури в діапазоні від 70°C до 80°C включно за час у діа-

пазоні від приблизно 1 години до 48 годин включно (див. наприклад, Lucca, George V. De; Kim, Ui T.; Liang, 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; Fournier, Jean; et al.; Synth Commun.; EN; 28; 23; 1998; 4419-4430 і див. Sendzik, Martin; Hui, Hon C.; Tetrahedron Lett.; EN; 44; 2003; 8697-8700 і наведені тут посилання на реакцію в нейтральному середовищі).

Схема 2

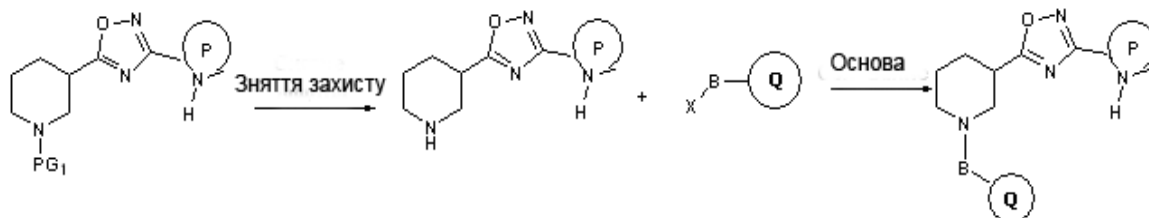


Заміщене похідне амідоксиму (описана на Схемі 1) можна перетворити в похідне ацил-амідоксиму з використанням методу, наміченого на Схемі 2. На Схемі 2, PG₁ являє собою аміно-захисну групу, таку як трет-бутилоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл, етоксикарбоніл, бензил, тощо. Реакцію сполучення можна прискорити за допомогою агентів сполучення, відомих в галузі органічного синтезу, таких як КДІ (1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід), ДЦК (N,N'-дициклогексилкарбодіімід), у присутності підходящої основи, такої як триетиламін, ди-ізо-пропілетиламін, у підходящому розчиннику (наприклад, тетрагідрофуран, дихлорметан, N,N-диметилформамід, діоксан). Зазвичай в реакційній суміші може також бути присутнім сокаталізатор, такий як НОВТ (гідроксибензотриазол), НО-АТ (1-гідрокси-7-азабензотриазол). Реакцію за-

звичай проводять у температурному діапазоні від кімнатної температури до 60°C включно протягом інтервалу часу від приблизно 2 годин до 12 годин, щоб одержати проміжні сполуки ацил-амідоксиму. Реакцію циклізації можна викликати термічно в діапазоні температур від приблизно 80°C до приблизно 150°C протягом інтервалу часу від приблизно 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 реакції можна виділити й очистити з використанням стандартних методик, таких як екстракція, хроматографія, кристалізація, перегонка, тощо.

Кінцеву стадію можна здійснювати або способом, описаним на Схемі 3, або способом, описаним на Схемі 4.

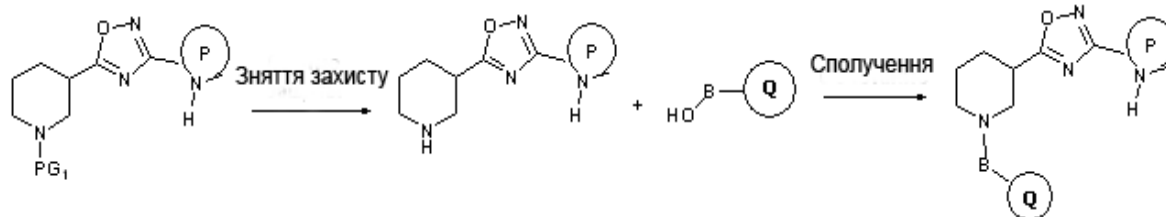
Схема 3



Як показано на Схемі 3, захисні групи PG₁ видаляють із використанням стандартних способів. На Схемі 3, В визначено вище, Х являє собою галоген, наприклад, похідна піперидину взаємодіє з арил- або гетероарил-ацилхлоридом з використанням способу, легко зрозумілого фахівцеві. Реакцію можна прискорити за допомогою основи,

такої як триетиламін, ди-ізо-пропіламін, піридин, у підходящому розчиннику (наприклад, тетрагідрофуран, дихлорметан). Реакцію зазвичай проводять при повільному підвищенні температури реакційної суміші від 0°C до кімнатної температури протягом інтервалу часу від приблизно 4 годин до 12 годин.

Схема 4



Як показано на Схемі 4, захисні групи PG_1 видаляють із використанням стандартних способів. Реакцію з'єднання можна прискорити за допомогою агентів з'єднання, відомих в галузі органічного синтезу, таких як КДІ (1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіїмід), ДЦК (N,N' -дициклогексилкарбодіїмід), або за допомогою агентів з'єднання на полімерному носії, таких як карбодіїмід на полімерному носії (PS-DCC, ex Argonaut Technologies), у присутності підходящої основи, такої як триетиламін, диізопропілетиламін, у підходящому розчиннику (наприклад, тетрагідрофуран, дихлорметан, N,N -диметилформамід, діоксан). Зазвичай в реакційній суміші може також бути присутній со-каталізатор, такий як НОВТ (гідроксибензотриазол), НО-АТ (1-гідрокси-7-азабензотриазол). Реакцію зазвичай проводять при кімнатній температурі

протягом інтервалу часу від приблизно 2 годин до 12 годин.

Сполуки формули II-B, у яких J являє собою CH_2 , а R_1 , R_2 являють собою H, можна одержати відповідно до послідовності синтезу, показаної на Схемі 5.

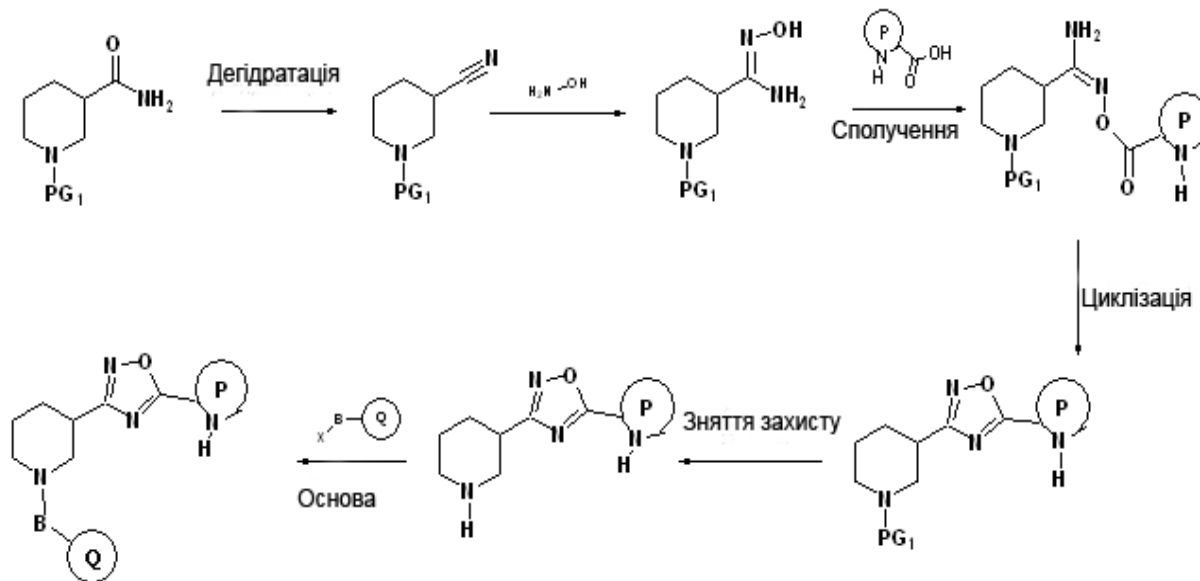
При цьому

P являє собою гетероциклічне кільце з функціональною групою N-H, як визначено вище Q являє собою арил або гетероарил, як описано вище

V являє собою $-C(=O)-(C_0-C_2)$ алкіл-.

Оксадіазольне кільце, описане нижче, одержують відповідно до шляхів синтезу, добре відомих в даній галузі (Katnzy A.R. and Rees C.W. (1984) Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press).

Схема 5



Вихідна нітрильна похідна взаємодіє з гідроксиламіном у нейтральному або лужному середовищі, такому як триетиламін, диізопропілетиламін, карбонат натрію, гідроксид натрію, тощо, у підходящому розчиннику (наприклад, метиловий спирт, етиловий спирт). Як правило, у процесі реакції реакційній суміші дозволяють повільно нагріватися від кімнатної температури до температури в діапазоні від $70^\circ C$ до $80^\circ C$ включно за проміжок часу в діапазоні від приблизно 1 години до 48 годин включно (див., наприклад, Lucca, George V. De; Kim, Ui T.; Liang, 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; Fournier, Jean; et al.; Synth Commun.; EN; 28; 23; 1998; 4419-4430 і див.: Sendzik, Martin; Hui, Hon C.; Tetrahedron Lett.; EN; 44; 2003; 8697-8700 і посилання тут на реакцію в нейтральному середовищі).

Заміщене похідне амідоксиму (описана на Схемі 5) можна перетворити в похідне ацил-амідоксиму за допомогою підходу, наміченого на Схемі 1. На Схемі 1, PG_1 являє собою амінозахисну групу, таку як трет-бутилоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл, етоксикарбоніл, бензил, тощо. Реакцію з'єднання можна прискорити за допомогою агентів з'єднання, відомих в органіч-

ному синтезі, таких як КДІ (1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід), ДЦК (N,N'-дициклогексилкарбодіімід), у присутності підходящої основи, такої як триетиламін, ди-ізо-пропілетиламін, у підходящому розчиннику (наприклад, тетрагідрофуран, дихлорметан, N,N-диметилформамід, діоксан). Зазвичай в реакційній суміші може також бути присутній сокаталізатор, такий як НОВТ (гідроксибензотриазол), НО-АТ (1-гідрокси-7-азабензотриазол). Реакція, як правило, протікає в діапазоні температур від кімнатної температури до 60°C включно протягом проміжку часу в діапазоні від приблизно 2 годин до 12 годин, щоб одержати проміжну сполуку ацил-амідоксим. Реакцію циклізації можна викликати термічно в діапазоні температур від приблизно 80°C до приблизно 150°C протягом проміжку часу від приблизно 2 годин до приблизно 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). В іншому випадку ацил-амідоксим можна виділити й очистити з використанням стандартних методик, а потім піддати циклізації. Реакцію циклізації зазвичай проводять у лужному середовищі, такому як триетиламін, ди-ізо-пропілетиламін, карбонат натрію, гідроксид натрію, тощо, у підходящому розчиннику (наприклад, ацетонітрил, діоксан). Реакція, як правило, протікає в діапазоні температур від приблизно 80°C до приблизно 150°C протягом проміжку часу від приблизно 2 годин до приблизно 18 годин. Продукт реакції можна виділити й очистити з використанням стандартних методик, таких як екстракція, хроматографія, кристалізація, перегонка, тощо.

Потім захисні групи PG₁ видаляють із використанням стандартних способів. На Схемі 5, В визначено вище, X являє собою галоген або гідроксил, наприклад, похідне піперидину взаємодіє з арил- або гетероарил-ацилхлоридом, за допомогою способів, легко зрозумілих фахівцям. Реакцію можна прискорити за допомогою основи, такої як триетиламін, ди-ізо-пропіламін, піридин, у підходящому розчиннику (наприклад, тетрагідрофу-

ран, дихлорметан). Як правило, у процесі реакції реакційної суміші дозволяють повільно нагріватися від 0°C до кімнатної температури протягом проміжку часу від приблизно 4 до 12 годин.

Якщо X являє собою ОН, реакцію з'єднання можна прискорити за допомогою відомих в органічному синтезі агентів з'єднання, таких як КДІ (1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід), ДЦК (N,N'-дициклогексилкарбодіімід), або агентів з'єднання на полімерному носії, такому як карбодіімід на полімерному носії (PS-DCC, ex Argonaut Technologies), у присутності підходящої основи, такої як триетиламін, ди-ізо-пропілетиламін, у підходящому розчиннику (наприклад, тетрагідрофуран, дихлорметан, N,N-диметилформамід, діоксан). Зазвичай в реакційній суміші може також бути присутнім сокаталізатор, такий як НОВТ (гідроксибензотриазол), НОАТ (1-гідрокси-7-азабензотриазол), тощо. Реакція, як правило, протікає при кімнатній температурі протягом проміжку часу в діапазоні від приблизно 2 годин до 12 годин.

Сполуки формули I що мають основну природу, можуть утворювати широкий спектр різних фармацевтично прийнятних солей з різними органічними й неорганічними кислотами. Зазначені солі легко одержати обробкою основних сполук, власне кажучи, еквівалентною кількістю обраної мінеральної або органічної кислоти в підходящому органічному розчиннику, такому як метанол, етанол або ізо-пропанол (див. Stahl P.H., Wermuth C.G., Handbook of Pharmaceuticals Salts, Properties, Selection and Use, Wiley, 2002).

Наступні не обмежуючі приклади призначені проілюструвати даний винахід. Фізичні дані, наведені для сполук, що служать прикладами, узгоджуються із установленою структурою зазначених сполук.

Приклади

Якщо не обговорене інше, всі вихідні речовини отримані від промислових постачальників і використані без подальшого очищення.

Зокрема, наступні скорочення можуть бути використані в прикладах і протягом опису.

г (грами)	КТ (кімнатна температура)
мг (міліграми)	MeOH (метанол)
мл (мілілітри)	
μл (мікролітри)	Гц (Герц)
М (молярний)	РХ-МС (Рідинна Хроматографія - Мас-спектрометрія)
МГц (мегагерц)	ВЕРХ (Високо Ефективна Рідинна Хроматографія)
ммоль (мілімолі)	ЯМР (Ядерний Магнітний Резонанс)
хв (хвилини)	1H (протон)
AcOEt (етилацетат)	Na ₂ SO ₄ (сульфат натрію)
K ₂ CO ₃ (карбонат калію)	MgSO ₄ (сульфат магнію)
CDCl ₃ (дейстрований хлороформ)	НОВТ (1-гідроксибензотриазол)
КДІ.НСІ (1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід, гідрохлорид)	RT (час утримання)
EtOH (етиловий спирт)	NaOH (гідроксид натрію)
% (відсоток)	год (година)
ДХМ (дихлорметан)	HCl (соляна кислота)
DIEA (ди-ізо-пропілетиламін)	n-BuLi (н-бутилітій)
Т.пл. (температура плавлення)	ТГФ (тетрагідрофуран)

Всі посилення на розчин солі відносяться до насиченого водяного розчину NaCl. Якщо не зазначено інше, всі температури виражені в °C (градуси Цельсія). Всі реакції проводять в інертній атмосфері при кімнатній температурі, якщо не визначено інше.

¹H ЯМР спектри записують на приладі Bruker 500 МГц або на Bruker 300 МГц. Хімічні зрушення виражені в мільйонних частках (м. буд., одиниці δ). Константи взаємодії виражені в герцах (Гц). Структури розщеплення описують видимі мультиплетності й позначені як с (синглет), д (дублет), т (триплет), кв (квадруплет), квинт (квинтуплет), м (мультиплет).

РХ-МС записують у наступних умовах:

Спосіб А) Прилад Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. Колонка Waters XTerra MS C18 (50×4,6 мм, 2,5 μM). Витрата 1 мл/хв. Рухлива фаза: фаза А=вода/CH₃CN 95/5+0,05% ТФУК, фаза В=вода/CH₃CN=5/95+0,05% ТФУК. 0-1 хв (А: 95%, В: 5%), 1-4 хв (А: 0%, В: 100%), 4-6 хв (А: 0%, В: 100%), 6-6,1 хв (А: 95%, В: 5%). Т=35°C; УФ-детектування: Waters Photodiode array 996, 200-400 нм.

Спосіб В) Прилад Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. Колонка Waters XTerra MS C18 (50×4,6 мм, 2,5 μM). Витрата 1,2 мл/хв. Рухлива фаза: фаза А=вода/CH₃CN 95/5+0,05% ТФУК, фаза В=вода/CH₃CN=5/95+0,05% ТФУК. 0-0,8 хв (А: 95%, В: 5%), 0,8-3,3 хв (А: 0%, В: 100%), 3,3-5 хв (А: 0%, В: 100%), 5-5,1 хв (А: 95%, В: 5%). Т=35°C; УФ-детектування: Waters Photodiode array 996, 200-400 нм.

Спосіб С) Pump 515, 2777 Sample Manager, Micromass ZQ Single quadrupole (Waters). Колонка 2,1*50 мм нержавіюча сталь, заповнена 3,5 μM SunFire RP C-18 (Waters); витрата 0,25 мл/хв, коефіцієнт поділу MS:відходи/1:4; рухлива фаза: фаза А=вода/ацетонітрил 95/5+0,1% ТФУК, фаза В=вода/ацетонітрил 5/95+0,1% ТФУК. 0-1,0 хв (А: 98%, В: 2%), 1,0-5,0 хв (А: 0%, В: 100%), 5,0-9,0 хв (А: 0%, В: 100%), 9,1-12 хв (А: 98%, В: 2%); УФ-детектування: довжина хвилі 254 нм; Об'єм 5 μл.

Спосіб D) Прилад Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. Колонка Waters Symmetry C18 (75×4,6 мм, 3,5 μM). Витрата 1,5 мл/хв. Рухлива фаза: фаза А=вода/CH₃CN 95/5+0,05% ТФУК, фаза В=вода/CH₃CN=5/95+0,05% ТФУК. 0-0,5 хв (А: 95%, В: 5%), 0,5-7 хв (А: 0%, В: 100%), 7-8 хв (А: 0%, В: 100%), 8-8,1 хв (А: 95%, В: 5%). Т=35°C; УФ-детектування: Waters Photodiode array 996, 200-400 нм.

Спосіб E) Прилад Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. Колонка Waters Symmetry C18 (75×4,6 мм, 3,5 μM). Витрата 1,5 мл/хв. Рухлива фаза: фаза А=вода/CH₃CN 95/5+0,05% ТФУК, фаза В=вода/CH₃CN=5/95+0,05% ТФУК. 0-0,1 хв (А: 95%, В: 5%), 6 хв (А: 0%, В: 100%), 6-8 хв (А: 0%, В: 100%), 8,1 хв (А: 95%, В: 5%). Т=35°C; УФ-детектування: Waters Photodiode array 996, 200-400 нм.

Спосіб F) Прилад Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. Колонка Waters Symmetry C18 (75×4,6 мм, 3,5 μM). Витрата 1,0 мл/хв. Рухлива

фаза: фаза А=вода/CH₃CN 95/5+0,05% ТФУК, фаза В=вода/CH₃CN=5/95+0,05% ТФУК. 0-1 хв (А: 95%, В: 5%), 11 хв (А: 0%, В: 100%), 11-12 хв (А: 0%, В: 100%), 12,1 хв (А: 95%, В: 5%). Т=35°C; УФ-детектування: Waters Photodiode array 996, 200-400 нм.

Спосіб G) Прилад Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. Колонка Waters Atlantis C18 (75×4,6 мм, 3,0 μM). Витрата 1,5 мл/хв. Рухлива фаза: фаза А=вода/CH₃CN 95/5+0,05% ТФУК, фаза В=вода/CH₃CN=5/95+0,05% ТФУК. 0-0,5 хв (А: 95%, В: 5%), 5,5 хв (А: 0%, В: 100%), 5,5-8 хв (А: 0%, В: 100%), 8,1 хв (А: 95%, В: 5%). Т=35°C; УФ-детектування: Waters Photodiode array 996, 200-400 нм.

Спосіб H) система 3BEPX: Waters Acquity, Micromass ZQ2000 Single quadrupole (Waters). Колонка 2,1*50 мм нержавіюча сталь, заповнена 1,7 μM Acquity UPLC-BEH; витрата 0,50 мл/хв.; рухлива фаза: фаза А=вода/ацетонітрил 95/5+0,1% ТФУК, фаза В=вода/ацетонітрил 5/95+0,1% ТФУК. 0-0,1 хв (А: 95%, В: 5%), 1,6 хв (А: 0%, В: 100%), 1,6-1,9 хв (А: 0%, В: 100%), 2,4 хв (А: 95%, В: 5%); УФ-детектування: довжина хвилі 254 нм.

Спосіб I) система 3BEPX: Waters Acquity, Micromass ZQ2000 Single quadrupole (Waters). Колонка 2,1*50 мм нержавіюча сталь, заповнена 1,7 μM Acquity UPLC-BEH; витрата 0,5 мл/хв, рухлива фаза: фаза А=вода/ацетонітрил 95/5+0,1% ТФУК, фаза В=вода/ацетонітрил 5/95+0,1% ТФУК. 0-0,3 хв (А: 95%, В: 5%), 3,3 хв (А: 0%, В: 100%), 3,3-3,9 хв (А: 0%, В: 100%), 4,4 хв (А: 95%, В: 5%); УФ-детектування: довжина хвилі 254 нм.

Спосіб L) система 3BEPX: Waters Acquity, Micromass ZQ2000 Single quadrupole (Waters). Колонка 2,1*50 мм нержавіюча сталь, заповнена 1,7 μM Acquity UPLC-BEH; витрата 0,50 мл/хв.; рухлива фаза: фаза А=вода/ацетонітрил 95/5+0,1% ТФУК, фаза В=вода/ацетонітрил 5/95+0,1% ТФУК. 0-0,1 хв (А: 95%, В: 5%), 3,1 хв (А: 0%, В: 100%), 3,1-3,9 хв (А: 0%, В: 100%), 4,4 хв (А: 95%, В: 5%); УФ-детектування: довжина хвилі 254 нм.

Спосіб M) Прилад Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. Колонка Waters Symmetry C18 (75×4,6 мм, 3,5 μM). Витрата 1,0 мл/хв. Рухлива фаза: фаза А=вода/CH₃CN 95/5+0,05% ТФУК, фаза В=вода/CH₃CN=5/95+0,05% ТФУК. 0-0,1 хв (А: 95%, В: 5%), 9 хв (А: 0%, В: 100%), 9-12 хв (А: 0%, В: 100%), 12,1 хв (А: 95%, В: 5%). Т=35°C; УФ-детектування: Waters Photodiode array 996, 200-400 нм.

Спосіб N) система BEPX: Waters Acquity, MS детектор Waters ZQ2000. Колонка Acquity UPLC-BEH C18 50×2,1 мм×1,7 μM; витрата 0,4 мл/хв.; рухлива фаза: фаза А=вода/ацетонітрил 95/5+0,1% ТФУК, фаза В=вода/ацетонітрил 5/95+0,1% ТФУК. 0-0,25 хв (А: 98%, В: 2%), 0,25 - 4,0 хв (А: 0%, В: 100%), 4,0-5,0 хв (А: 0%, В: 100%), 5,1-6 хв (А: 98%, В: 2%); УФ-детектування: довжина хвилі 254 нм.

Спосіб O) система BEPX: Waters Acquity, MS детектор: Waters ZQ2000. Колонка Acquity UPLC-BEH C18 50×2,1 мм×1,7 μM; витрата 0,6 мл/хв.; рухлива фаза: фаза А=вода/ацетонітрил

95/5+0,1% ТФУК, фаза В=вода/ацетонітрил 5/95+0,1% ТФУК. 0-0,25 хв (А: 98%, В: 2%), 3,30 хв (А: 0%, В: 100%), 3,3-4,0 хв (А: 0%, В: 100%), 4,1 хв (А: 98%, В: 2%); УФ-детектування: довжина хвилі 254 нм.

Спосіб Р) система ВЕРХ: Waters Acquity, MS детектор: Waters ZQ2000. Колонка: Acquity UPLC-BEH C18 50×2,1 мм×1,7 μm; витрата 0,3 мл/хв.; рухлива фаза: фаза А=вода/ацетонітрил 95/5+0,1% ТФУК, фаза В=вода/ацетонітрил 5/95+0,1% ТФУК. 0-0,5 хв (А: 98%, В: 2%), 2,0 хв (А: 20%, В: 80%), 6,0 хв (А: 0%, В: 100%), 6,0-9,5 хв (А: 0%, В: 100%), 9,6 хв (А: 98%, В: 2%), 9,6-11,0 хв (А: 98%, В: 2%); УФ-детектування: довжина хвилі 254 нм.

Спосіб Q) Pump 1525u (Waters), 2777 Sample Manager, Micromass ZQ2000 Single quadrupole (Waters); детектор PDA: 2996 (Waters). Колонка 2,1×30 мм нержавіюча сталь, заповнена 3,0 μm Luna C18; витрата 0,25 мл/хв, коефіцієнт поділу MS:відходи/1:4; рухлива фаза: фаза А=вода/ацетонітрил 95/5+0,1% ТФУК, фаза В=вода/ацетонітрил 5/95+0,1% ТФУК. 0-1,0 хв (А: 98%, В: 2%), 1,0-5,0 хв (А: 0%, В: 100%), 5,0-9,0 хв (А: 0%, В: 100%), 9,1-12 хв (А: 98%, В: 2%); УФ-детектування: довжина хвилі 254 нм; Об'єм заколу 5 μl.

Спосіб R) Pump 1525u (Waters), 2777 Sample Manager, Micromass ZQ2000 Single quadrupole (Waters); детектор PDA 2996 (Waters). Колонка Fusion RP-C18, 20×2 мм×2 μm; витрата 0,25 мл/хв, коефіцієнт поділу MS:відходи/1:4; рухлива фаза: фаза А=вода/ацетонітрил 95/5+0,1% ТФУК, фаза В=вода/ацетонітрил 5/95+0,1% ТФУК. 0-1,0 хв (А: 98%, В: 2%), 1,0-5,0 хв (А: 0%, В: 100%), 5,0-9,0 хв (А: 0%, В: 100%), 9,1-12 хв (А: 98%, В: 2%); УФ-детектування: довжина хвилі 254 нм; Об'єм заколу 5 μl.

Спосіб S) Pump 1525u (Waters), 2777 Sample Manager, Micromass ZQ2000 Single quadrupole (Waters); детектор PDA 2996 (Waters). Колонка Acquity UPLC-BEH C18 50×2,1 мм×1,7 μm; витрата 0,25 мл/хв, коефіцієнт поділу MS:відходи/1:4; рухлива фаза: фаза А=вода/ацетонітрил 95/5+0,1% ТФУК, фаза В=вода/ацетонітрил 5/95+0,1% ТФУК. 0-1,0 хв (А: 98%, В: 2%), 1,0-5,0 хв (А: 0%, В: 100%), 5,0-9,0 хв (А: 0%, В: 100%), 9,1-12 хв (А: 98%, В: 2%); УФ-детектування: довжина хвилі 254 нм; Об'єм заколу 5 μl.

Спосіб T) Pump 1525u (Waters), 2777 Sample Manager, Micromass ZQ2000 Single quadrupole (Waters); детектор PDA: 2996 (Waters). Колонка: Ascentis 100×2,1 мм×3 μm, витрата 0,3 мл/хв; рухлива фаза: фаза А=вода/ацетонітрил 95/5+0,1% ТФУК, фаза В=вода/ацетонітрил 5/95+0,1% ТФУК. 0-0,5 хв (А: 98%, В: 2%), 2,0 хв (А: 20%, В: 80%), 6,0 хв (А: 0%, В: 100%), 6,0-9,5 хв (А: 0%, В: 100%), 9,6 хв (А: 98%, В: 2%), 9,6-11,0 хв (А: 98%, В: 2%); УФ-детектування: довжина хвилі 254 нм.

Всі мас-спектри зняті способами електророзпилювальної іонізації (ESI).

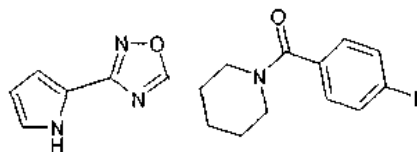
За більшістю реакцій спостерігали за допомогою тонкошарової хроматографії на 0,25 мм пластинках силікагелю Macherey-Nagel (60F-2254), візуалізація за допомогою УФ висвітлення.

Високошвидкісну колонкову хроматографію виконували на силікагелі (220-440 меш, Fluka). Визначення температури плавлення виконували на приладі Buchi B-540.

Використовувана мікрохвильова піч являє собою пристрій фірми Biotage (Optimizer™), обладнаний внутрішнім датчиком, що стежить за температурою й тиском у реакції, та підтримує обрану температуру за допомогою комп'ютерного керування.

Приклад 1

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



1(А) трет-бутиловий ефір (S)-3-[3-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти

До розчину 1H-пірол-2-карбонітрилу (0,110 мл, 1,3 ммоль) в EtOH (2 мл) додають при кімнатній температурі гідроксиламін (50% вес. водяний розчин, 0,318 мл, 5,2 ммоль) і кип'ятять розчин зі зворотним холодильником при перемішуванні протягом 2 годин. Видаляють розчинник при зниженому тиску, щоб одержати N-гідрокси-1H-пірол-2-карбоксамідин, який негайно використовують на наступній стадії.

Суміш N-гідрокси-1H-пірол-2-карбоксамідину (1,3 ммоль), S-1-Вос-піперидин-3-карбонової кислоти (0,3 г, 1,3 ммоль), КДІ.НCl (0,374 г, 1,95 ммоль) і НОВТ (0,2 г, 1,3 ммоль) у діоксані (6 мл) перемішують протягом 2 годин при кімнатній температурі, в атмосфері азоту, а потім кип'ятять реакційну суміш зі зворотним холодильником протягом 7 годин. Розчинник випаровують при зниженому тиску. Отриманий залишок розбавляють водою (20 мл) і ДХМ (20 мл), розділяють фази й промивають органічний шар послідовно водою (20 мл×2 рази) і NaOH 1 N (20 мл × 2 рази). Органічний шар висушують над Na₂SO₄ і концентрують при зниженому тиску. Очищення за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/MeOH 99/1) дає 0,11 г трет-бутилового ефіру (S)-3-[3-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти.

Вихід: 26%; (коричнєве масло); РХ-МС (RT): 5,45 хв (Спосіб А); МС (ES⁺) дає m/z: 318,2 (МН⁺).

1(В) (S)-3-[3-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлорид

Трет-бутиловий ефір (S)-3-[3-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти (0,11 г, 0,35 ммоль) розчиняють у діоксані (2 мл) і додають по краплях 2 мл HCl 4N (діоксановий розчин) при 0°C. Отриману суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Випаровують розчинник при зниженому тиску, щоб одержати 76 мг (вихід: кількісний) (S)-3-[3-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлориду у виді білої твердої речовини.

Вихід: кількісний; (коричнева тверда речовина); PX-MC (RT): 0,65 хв (Спосіб А); MC (ES+) дає m/z : 218,2 (MH⁺).

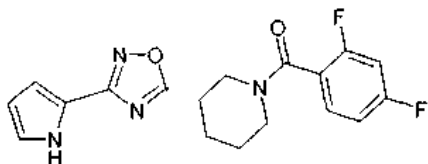
1(С) (4-фторфеніл)-{(S)-3-[3-(1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон
До суспензії (S)-3-[3-(1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлориду (76 мг, 0,35 ммоль) у сухому дихлорметані (15 мл) додають по краплях при 0°C триетиламін (0,12 мл, 0,87 ммоль) і 4-фторбензоїлхлорид (0,045 мл, 0,38 ммоль). Залишають реакційну суміш нагрітися до кімнатної температури й перемішують в атмосфері азоту протягом ночі. Отриманий розчин обробляють NaOH 1 N (10 мл) і розділяють фази. Органічний шар промивають водою (5 мл) і розчином солі (5 мл), а потім висушують над Na₂SO₄ і випарюють при зниженому тиску. Отриманий чорновий продукт очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/MeOH/NH₄OH 98:2:0,2), щоб одержати 80 мг цільового сполуки.

Вихід: 58% (білий порошок); т.пл.=130-135°C; $[\alpha]_D^{20}$ =+118,13 (с=1,02, MeOH); PX-MC (RT): 6,63 хв (Спосіб О); MC (ES+) дає m/z : 341,2 (MH⁺).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. ч.): 11,52 (з уш, 1H); 7,47 (дд, 2H); 7,23 (дд, 2H); 6,97 (м, 1H); 6,74 (м, 1H); 6,21 (м, 1H); 4,22 (м, 1H); 3,77 (м, 1H); 3,50 (дд, 1H); 3,35 (ддд, 1H); 3,27 (ддд, 1H); 2,24 (м, 1H); 1,96 (м, 1H); 1,82 (м, 1H); 1,63 (м, 1H).

Приклад 2

(2,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[3-(1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон



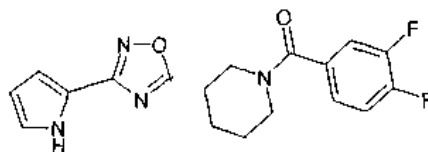
Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1(С), починаючи з (S)-3-[3-(1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлориду (отриману, як описано в Прикладі 1(В)). Очищення кінцевої сполуки здійснюють за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід: 20% (коричнєве масло); PX-MC (RT): 6,59 хв (Спосіб Q); MC (ES+) дає m/z : 359,1 (MH⁺).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. ч.): 11,53 (з уш, 1H); 7,46 (ддд, 1H); 7,25 (ддд, 1H); 7,14 (ддд, 1H); 6,97 (м, 1H); 6,74 (м, 1H); 6,22 (м, 1H); 4,35 (з уш, 1H); 3,91 (з уш, 1H); 3,52 (дд, 1H); 3,40-3,18 (м, 2H); 2,24 (м, 1H); 1,97 (м, 1H); 1,82 (м, 1H); 1,62 (м, 1H).

Приклад 3

(3,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[3-(1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон



Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1(С), починаючи з

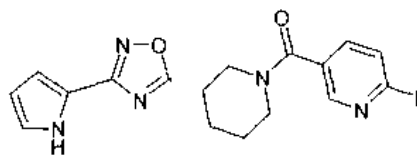
(S)-3-[3-(1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 1(В)). Очищення кінцевої сполуки здійснюють за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід: 25% (коричнєве масло); PX-MC (RT): 6,65 хв (Спосіб Q); MC (ES+) дає m/z : 359,1 (MH⁺).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. ч.): 11,54 (з уш, 1H); 7,46 (м, 2H); 7,27 (м, 1H); 6,97 (м, 1H); 6,74 (м, 1H); 6,21 (м, 1H); 4,20 (м, 1H); 3,74 (м, 1H); 3,51 (дд, 1H); 3,41-3,23 (м, 2H); 2,24 (м, 1H); 1,95 (м, 1H); 1,82 (м, 1H); 1,64 (м, 1H).

Приклад 4

(6-фторпіридин-3-іл)-{(S)-3-[3-(1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон



Суміш

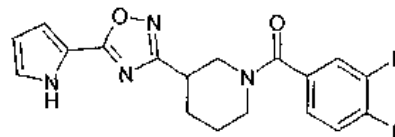
(S)-3-[3-(1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлориду (0,1г, 0,39 ммоль, отриману, як описано в Прикладі 1(В)), 6-фторнікотинової кислоти (66 мг, 0,47 ммоль), HOAT (80 мг, 0,59 ммоль), PS-DCC (ex Argonaut Technologies, 0,66 г, 0,79 ммоль, навантаження 1,2 ммоль/г) і ТЕА (0,14 мл, 1 ммоль) у сухому дихлорметані (10 мл) витримують протягом ночі при орбітальному перемішуванні (IKA Vibrax VXR). Смола відфільтровують і багаторазово промивають дихлорметаном, фільтрат промивають HCl 1 N (10 мл×2 рази), NaOH 1 N (водн.) (10 мл×2 рази) і розчином солі, а потім висушують над сульфатом натрію й випарюють при зниженому тиску. Отриманий чорновий продукт очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: AcOEt/гексан 7/3), щоб одержати 28 мг (6-фторпіридин-3-іл)-{(S)-3-[3-(1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанона.

Вихід: 23% (біла тверда речовина), т.пл.=131-132°C, $[\alpha]_D^{20}$ =+45,54 (с=0,67, MeOH); PX-MC (RT): 7,04 хв (Спосіб Q); MC (ES+) дає m/z : 342,2 (MH⁺).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. ч.): 11,54 (з уш, 1H); 8,32 (м, 1H); 8,03 (ддд, 1H); 7,22 (ддд, 1H); 6,97 (м, 1H); 6,74 (м, 1H); 6,22 (м, 1H); 4,22 (м, 1H); 3,76 (м, 1H); 3,55 (дд, 1H); 3,44-3,28 (м, 2H); 2,24 (м, 1H); 1,98 (м, 1H); 1,81 (м, 1H); 1,67 (м, 1H).

Приклад 5

(3,4-дифторфеніл)-{3-[5-(1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанон



5(А) трет-бутиловий ефір 3-карбамоїлпіперидин-1-карбонової кислоти

До розчину 1-Вос-піперидин-3-карбонової кислоти (1,58 г, 6,89 ммоль) у хлороформі (10 мл) додають по краплях при 0°C триетиламін (0,96 мл, 6,89 ммоль), а потім етилхлорформіат (0,69 мл,

7,23 ммоль), в атмосфері азоту. Після перемішування протягом 10 хв при 0°C через розчин пропускають NH_3 (газ) протягом 1 години. Потім реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин, додають 5% NaHCO_3 (водн.) і розділяють фази. Органічний шар висушують над сульфатом натрію й випарюють при зниженому тиску, щоб одержати цільову сполуку, що використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід: кількісний; PX-MC (RT): 3,31 хв (Спосіб А); MC (ES+) дає m/z : 229,0 (MH+).

5(B) трет-бутиловий ефір 3-цианопіперидин-1-карбонової кислоти

Оксихлорид фосфору (0,64 мл, 6,89 ммоль) додають по краплях при 0°C до розчину трет-бутилового ефіру 3-карбамоїлпіперидин-1-карбонової кислоти (1,58 м, 6,89 ммоль) у піридині (15 мл), в атмосфері азоту. Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі, додають етилацетат і промивають отриманий розчин 10% HCl (2 рази). Розділяють фази, висушують органічний шар над сульфатом натрію й випарюють на-сухо при зниженому тиску. Отримані цільову сполуку використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід: кількісний; PX-MC (RT): 4,48 хв (Спосіб А); MC (ES+) дає m/z : 211,1 (MH+).

5(C) трет-бутиловий ефір 3-(N-гідроксикарбамімідоїл)-піперидин-1-карбонової кислоти

Розчин трет-бутилового ефіру 3-цианопіперидин-1-карбонової кислоти (1,4 г, 6,89 ммоль) і водного гідроксиламіну (50% у воді, 1,7 мл, 27,5 ммоль) в етанолі (15 мл) кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Розчинник випарюють при зниженому тиску, щоб одержати цільову сполуку, що використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід: кількісний; PX-MC (RT): 2,71 хв (Спосіб А); MC (ES+) дає m/z : 244,0 (MH+).

5(D) трет-бутиловий ефір 3-[5-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти

Суміш трет-бутилового ефіру 3-(N-гідроксикарбамімідоїл)-піперидин-1-карбонової кислоти (0,4 г, 1,6 ммоль), 1H-пірол-2-карбонової кислоти (182 мг, 1,6 ммоль), НОВТ (248 мг, 1,6 ммоль), КДІ. HCl (0,47 г, 2,5 ммоль) і сухого триетиламіну (0,461 мл, 3,29 ммоль) у сухому діоксані (4 мл) витримують при перемішуванні при кімнатній температурі протягом 20 годин, в атмосфері азоту. Потім реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 5 годин і випарюють розчинник при зниженому тиску. Отриманий залишок розбавляють водою (15 мл) і етилацетатом (15 мл), розділяють фази й промивають органічний шар послідовно водою (10 мл, двічі), Na_2CO_3 1 N (10 мл, двічі) і розчином солі. Органічний шар висушують над сульфатом натрію й видаляють розчинник у вакуумі, щоб одержати залишок, що очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: петролейний ефір/етилацетат 4:1), щоб одержати чисту цільову сполуку (110 мг).

Вихід: 38%; PX-MC (RT): 5,54 хв (Спосіб А); MC (ES+) дає m/z : 319,1 (MH+).

5(E) 3-[5-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидину гідрохлорид

До розчину трет-бутилового ефіру 3-[5-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти (0,110 м, 0,35 ммоль) у дихлорметані (5 мл) додають при 0°C 1,5 мл HCl 4 N (діоксановий розчин), залишають реакційну суміш нагрітися до кімнатної температури й перемішують протягом 20 годин. Випарюють розчинник при зниженому тиску, щоб одержати цільову сполуку у вигляді білої твердої речовини, що використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід: кількісний; PX-MC (RT): 2,25 хв (Спосіб А); MC (ES+) дає m/z : 219,1 (MH+).

5(F) (3,4-дифторфеніл)-{3-[5-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанон

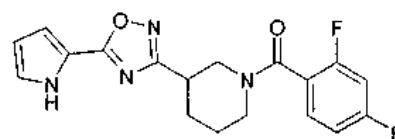
До суспензії 3-[5-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидину гідрохлориду (88 мг, 0,35 ммоль) у сухому дихлорметані (5 мл) додають по краплях при 0°C триетиламін (145 $\mu\text{л}$, 1 ммоль) і 3,4-дифторбензоїлхлорид (52 $\mu\text{л}$, 0,4 ммоль). Залишають реакційну суміш нагрітися до кімнатної температури й перемішують протягом 30 хв, в атмосфері азоту. Потім отриманий розчин обробляють водою (5 мл) і розділяють фази. Органічний шар промивають послідовно HCl 0,5 N (10 мл, 2 рази), 5% NaHCO_3 (10 мл, двічі), а потім висушують над Na_2SO_4 і випарюють при зниженому тиску. Отриманий чорновий продукт очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: петролейний ефір:AcOEt 1:1), щоб одержати 49 мг цільової сполуки.

Вихід: 70% (біла тверда речовина); т.пл.=177°C; PX-MC (RT): 6,88 хв (Спосіб Q); MC (ES+) дає m/z : 359,1 (MH+).

^1H -ЯМР (DMSO-d_6), δ (м. ч.): 12,02 (з уш, 1H); 7,44 (м, 2H); 7,26 (м, 1H); 7,12 (дд, 1H); 6,96 (дд, 1H); 6,30 (дд, 1H); 4,22 (м, 1H); 3,80 (м, 1H); 3,34 (дд, 1H); 3,22 (ддд, 1H); 3,10 (м, 1H); 2,19 (м, 1H); 1,96-1,76 (м, 2H); 1,64 (м, 1H).

Приклад 6

(2,4-дифторфеніл)-{3-[5-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанон



Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 5(F), починаючи з 3-[5-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 5(E)). Очищення кінцевої сполуки здійснюють за допомогою високошвидкісної хроматографії на силікагелі (елюент: гексан:AcOEt 1:1).

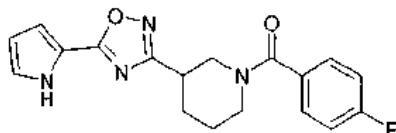
Вихід: 61% (біла тверда речовина); т.пл.=151°C; PX-MC (RT): 7,11 хв (Спосіб Q); MC (ES+) дає m/z : 359,1.

^1H -ЯМР (DMSO-d_6), δ (м. ч.): 12,02 (з уш, 1H); 7,45 (м, 1H); 7,22 (м, 1H); 7,12 (м, 2H); 6,96 (д, 1H); 6,30 (дд, 1H); 4,57 (м уш, 1H); 3,95 (м уш, 1H); 3,44-

3,13 (м, 2H); 3,05 (м, 1H); 2,19 (м, 1H); 1,96-1,74 (м, 2H); 1,59 (м, 1H).

Приклад 7

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



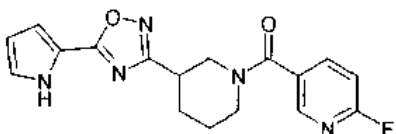
Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 5(F), починаючи з 3-[5-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 5(E)). Очищення кінцевої сполуки здійснюють за допомогою високошвидкісної хроматографії на силікагелі (елюент: гексан:АсОEt 1:1).

Вихід: 52% (біла тверда речовина); т.пл.=158°C; PX-MC (RT): 6,88 хв (Спосіб Q); MC (ES+) дає m/z: 341,2 (МН+).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆), δ (м. ч.): 12,03 (з уш, 1H); 7,47 (дд, 2H); 7,22 (дд, 2H); 7,12 (дд, 1H); 6,96 (дд, 1H); 6,30 (дд, 1H); 4,26 (м, 1H); 3,83 (м, 1H); 3,32 (дд, 1H); 3,19 (ддд, 1H); 3,08 (м, 1H); 2,19 (м, 1H); 1,96-1,76 (м, 2H); 1,63 (м, 1H).

Приклад 8

(6-фторпіридин-3-іл)-{3-[5-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанол



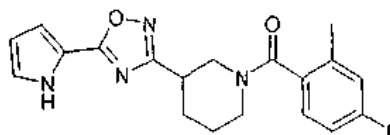
Суміш 3-[5-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидину гідрохлориду (50 мг, 0,2 ммоль, отриману як описано в Прикладі 5(E)), 6-фторнікотинової кислоти (32 мг, 0,23 ммоль), КДІ.НСІ (56 мг, 0,3 ммоль), НОВТ (44 мг, 0,3 ммоль) і ТЕА (0,083 мл, 0,59 ммоль) у ДХМ (3 мл) перемішують протягом ночі при кімнатній температурі, в атмосфері азоту. Випарюють розчинник при зниженому тиску. Отриманий залишок розбавляють водою (5 мл) і етилацетатом (10 мл), розділяють фази, промивають органічний шар Na₂CO₃ 2 N (5 мл×2 рази) і висушують над Na₂SO₄. Випарювання розчинника при зниженому тиску дає чорновий продукт у виді твердої речовини, що очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії на силікагелі (елюент: петролейний ефір/етилацетат 1:1).

Вихід: 56% (біла тверда речовина); т.пл.=143°C; PX-MC (RT): 6,44 хв (Спосіб Q); MC (ES+) дає m/z: 342,1 (МН+).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆), δ (м. ч.): 12,03 (з уш, 1H); 8,31 (м, 1H); 8,02 (ддд, 1H); 7,21 (ддд, 1H); 7,13 (дд, 1H); 6,96 (дд, 1H); 6,30 (дд, 1H); 4,24 (м, 1H); 3,81 (м, 1H); 3,46-3,21 (м, 2H); 3,13 (м, 1H); 2,19 (м, 1H); 1,97-1,76 (м, 2H); 1,65 (м, 1H).

Приклад 9

(4-фтор-2-метилфеніл)-{3-[5-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанол



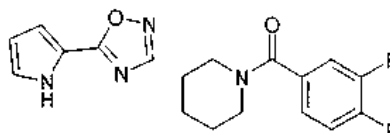
Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 8, з використанням 4-фтор-2-метилбензойної кислоти як обраної кислоти і починаючи з 3-[5-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 5(E)). Очищення кінцевої сполуки здійснюють за допомогою високошвидкісної хроматографії на силікагелі (елюент: петролейний ефір/етилацетат 1:1).

Вихід: 43% (біла тверда речовина); т.пл.=203°C; PX-MC (RT): 6,68 хв (Спосіб Q); MC (ES+) дає m/z: 355,2 (МН+).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆), δ (м. ч.): 12,02 (з уш, 1H); 7,22 (м, 1H); 7,15-6,92 (м, 4H); 6,30 (дд, 1H); 4,56 (м уш, 1H); 3,79 (м уш, 1H); 3,32 (дд, 1H); 3,21-2,99 (м, 2H); 2,24 (з, 3H); 2,19 (м, 1H); 1,96-1,72 (м, 2H); 1,58 (м, 1H).

Приклад 10

(3,4-дифторфеніл)-{3-[5-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанол



10(A) трет-бутиловий ефір (S)-3-карбамоїлпіперидин-1-карбонової кислоти

До розчину (S)-1-Вос-піперидин-3-кабонової кислоти (2 г, 8,72 ммоль) у хлороформі (40 мл) додають по краплях при 0°C триетиламін (1,21 мл, 8,72 ммоль), а потім етилхлорформіат (0,8 мл, 8,30 ммоль), в атмосфері азоту. Після перемішування протягом 10 хв при 0°C, через розчин пропускають NH₃ (газ) протягом 1 години. Потім реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин, додають 5% NaHCO₃ (водн.) і розділяють фази. Органічний шар висушують над сульфатом натрію й випарюють при зниженому тиску, щоб одержати цільову сполуку, що використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід: кількісний; PX-MC (RT): 3,31 хв (Спосіб A); MC (ES+) дає m/z: 229,0 (МН+).

10(B) трет-бутиловий ефір (S)-3-цианопіперидин-1-кабонової кислоти

Оксихлорид фосфору (812 μл, 8,72 ммоль) додають по краплях при 0°C до розчину трет-бутилового ефіру (S)-3-карбамоїлпіперидин-1-кабонової кислоти (2 г, 8,72 ммоль) у піридині (20 мл), в атмосфері азоту. Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі, додають етилацетат і промивають отриманий розчин 10% HCl (2 рази). Розділяють фази, висушують органічний шар над сульфатом натрію й випарюють насухо при зниженому тиску. Отриману цільову сполуку використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід: кількісний; PX-MC (RT): 4,48 хв (Спосіб А); MC (ES+) дає m/z: 211,1 (MH+).

10(C) трет-бутиловий ефір (S)-3-(N-гідроксикарбамімідоіл)-піперидин-1-кабонової кислоти

Розчин трет-бутилового ефіру (S)-3-цианопіперидин-1-кабонової кислоти (1,8 г, 8,72 ммоль) і водного гідроксиламіну (50% у воді, 2,1 мл 34,88 ммоль) в етанолі (20 мл) кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Випарюють розчинник при зниженому тиску, щоб одержати цільову сполуку, що використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід: кількісний; PX-MC (RT): 2,71 хв (Спосіб А); MC (ES+) дає m/z: 244,0 (MH+).

10(D) трет-бутиловий ефір (S)-3-[5-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-кабонової кислоти

Суміш трет-бутилового ефіру (S)-3-(N-гідроксикарбамімідоіл)-піперидин-1-кабонової кислоти (0,4 г, 1,6 ммоль), отриманої, як описано в Прикладі 10(C), 1H-пірол-2-кабонової кислоти (182 мг, 1,6 ммоль), НОВТ (248 мг, 1,6 ммоль), КДІ.НCl (0,47 м, 2,5 ммоль) і сухого триетиламіна (0,461 мл, 3,29 ммоль) у сухому діоксані (4 мл) витримують при перемішуванні при кімнатній температурі протягом 20 годин, в атмосфері азоту. Потім реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 5 годин і випарюють розчинник при зниженому тиску. Отриманий залишок розбавляють водою (15 мл) і етилацетатом (15 мл), розділяють фази й промивають органічний шар послідовно водою (10 мл, двічі), 1 N Na₂CO₃ (10 мл, двічі) і розчином солі. Висушують органічний шар над сульфатом натрію й видаляють розчинник у вакуумі, щоб одержати залишок, що очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: петролейний ефір/етилацетат 4:1), щоб одержати чисті цільову сполуку (110 мг).

Вихід: 35%; PX-MC (RT): 5,55 хв (Спосіб А); MC (ES+) дає m/z: 319,1 (MH+).

10(E) (S)-3-[5-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидину гідрохлориду

До розчину трет-бутилового ефіру (S)-3-[5-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-кабонової кислоти (0,110 г, 0,35 ммоль) у дихлорметані (5 мл) додають при 0°C 1,5 мл 4 N HCl (діоксановий розчин), залишають реакційну суміш нагрітис до кімнатної температури й перемішують протягом 20 годин. Випарюють розчинник при зниженому тиску, щоб одержати цільову сполуку у виді білої твердої речовини, що використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід: кількісний; PX-MC (RT): 2,25 хв (Спосіб А); MC (ES+) дає m/z: 219,1 (MH+).

10(F) (3,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[5-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанон

До суспензії (S)-3-[5-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидину гідрохлориду (88 мг, 0,35 ммоль) у сухому дихлорметані (5 мл) додають по краплях при 0°C триетиламін (145 μ л, 1 ммоль) і 3,4-дифторбензоїлхлорид (52 μ л, 0,4 ммоль). Залишають реакційну суміш нагрітис до кімнатної температури й перемішують протягом 30 хв в атмосфері азоту. Отриманий розчин обробляють водою (5 мл) і розділяють фази. Органічний

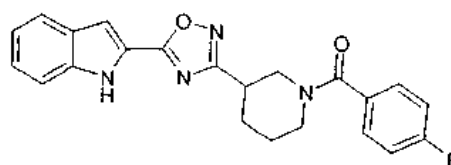
шар промивають послідовно 0,5 N HCl (10 мл, 2 рази), 5% NaHCO₃ (10 мл, двічі), потім висушують над Na₂SO₄ і випарюють при зниженому тиску. Отриманий чорновий продукт очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: петролейний ефір:AcOEt 1:1), щоб одержати 49 мг цільового сполуку.

Вихід: 48% (біла тверда речовина); т.пл.=168°C; PX-MC (RT): 6,42 хв (Спосіб Q); MC (ES+) дає m/z: 359,2 (MH+).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. ч.): 12,02 (з уш, 1H); 7,50-7,38 (м, 2H); 7,27 (м, 1H); 7,12 (дд, 1H); 6,96 (дд, 1H); 6,30 (дд, 1H); 4,22 (м, 1H); 3,80 (м, 1H); 3,34 (дд, 1H); 3,22 (ддд, 1H); 3,10 (ддд, 1H); 2,19 (м, 1H); 1,97-1,76 (м, 2H); 1,63 (м, 1H).

Приклад 11

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



11(A) трет-бутиловий ефір 3-[5-(1H-індол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-кабонової кислоти

Суміш трет-бутилового ефіру 3-(N-гідроксикарбамімідоіл)-піперидин-1-кабонової кислоти (0,3 г, 1,2 ммоль, отриманого, як описано в Прикладі 5(C)), 1H-індол-2-кабонової кислоти (0,2 г, 1,2 ммоль), НОВТ (0,17 м, 1,2 ммоль), КДІ.НCl (0,71г, 3,7 ммоль) і сухого DIEA (0,631 мл, 3,7 ммоль) у сухому ацетонітрилі (10 мл) нагрівають при 130°C протягом 30 хв у мікрохвильовій печі. Випарюють розчинник при зниженому тиску, розбавляють отриманий залишок водою (15 мл) і етилацетатом (15 мл), розділяють фази й промивають органічний шар послідовно водою (10 мл, двічі), 1 N Na₂CO₃ (10 мл, двічі) і розчином солі. Органічний шар висушують над сульфатом натрію й видаляють розчинник у вакуумі, щоб одержати залишок, що очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: петролейний ефір/етилацетат 4:1), щоб одержати чисті цільову сполуку (120 мг).

Вихід: 27%; PX-MC (RT): 6,47 хв (Спосіб А); MC (ES+) дає m/z: 369,1 (MH+).

11(B) 2-(3-піперидин-3-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-1H-індолу гідрохлорид

Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 10(E), починаючи із трет-бутилового ефіру 3-[5-(1H-індол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-кабонової кислоти (отриманої, як описано в Прикладі 11 (А)).

Вихід: кількісний (білий порошок); PX-MC (RT): 3,06 хв (Спосіб А); MC (ES+) дає m/z: 269,1 (MH+).

11(C) (4-фторфеніл)-{3-[5-(1H-індол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанон

Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 10(F), з використанням 2-(3-піперидин-3-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-1H-індолу гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 11 (В)). Очищення кінцевої сполуки здійс-

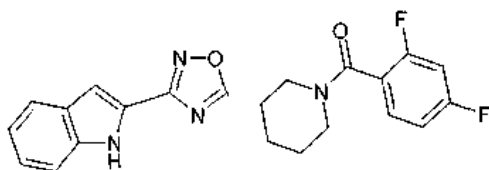
снюють за допомогою високошвидкісної хроматографії на силікагелі (елюент: гексан:AcOEt 6:4).

Вихід: 64% (біла тверда речовина); т.пл.=199-201°C, PX-МС (RT): 7,28 хв (Спосіб Q); МС (ES+) дає m/z: 391,2 (MH+).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆), δ (м. ч.): 12,04 (з уш, 1H); 7,70 (дд, 1H); 7,53 (дд, 1H); 7,48 (дд, 2H); 7,34 (дд, 1H); 7,30 (ддд, 1H); 7,23 (дд, 2H); 7,13 (ддд, 1H); 4,31 (м, 1H); 3,85 (м, 1H); 3,38 (дд, 1H); 3,27-3,11 (м, 2H); 2,25 (м, 1H); 2,00-1,78 (м, 2H); 1,65 (м, 1H).

Приклад 12

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



12(A) трет-бутиловий ефір (S)-3-[3-(1H-індол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти

Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1(A), починаючи з 1H-індол-2-карбонітрила.

Трет-бутиловий ефір (S)-3-[3-(1H-індол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти використовують без подальшого очищення.

Вихід: кількісний (коричнєве масло); PX-МС (RT): 6,41 хв (Спосіб A); МС (ES+) дає m/z: 369,1 (MH+).

12(B) 2-((S)-5-піперидин-3-іл-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-1H-індолу гідрохлорид

Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1(B), починаючи із трет-бутилового ефіру (S)-3-[3-(1H-індол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти

Вихід: кількісний (коричнева тверда речовина); PX-МС (RT): 2,63 хв (Спосіб B); МС (ES+) дає m/z: 269,1 (MH+).

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

Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1(C), починаючи з 2-((S)-5-піперидин-3-іл-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-1H-індолу гідрохлориду.

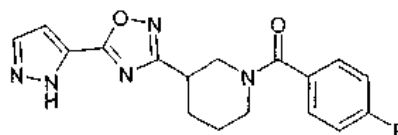
(2,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[3-(1H-індол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон одержують у чистому виді після високошвидкісної колонкової хроматографії (силікагель, елюент: AcOEt:петролейний ефір 3:7).

Вихід: 3% (біла тверда речовина); PX-МС (RT): 7,13 хв (Спосіб Q); МС (ES+) дає m/z: 409,3 (MH+).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆), δ (м. ч.): 11,67 (з уш, 1H); 7,65 (д, 1H); 7,52-7,43 (м, 2H); 7,30-7,03 (м, 5H); 4,41 (м, 1H); 3,98 (м, 1H); 3,58 (дд, 1H); 3,45-3,19 (м, 2H); 2,29 (м, 1H); 2,02 (м, 1H); 1,84 (м, 1H); 1,65 (м, 1H).

Приклад 13

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



13(A) трет-бутиловий ефір 3-[5-(2H-піразол-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти

Суміш трет-бутилового ефіру 3-(N-гідроксикарбамімідоіл)-піперидин-1-карбонової кислоти (0,5 г, 2,05 ммоль, отриманого, як описано в Прикладі 5 (C)), 2H-піразол-3-карбонової кислоти (0,23 г, 2,05 ммоль), НОВТ (0,31 г, 2,05 ммоль), КДІ.НCl (0,59 г, 3,08 ммоль) і сухого триетиламіна (1,1 мл, 4 ммоль) у сухому діоксані (8 мл) витримують при перемішуванні при кімнатній температурі протягом 5 г, в атмосфері азоту. Потім реакційну суміш розбавляють ДХМ і промивають 5% NaHCO₃ і розчином солі. Органічний шар висушують над Na₂SO₄ і концентрують. Отриманий чорновий продукт очищують на силікагелі (елюент: ДХМ:MeOH 20:1.5), щоб одержати 520 мг трет-бутилового ефіру 3-[[[гідроксиіміно]-[(2H-піразол-3-карбоніл)-аміно]-метил]-піперидин-1-карбонової кислоти (вихід: 75%, PX-МС (RT): 3,18 хв (Спосіб A); МС (ES+) дає m/z: 338,06).

Розчин трет-бутилового ефіру 3-[[[гідроксиіміно]-[(2H-піразол-3-карбоніл)-аміно]-метил]-піперидин-1-карбонової кислоти (0,52 г, 1,54 ммоль) і триетиламіну (0,43 мл, 3,086 ммоль) у діоксані (4 мл) кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 14 годин, а потім частково видаляють розчинник у вакуумі. Тверда речовина, що випала в осад, відфільтровують, щоб одержати 360 мг цільового сполуку.

Вихід: 73% (біла тверда речовина); PX-МС (RT): 3,5 хв (Спосіб A); МС (ES+) дає m/z: 320,1 (MH+).

13(B) 3-[5-(2H-піразол-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидину гідрохлорид

Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 5(E), починаючи із трет-бутилового ефіру 3-[5-(2H-піразол-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти (отриманого, як описано в Прикладі 13(A)).

Вихід: кількісний (білий порошок); PX-МС (RT): 1,1 хв (Спосіб C); МС (ES+) дає m/z: 220,1 (MH+).

13(C) (4-фторфеніл)-{3-[5-(2H-піразол-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанон

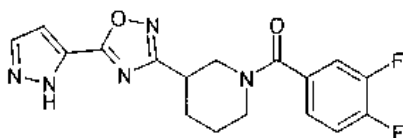
Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 5(F), з використанням 3-[5-(2H-піразол-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 13(B)). Очищену кінцевої сполуки здійснюють за допомогою високошвидкісної хроматографії на силікагелі (елюент: AcOEt:гексан 3:1).

Вихід: 62% (аморфна біла тверда речовина); PX-МС (RT): 6,90 хв (Спосіб Q); МС (ES+) дає m/z: 342,2 (MH+).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆), δ (м. ч.): 13,60 (з уш, 1H); 7,93 (д, 1H); 7,47 (дд, 2H); 7,23 (дд, 2H); 6,92 (д, 1H); 4,23 (м, 1H); 3,83 (м, 1H); 3,37 (дд, 1H); 3,27-3,09 (м, 2H); 2,20 (м, 1H); 1,98-1,76 (м, 2H); 1,63 (м, 1H).

Приклад 14

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



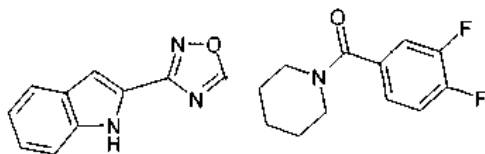
Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 5(F), з використанням 3-[5-(2H-піразол-3-іл)-1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 13(B)). Очищення кінцевої сполуки здійснюють за допомогою високошвидкісної хроматографії на силікагелі (елюент: AcOEt:петролейний ефір 3:1).

Вихід: 54% (аморфна біла тверда речовина); PX-MC (RT): 7,07 хв (Спосіб Q); MC (ES+) дає m/z: 360,2 (MH+).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. ч.): 13,61 (з уш, 1H); 7,93 (д, 1H); 7,51-7,39 (м, 2H); 7,27 (м, 1H); 6,92 (д, 1H); 4,19 (м, 1H); 3,79 (м, 1H); 3,39 (дд, 1H); 3,30-3,11 (м, 2H); 2,19 (м, 1H); 2,00-1,76 (м, 2H); 1,64 (м, 1H).

Приклад 15

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



Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1(C), починаючи з 2-((S)-5-піперидин-3-іл-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-1H-індолу гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 12(B)).

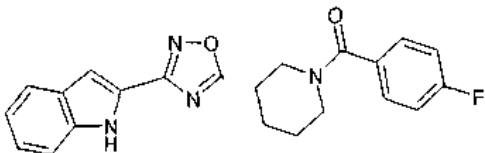
(3,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[3-(1H-індол-2-іл)-1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон одержують у чистому виді після високошвидкісної колонкової хроматографії (силікагель, елюент: AcOEt:петролейний ефір 3:7).

Вихід: 13% (біла тверда речовина); т.пл.=93-94°C; PX-MC (RT): 7,11 хв (Спосіб Q); MC (ES+) дає m/z: 409,2 (MH+).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. ч.): 11,70 (з уш, 1H); 7,64 (д, 1H); 7,53-7,42 (м, 3H); 7,28 (м, 1H); 7,22 (дд, 1H); 7,12 (з уш, 1H); 7,07 (дд, 1H); 4,24 (м, 1H); 3,73 (м, 1H); 3,57 (дд, 1H); 3,45 (м, 1H); 3,31 (м, 1H); 2,26 (м, 1H); 2,02 (м, 1H); 1,82 (м, 1H); 1,67 (м, 1H).

Приклад 16

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



Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1(C), починаючи з 2-((S)-5-піперидин-3-іл-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-1H-індолу гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 12(B)).

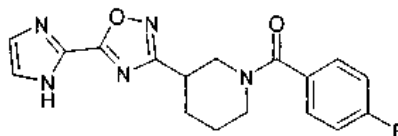
(4-фторфеніл)-{(S)-3-[3-(1H-індол-2-іл)-1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон одержують у чистому виді після високошвидкісної колонкової хроматографії (силікагель, елюент: AcOEt:петролейний ефір 3:7).

Вихід: 18% (біла тверда речовина); PX-MC (RT): 6,99 хв (Спосіб Q); MC (ES+) дає m/z: 391,2 (MH+).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆), δ (м. ч.): 11,70 (з, 1H); 7,64 (д, 1H); 7,48 (м, 3H); 7,28-7,18 (м, 3H); 7,12 (м, 1H); 7,07 (дд, 1H); 4,27 (м, 1H); 3,78 (м, 1H); 3,56 (дд, 1H); 3,43 (м, 1H); 3,30 (дд, 1H); 2,30 (м, 1H); 2,01 (м, 1H); 1,84 (м, 1H); 1,67 (м, 1H).

Приклад 17

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



17(A) трет-бутиловий ефір 3-[5-(1H-імідазол-2-іл)-1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти

Суміш трет-бутилового ефіру 3-(N-гідроксикарбамімідоіл)-піперидин-1-карбонової кислоти (0,25 г, 1,03 ммоль, отриманого, як описано в Прикладі 5 (C)), 1H-імідазол-2-карбонової кислоти (116 мг, 1,03 ммоль), НОВТ (161 мг, 1,05 ммоль), КДІ.НСІ (0,3 г, 1,55 ммоль) і сухого триетиламіну (0,29 мл, 2,05 ммоль) у сухому ДХМ (10 мл) перемішують протягом 4 г при кімнатній температурі, в атмосфері азоту. Потім отриманий розчин концентрують у вакуумі й очищують отриманий чорновий продукт на силікагелі (елюент: ДХМ:MeOH 20:1), щоб одержати 100 мг трет-бутилового ефіру 3-[[[гідроксиіміно]-[(1H-імідазол-2-карбоніл)-аміно]-метил]-піперидин-1-карбонової кислоти (Вихід: 29%, PX-MC (RT): 2,54 хв (Спосіб B); MC (ES+) дає m/z: 357,95 (MH+)).

Розчин трет-бутилового ефіру 3-[[[гідроксиіміно]-[(1H-імідазол-2-карбоніл)-аміно]-метил]-піперидин-1-карбонової кислоти (0,1 м, 0,3 ммоль) і DIEA (0,043 мл, 0,3 ммоль) в MeCN (4 мл) нагрівають протягом 30 хв при 150°C у запаяній трубці за допомогою мікрохвильового випромінювання. Після охолодження в осад випадає біла тверда речовина, яку збирають за допомогою фільтрування для одержання 43 мг цільової сполуки.

Вихід: 45% (біла тверда речовина); PX-MC (RT): 2,97 хв (Спосіб B); MC (ES+) дає m/z: 320,1 (MH+).

17(B) 3-[5-(1H-імідазол-2-іл)-1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидину трифторацетат

Трет-бутиловий ефір 3-[5-(1H-імідазол-2-іл)-1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти (40 мг, 0,125 ммоль), отриманий, як описано в Прикладі 17 (A), розчиняють у ДХМ (1 мл) і до-

дають ТФУК (1 мл). Отриманий розчин перемішують протягом 30 хв, а потім видаляють розчинник у вакуумі щоб одержати цільову сполуку у виді безбарвної смолистої речовини, що використовують без подальшого очищення.

Вихід: кількісний (безбарвна смолиста речовина); РХ-МС (RT): 0,65 хв (Спосіб В); МС (ES+) дає m/z : 220,1 (МН+).

17(С) (4-фторфеніл)-{3-[1Н-імідазол-2-іл]-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанон

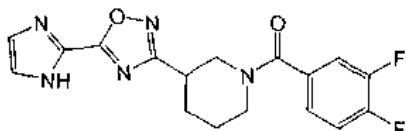
До розчину 3-[5-(1Н-імідазол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидину трифторацетата (отриманого, як описано в Прикладі 19 (В)) і триетиламіна (35 μ л, 0,25 ммоль) у сухому ДХМ (2 мл) додають при перемішуванні 4-фторбензоїлхлорид (16 μ л, 0,13 ммоль). Отриманий розчин перемішують в атмосфері азоту протягом 2 годин, а потім концентрують у вакуумі. Очищення отриманого чорного продукту здійснюють за допомогою високошвидкісної хроматографії на силікагелі (елюент: ДХМ:МеОН 20:1). Одержують цільову сполуку у виді білої твердої речовини (35 мг).

Вихід: 81% (аморфна біла тверда речовина); РХ-МС (RT): 5,58 хв (Спосіб Q); МС (ES+) дає m/z : 342,1 (МН+).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 343 К), δ (м. ч.): 8,80 (з уш, 1Н); 7,47 (дд, 2Н); 7,36 (з, 2Н); 7,23 (дд, 2Н); 4,29 (м, 1Н); 3,83 (м, 1Н); 3,34 (дд, 1Н); 3,25-3,08 (м, 2Н); 2,22 (м, 1Н); 1,98-1,77 (м, 2Н); 1,64 (м, 1Н).

Приклад 18

(3,4-дифторфеніл)-{3-[5-(1Н-імідазол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанон



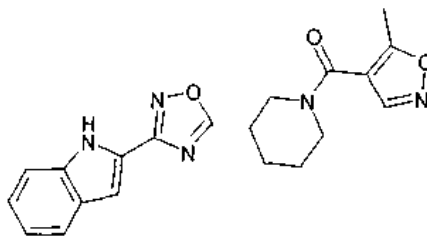
Цільову сполуку одержують відповідно до процедури експерименту, описаного в Прикладі 17(С), починаючи з 3-[5-(1Н-імідазол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидину трифторацетата (отриманого, як описано в Прикладі 17(В)) і 3,4-дифторбензоїлхлориду. Очищення здійснюють за допомогою розтирання з диетиловим ефіром, щоб одержати (3,4-дифторфеніл)-{3-[5-(1Н-імідазол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанон у виді білої твердої речовини.

Вихід: 60% (біла тверда речовина); т.пл.=148,5-148,9°C; РХ-МС (RT): 6,73 хв (Спосіб Q), МС (ES+) дає m/z : 360,2 (МН+).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 343 К), δ (м. ч.): 13,51 (з уш, 1Н); 7,52-7,38 (м, 3Н); 7,32-7,20 (м, 2Н); 4,21 (м, 1Н); 3,79 (м, 1Н); 3,45-3,08 (м, 3Н); 2,29-2,14 (м, 1Н); 2,12-1,46 (м, 3Н).

Приклад 19

{(S)-3-[3-(1Н-індол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(5-метилізоксазол-4-іл)-метанон



Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 4, починаючи з 2-((S)-5-піперидин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-1Н-індолу гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 12(В)), з використанням 5-метилізоксазол-4-кабонової кислоти як обраної кислоти.

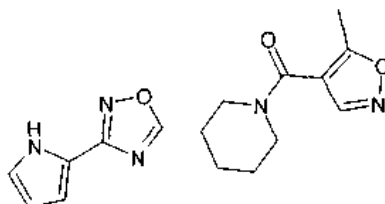
{(S)-3-[3-(1Н-індол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(5-метилізоксазол-4-іл)-метанон одержують у чистому виді після високошвидкісної колонкової хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ).

Вихід: 5% (білий порошок); т.пл.=163-164°C; РХ-МС (RT): 6,63 хв (Спосіб Q); МС (ES+) дає m/z : 378,2 (МН+).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 373 К), δ (м. ч.): 11,48 (з уш, 1Н); 8,54 (з, 1Н); 7,64 (д, 1Н); 7,51 (д, 1Н); 7,22 (дд, 1Н); 7,12 (м, 1Н); 7,07 (дд, 1Н); 4,27 (дд, 1Н); 3,80 (ддд, 1Н); 3,63 (дд, 1Н); 3,48-3,33 (м, 2Н); 2,48 (з, 3Н); 2,30 (м, 1Н); 2,04 (м, 1Н); 1,88 (м, 1Н); 1,68 (м, 1Н).

Приклад 20

(5-метилізоксазол-4-іл)-{(S)-3-[3-(1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон



Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 4, починаючи з (S)-3-[3-(1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 1(В)), з використанням 5-метилізоксазол-4-кабонової кислоти як обраної кислоти (5-метилізоксазол-4-іл)-{(S)-3-[3-(1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон одержують у чистому виді після високошвидкісної колонкової хроматографії (силікагель, елюент: гексан/етилацетат 3:7).

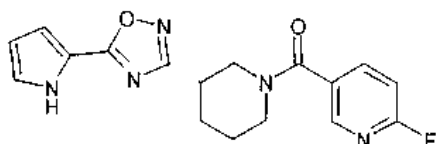
Вихід: 60% (білий порошок); т.пл.=125-127°C; $[\alpha]_D^{20}=+47,8$ (с=0,68, МеОН); РХ-МС (RT): 6,01 хв (Спосіб Q); МС (ES+) дає m/z : 328,1 (МН+).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 373 К), δ (м. ч.): 11,32 (з уш, 1Н); 8,52 (з, 1Н); 6,97 (м, 1Н); 6,74 (м, 1Н); 6,22 (м, 1Н); 4,22 (дд, 1Н); 3,78 (ддд, 1Н); 3,58 (дд, 1Н); 3,36 (м, 2Н); 2,46 (з, 3Н); 2,24 (м, 1Н); 2,06-1,79 (м, 2Н); 1,66 (м, 1Н).

Приклад 21

(6-фторпіридин-3-іл)-{(S)-3-[5-(1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанон

75



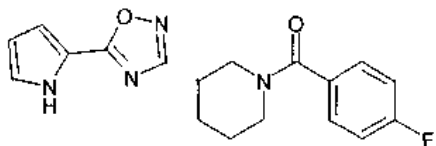
Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 8, починаючи з ((S)-3-[5-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 10 (E)), з використанням 6-фторпіридин-3-кабонової кислоти як обраної кислоти (6-фторпіридин-3-іл)-((S)-3-[5-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл)-метанон одержують у чистому виді після високошвидкісної колонкової хроматографії (силікагель, елюент: петролейний ефір/етилацетат 1:1).

Вихід: 49% (біла тверда речовина); т.пл.=147°C; $[\alpha]_D^{20}=+118,45$ (с=1,005, MeOH); PX-МС (RT): 6,03 хв (Спосіб Q); МС (ES+) дає m/z: 342,1 (МН+).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 343 K), δ (м. ч.): 12,05 (з уш, 1H); 8,32 (м, 1H); 8,03 (ддд, 1H); 7,21 (ддд, 1H); 7,13 (дд, 1H); 6,96 (дд, 1H); 6,30 (дд, 1H); 4,23 (м, 1H); 3,81 (м, 1H); 3,37 (дд, 1H); 3,26 (ддд, 1H); 3,13 (м, 1H); 2,19 (м, 1H); 1,97-1,76 (м, 2H); 1,66 (м, 1H).

Приклад 22

(4-фторфеніл)-((S)-3-[5-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл)-метанон



Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1(C), починаючи з ((S)-3-[5-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидину гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 10 (E)), з використанням 4-фторбензоїлхлориду як ацилюючого агента (4-фторфеніл)-((S)-3-[5-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл)-метанон одержують у чистому виді після високошвидкісної колонкової хроматографії (силікагель, елюент: петролейний ефір/етилацетат 1:1).

Вихід: 54% (біла тверда речовина); т.пл.=181°C; $[\alpha]_D^{20}=+108,05$ (с=0,975, MeOH); PX-МС (RT): 6,41 хв (Спосіб Q); МС (ES+) дає m/z: 341,2 (МН+).

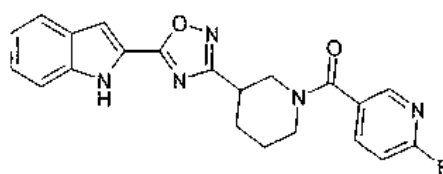
¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 343 K), δ (м. ч.): 12,04 (з уш, 1H); 7,47 (дд, 2H); 7,22 (дд, 2H); 7,12 (м, 1H); 10 6,96 (м, 1H); 6,30 (дд, 1H); 4,26 (м, 1H); 3,83 (м, 1H); 3,31 (дд, 1H); 3,19 (ддд, 1H); 3,08 (м, 1H); 2,19 (м, 1H); 1,95-1,76 (м, 2H); 1,62 (м, 1H).

Приклад 23

(6-фторпіридин-3-іл)-{3-[5-(1H-індол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанон

92494

76



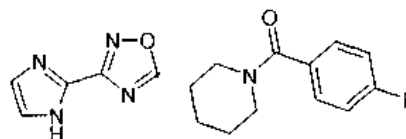
Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 8, починаючи з 2-(3-піперидин-3-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-1H-індолу гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 11(B)), з використанням 6-фторпіридин-3-кабонової кислоти як обраної кислоти.

Вихід: 51% (біла тверда речовина); т.пл.=163,1-164,3°C; PX-МС (RT): 7,52 хв (Спосіб Q); МС (ES+) дає m/z: 392,2 (МН+).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 343 K), δ (м. ч.): 12,07 (з уш, 1H); 8,33 (м, 1H); 8,05 (ддд, 1H); 7,70 (д, 1H); 7,53 (дд, 1H); 7,34 (д, 1H); 7,30 (ддд, 1H); 7,22 (дд, 1H); 7,12 (дд, 1H); 4,28 (м, 1H); 3,83 (м, 1H); 3,43 (дд, 1H); 3,34-3,16 (м, 2H); 2,24 (м, 1H); 1,94 (м, 1H); 1,85 (м, 1H); 1,70 (м, 1H).

Приклад 24

(4-фторфеніл)-((S)-3-[3-(1H-імідазол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл)-метанон



24(A) Амід 1H-імідазол-2-кабонової кислоти

Розчин 1H-імідазол-2-кабонової кислоти (200 мг, 1,78ммоль) і тіонілхлориду (3 мл) кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури й виливають у толуол (5 мл), отриманий осад збирають шляхом фільтрації, а потім промивають диетилловим ефіром. Отриману тверду речовину розчиняють у конц. NH₄OH (водн.) (3 мл) і перемішують при 10°C протягом 1 години, потім залишають реакційну суміш нагрітис до КТ. Тверду речовину, що випала в осад, відфільтровують, промивають водою й висушують у вакуумній печі при 40° С протягом 1 ночі, щоб одержати 72 мг аміду 1H-імідазол-2-кабонової кислоти.

Вихід: 36%; PX-МС (RT): 0,62 хв (Спосіб D); МС (ES+) дає m/z: 112,0 (МН+).

24(B) N-гідрокси-1H-імідазол-2-карбоксамідин

Розчин аміду 1H-імідазол-2-кабонової кислоти (360 мг, 3,24 ммоль) і фенілдіхлорфосфату (2 мл) нагрівають при 170°C протягом 8 хв у мікрохвильовій печі. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури й виливають у воду (50 мл). Отриманий розчин охолоджують до 0°C и доводять величину pH до 11, шляхом додавання NaOH 10 M. Додають етилацетат і розділяють фази. Органічний шар висушують над сульфатом натрію й випарюють у вакуумі, щоб одержати 1H-імідазол-2-карбонітрил. Розчин 1H-імідазол-2-карбонітрила й гідроксиламіну (50% розчин у воді, 794 μ л, 13 ммоль) в етанолі (15 мл) кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Видаляють розчинник й отриманий чорновий N-гідрокси-1H-

імідазол-2-карбоксамідин використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід: кількісний; PX-MC (RT): 0,62 хв (Спосіб D); MC (ES+) дає m/z : 127,0 (MH+).

24(C) трет-бутиловий ефір (S)-3-[3-(1H-імідазол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти

Суміш N-гідрокси-1H-імідазол-2-карбоксамідину (3,24 ммоль), S-1-Вос-піперидин-3-кабонової кислоти (0,743 г, 3,24 ммоль), КДІ.НСІ (0,932 г, 4,86 ммоль) і НОВТ (0,438 г, 3,24 ммоль) у ДХМ (10 мл) перемішують протягом ночі при кімнатній температурі, в атмосфері азоту. Отриману суміш промивають NaHCO_3 (водн.), розділяють фази, висушують органічний шар над Na_2SO_4 і концентрують при зниженому тиску. Очищення отриманої чорного продукту за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/MeOH 98/2) дає тверду речовину, яку розчиняють в CH_3CN (5 мл), додають триетиламін (450 $\mu\text{л}$, 3,24 ммоль) і нагрівають отриманий розчин при 150°C протягом 1 години у мікрохвильовій печі. Видаляють розчинник й отриманий чорновий продукт очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/MeOH 98/2), щоб одержати трет-бутиловий ефір (S)-3-[3-(1H-імідазол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти (50 мг).

Вихід: 5%; PX-MC (RT): 3,21 хв (Спосіб D); MC (ES+) дає m/z : 342,11 (MH+).

24(D) (S)-3-[3-(1H-імідазол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлорид

До розчину трет-бутилового ефіру (S)-3-[3-(1H-імідазол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти (50 мг, 0,157 ммоль) у дихлорметані (1 мл) додають при 0°C 1 мл НСІ 4N (діоксановий розчин), залишають реакційну суміш нагрітиса до кімнатної температури й перемішують протягом 2 годин. Випарюють розчинник при зниженому тиску, щоб одержати цільову сполуку у виді білої твердої речовини, що використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід: кількісний.

24(E) (4-фторфеніл)-{(S)-3-[3-(1H-імідазол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон

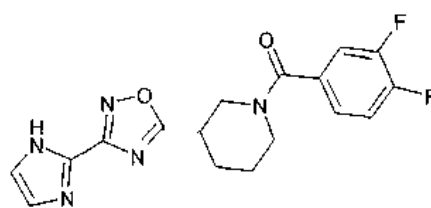
Цільову сполуку одержують відповідно до процедури експерименту, описаної в Прикладі 1(C), починаючи з (S)-3-[3-(1H-імідазол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлориду, з використанням 4-фторбензоїлхлориду як ацилюючого агента. Очищення за допомогою препаративної ВЕРХ дають (4-фторфеніл)-{(S)-3-[3-(1H-імідазол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон у виді безбарвного масла.

Вихід: 12% (безбарвне масло); PX-MC (RT): 5,34 хв (Спосіб Q); MC (ES+) дає m/z : 342,2 (MH+).

^1H -ЯМР (DMCO- d_6 , 343 K), δ (м. ч.): 7,48 (дд, 2H); 7,30 (з, 2H); 7,24 (дд, 2H); 4,27 (м, 1H); 3,79 (м, 1H); 3,51 (дд, 1H); 3,42 (ддд, 1H); 3,26 (ддд, 1H); 2,27 (м, 1H); 2,05-1,78 (м, 2H); 1,66 (м, 1H).

Приклад 25

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



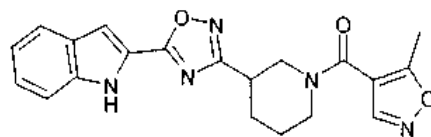
Цільову сполуку одержують відповідно до процедури експерименту, описаної в Прикладі 4, починаючи з (S)-3-[3-(1H-імідазол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлориду (отриманої, як описано в Прикладі 24(D)), з використанням 3,4-дифторбензойної кислоти як обраної кислоти. Очищення кінцевої сполуки здійснюють за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/MeOH 98:2).

Вихід: 19% (білий порошок); т.пл.= $156-157^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20}=+90,0$ ($c=0,50$, MeOH); PX-MC (RT): 5,31 хв (Спосіб Q); MC (ES+) дає m/z : 360,2 (MH+).

^1H -ЯМР (DMCO- d_6 , 343 K), δ (м. ч.): 12,91 (з уш, 1H); 7,53-7,40 (м, 2H); 7,34-7,13 (м, 3H); 4,23 (м, 1H); 3,76 (м, 1H); 3,53 (дд, 1H); 3,43 (ддд, 1H); 3,29 (ддд, 1H); 2,29 (м, 1H); 1,98 (м, 1H); 1,83 (м, 1H); 1,66 (м, 1H).

Приклад 26

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



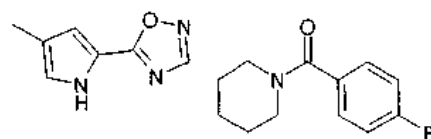
Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 8, починаючи з 2-(3-піперидин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-1H-індолу гідрохлориду (отриманого, як описано в Прикладі 11(B)), з використанням 5-метилізоксазол-4-кабонової кислоти як обраної кислоти.

Вихід: 97% (біла тверда речовина); т.пл.= $175,6-177,2^\circ\text{C}$; PX-MC (RT): 8,01 хв (Спосіб Q); MC (ES+) дає m/z : 378,2 (MH+).

^1H -ЯМР (DMCO- d_6 , 343 K), δ (м. ч.): 12,08 (з уш, 1H); 8,60 (з, 1H); 7,70 (д, 1H); 7,53 (дд, 1H); 7,35 (дд, 1H); 7,30 (ддд, 1H); 7,13 (ддд, 1H); 4,31 (м, 1H); 3,87 (м, 1H); 3,42 (дд, 1H); 3,28 (ддд, 1H); 3,17 (м, 1H); 2,48 (д, 3H); 2,23 (м, 1H); 2,03-1,79 (м, 2H); 1,66 (м, 1H).

Приклад 27

35 (4-фторфеніл)-{(S)-3-[5-(4-метил-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл]-метанон



27(A) трет-бутиловий ефір (S)-3-карбамоїлпіперидин-1-кабонової кислоти

До розчину (S)-1-Вос-піперидин-3-кабонової кислоти (2 г, 8,72 ммоль) у хлороформі (40 мл) додають по краплях при 0°C триетиламін (1,21 мл,

8,72 ммоль), а потім етилхлорформіат (0,8 мл, 8,30 ммоль), в атмосфері азоту. Після перемішування протягом 10 хв при 0°C через розчин пропускають NH₃ (газ) протягом 1 години. Потім реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин, додають 5% NaHCO₃ (водн.) і розділяють фази. Органічний шар висушують над сульфатом натрію й випарюють при зниженому тиску, щоб одержати цільову сполуку, що використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід: кількісний; PX-MC (RT): 3,31 хв (Спосіб А); MC (ES+) дає m/z: 229,0 (MH+).

27(B) трет-бутиловий ефір (S)-3-ціанопіперидин-1-карбонової кислоти

До розчину трет-бутилового ефіру (S)-3-карбамоїлпіперидин-1-карбонової кислоти (2 м, 8,72 ммоль) у піридині (20 мл) додають по краплях оксихлорид фосфору (812 μ л, 8,72 ммоль), при 0°C, в атмосфері азоту. Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі, додають етилацетат і промивають отриманий розчин 10% HCl (2 рази). Розділяють фази, висушують органічний шар над сульфатом натрію й випарюють на сухо при зниженому тиску. Отриману цільову сполуку використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід: кількісний; PX-MC (RT): 4,48 хв (Спосіб А); MC (ES+) дає m/z: 211,1 (MH+).

27(C) (S)-1-(4-фторбензоїл)-піперидин-3-карбонітрил

Трет-бутиловий ефір (S)-3-ціанопіперидин-1-карбонової кислоти (1,5 м, 7,14 ммоль) розчиняють у діоксані (15 мл) і додають по краплях при 0°C 10 мл 4 N HCl (діоксановий розчин). Отриману суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 5 годин. Випарюють розчинник при зниженому тиску, щоб одержати (S)-піперидин-3-карбонітрилу гідрохлориду у виді білої твердої речовини, що використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

К суспензії (S)-піперидин-3-карбонітрила гідрохлориду (7,14 ммоль) у сухому дихлорметані (100 мл) додають по краплях при 0°C триетиламін (3 мл, 21,4 ммоль) і 4-фторбензоїлхлорид (930 μ л, 7,85 ммоль) Залишають реакційну суміш нагрітисся до кімнатної температури й перемішують протягом 3 годин в атмосфері азоту. Потім отриманий розчин обробляють 5% NaHCO₃ (50 мл, двічі) і розділяють фази. Органічний шар промивають 1 N HCl (50 мл) і розчином солі (50 мл), потім висушують над Na₂SO₄ і випарюють при зниженому тиску. Отриманий чорновий продукт очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, градієнт елюента: від петролейний ефір/етилацетат 7:3 до петролейний ефір/етилацетат 1:1), щоб одержати 1,01 г цільового сполуку.

Вихід: 61% (жовте масло); PX-MC (RT): 3,7 хв (Спосіб D); MC (ES+) дає m/z: 233,1 (MH+).

27(D) (S)-1-(4-фторбензоїл)-N-гідроксипіперидин-3-карбоксамідин

Розчин (S)-1-(4-фторбензоїл)-піперидин-3-карбонітрила (1,01 г, 4,35 ммоль) і водного гідроксиламіну (50% у воді, 1,1 мл, 17,4 ммоль) в етанолі (10 мл) кип'ятять зі зворотним холодильником

протягом 4 годин. Випарюють розчинник при зниженому тиску, щоб одержати цільову сполуку (1,15 г), що використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід: кількісний; ¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 343 K), δ (м. ч.): 8,61 (з уш, 1H); 7,44 (дд, 2H); 7,22 (дд, 2H); 5,12 (з уш, 2H); 4,00 (м, 2H); 3,17-2,82 (м, 3H); 2,23 (м, 1H); 1,98 (м, 1H); 1,78-1,55 (м, 2H).

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

Суміш (S)-1-(4-фторбензоїл)-N-гідроксипіперидин-3-карбоксамідину (150 мг, 0,56 ммоль), 4-метилпірол-2-кабонової кислоти (70 мг, 0,56 ммоль), KDI.HCl (162 мг, 0,85 ммоль) і НОВТ (85 мг, 0,56 ммоль) у діоксані (2 мл) перемішують при 40°C протягом 2 годин, потім при 90°C протягом 20 годин, а потім при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 24 годин, в атмосфері азоту. Отриману суміш розбавляють етилацетатом і промивають 1 N Na₂CO₃ (водн.), розділяють фази, висушують органічний шар над Na₂SO₄ і концентрують при зниженому тиску. Очищення отриманого чорного продукту за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: петролейний ефір/етилацетат 3:2) дає тверду речовину, що розтирають із етилацетатом/диетилловим ефіром 1:1.

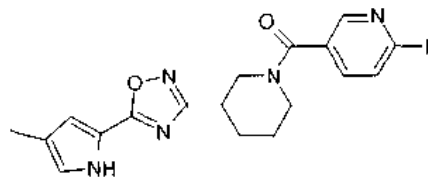
Отримують (4-фторфеніл)-{(S)-3-[5-(4-метил-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанон (20 мг).

Вихід: 10% (біла тверда речовина); т.пл.=183°C; PX-MC (RT): 6,69 хв (Спосіб Q); MC (ES+) дає m/z: 355,1 (MH+).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 343 K), δ (м. ч.): 11,61 (з уш, 1H); 7,46 (дд, 2H); 7,21 (дд, 2H); 6,89 (м, 1H); 6,76 (м, 1H); 4,24 (м, 1H); 3,84 (м, 1H); 3,31 (дд, 1H); 3,18 (ддд, 1H); 3,05 (м, 1H); 2,18 (м, 1H); 2,09 (з, 3H); 1,95-1,73 (м, 2H); 1,70-1,51 (м, 1H).

Приклад 28

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



28(A) трет-бутиловий ефір (S)-3-[5-(4-метил-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти

Суміш 4-метилпірол-2-кабонової кислоти (412 мг, 3,28 ммоль), НОАТ (448 мг, 3,28 ммоль) і KDI.HCl (948 мг, 4,92 ммоль) у сухому діоксані (12 мл) витримують при перемішуванні при 50°C протягом 1 години, в атмосфері азоту, потім додають трет-бутиловий ефір (S)-3-(N-гідроксикарбамімідоїл)-піперидин-1-карбонової кислоти (0,8 г, 3,28 ммоль), отриманий, як описано в Прикладі 10(C), і перемішують реакційну суміш при 50°C протягом 2 годин. Розчинник випарюють при зниженому тиску. Отриманий залишок розбавляють

ють водою (15 мл) і етилацетатом (15 мл), розділяють фази й промивають органічний шар послідовно 5% NaHCO_3 (водн.) (10 мл, двічі) і розчином солі. Висушують органічний шар над сульфатом натрію й видаляють розчинник у вакуумі, щоб одержати залишок, який очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: петролейний ефір/етилацетат 1:1), щоб одержати 950 мг твердої речовини. Зазначену тверду речовину розчиняють в ацетонітрилі (10 мл), додають активовані 4А молекулярні сита й нагрівають отриману суміш при 120°C протягом 2 годин у мікрохвильовій печі. Додають етилацетат й відфільтровують молекулярні сита. Отриманий фільтрат випарюють при зниженому тиску й очищають виділений чорновий продукт за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: петролейний ефір/етилацетат 2:1), щоб одержати (S)-3-[5-(4-метил-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір (464 мг) у виді жовтого масла.

Вихід: 43% (жовте масло); PX-MC (RT): 5,3 хв (Спосіб E); MC (ES+) дає m/z : 333,2 (MH+).

28(B) (S)-3-[5-(4-метил-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидину гідрохлорид

До розчину трет-бутилового ефіру (S)-3-[5-(4-метил-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти (0,46 м, 1,38 ммоль) у дихлорметані (20 мл) додають при 0°C 3,45 мл HCl 4 N (діоксановий розчин), залишають реакційну суміш нагрітися до кімнатної температури й перемішують протягом 3 годин. Випарюють розчинник при зниженому тиску, щоб одержати цільову сполуку у виді коричневої твердої речовини, яку використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід: кількісний.

28(C) (6-фторпіридин-3-іл)-{(S)-3-[5-(4-метил-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанон

Суміш 6-фторнікотинової кислоти (63 мг, 0,44 ммоль), HOAT (76 мг, 0,55 ммоль), KDI.HCl (107 мг, 0,55 ммоль) і триетиламіну (156 μl , 1,11 ммоль) у сухому ДХМ (10 мл) витримують при перемішуванні й КТ протягом 15 хв, в атмосфері азоту, після чого додають (S)-3-[5-(4-метил-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидину гідрохлорид (0,1 м, 0,37 ммоль) і перемішують реакційну суміш при КТ протягом 2 годин. Отриману суміш розбавляють ДХМ і промивають послідовно 5% NaHCO_3 (водн.) (10 мл, двічі) і розчином солі. Органічний шар висушують над сульфатом натрію й видаляють розчинник у вакуумі, щоб одержати залишок, який очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: петролейний ефір/етилацетат 1,5:1), щоб одержати 59 мг твердої речовини. Отриману тверду речовину перекристалізують з EtOH/iPrOH, щоб одержати 44 мг (6-фторпіридин-3-іл)-{(S)-3-[5-(4-метил-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанона.

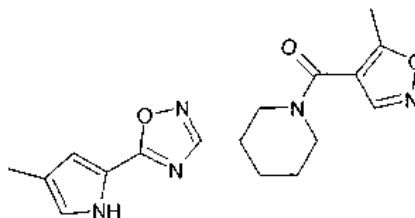
Вихід: 33% (біла тверда речовина); $[\alpha]_D^{20} = +124,5^\circ$ ($c=0,90$, MeOH); PX-MC (RT): 2,61 хв (Спосіб N); MC (ES+) дає m/z : 356,4 (MH+).

^1H -ЯМР (DMCO- d_6 , 353 K), δ (м. ч.): 11,70 (з уш, 1H); 8,31 (м, 1H); 8,02 (ддд, 1H); 7,20 (дд, 1H);

6,90 (м, 1H); 6,77 (м, 1H); 4,23 (м, 1H); 3,81 (м 1H); 3,37 (дд, 1H); 3,26 (ддд, 1H); 3,12 (м, 1H); 2,18 (м, 1H); 2,09 (з 3H); 1,96-1,76 (м, 2H); 1,65 (м, 1H).

Приклад 29

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



Цільову сполуку одержують відповідно до процедури експерименту, описаної в Прикладі 28(C), починаючи з (S)-3-[5-(4-метил-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидину гідрохлориду отриманого, як описано в Прикладі 28(B), з використанням 5-метилізоксазол-4-карбонової кислоти як обраної кислоти.

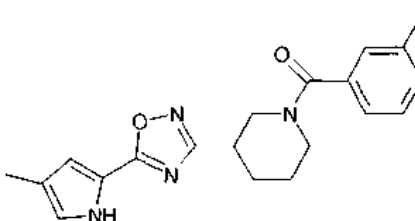
Очищення здійснюють за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: петролейний ефір/етилацетат 1,5:1).

Вихід: 36% (біла тверда речовина); $[\alpha]_D^{20} = +95,0$ ($c=1,01$, MeOH); PX-MC (RT): 2,56 хв (Спосіб N); MC (ES+) дає m/z : 342,4 (MH+);

^1H -ЯМР (DMCO- d_6 , 353 K), δ (м. ч.): 11,69 (з уш, 1H); 8,57 (м, 1H); 6,90 (м, 1H); 6,77 (м, 1H); 4,24 (м, 1H); 3,85 (м, 1H); 3,36 (дд, 1H); 3,26 (ддд, 1H); 3,07 (м, 1H); 2,47 (д, 3H); 2,18 (м, 1H); 2,09 (м, 3H); 1,97-1,77 (м, 2H); 1,63 (м, 1H).

Приклад 30

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



Цільову сполуку одержують відповідно до процедури експерименту, описаної в Прикладі 28(C), починаючи з (S)-3-[5-(4-метил-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидину гідрохлориду, отриманого, як описано в Прикладі 28(B), з використанням 2-фторпіридин-4-карбонової кислоти як обраної кислоти.

Очищення здійснюють за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: петролейний ефір/етилацетат 2:1).

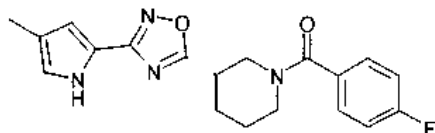
Вихід: 49% (біла тверда речовина); $[\alpha]_D^{20} = +100,1$ ($c=0,82$, MeOH); PX-MC (RT): 2,64 хв (Спосіб N); MC (ES+) дає m/z : 356,4 (MH+).

^1H -ЯМР (DMCO- d_6 , 353 K), δ (м. ч.): 11,69 (з уш, 1H); 8,31 (д, 1H); 7,34 (ддд, 1H); 7,16 (м, 1H); 6,90 (м, 1H); 6,77 (м, 1H); 4,60-3,53 (м уш, 2H);

3,41-3,07 (м, 3H); 2,18 (м, 1H); 2,10 (з, 3H); 1,96-1,74 (м, 2H); 1,65 (м, 1H).

Приклад 31

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



31(A) Амід 4-метил-1H-пірол-2-карбонової кислоти

Розчин 4-метилпірол-2-карбонової кислоти (250 мг, 2 ммоль) і карбонілдімідазолу (356 мг, 2,2 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин, після чого додають конц. NH_4OH (2 мл) і нагрівають суміш при 80°C протягом 3 годин. Розчинник видаляють, отриманий залишок розчиняють у воді й обробляють 1 N HCl , щоб довести величину pH до 1. Потім додають етилацетат, розділяють фази, органічний шар висушують над сульфатом магнію й випарюють у вакуумі. Отриманий чорновий залишок очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (патрон із силікагелем, градієнт елюента: від гексан/етилацетат 100:0 до гексан/етилацетат 0:100), щоб одержати 215 мг продукту.

Вихід: 87%; PX-MC (RT): 2,01 хв (Спосіб D); MC (ES+) дає m/z : 125,1 (MH+).

31(B) 4-метил-1H-пірол-2-карбонітрил

Розчин амиду 4-метил-1H-пірол-2-карбонової кислоти (210 мг, 1,7 ммоль) в оксихлориді фосфору (5 мл) нагрівають при 100°C протягом 5 хвилин, потім суміш охолоджують, додають лід і конц. NH_4OH , щоб довести величину pH до 10. Проводять екстракцію етилацетатом, органічний шар висушують над сульфатом магнію й випарюють у вакуумі. Отриманий чорновий залишок очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (патрон із силікагелем, градієнт елюента: від гексан/етилацетат 100:0 до гексан/етилацетат 60:40), щоб одержати 180 мг продукту.

Вихід: 100%; PX-MC (RT): 2,74 хв (Спосіб B); MC (ES+) дає m/z : 107,0 (MH+).

31(C) N-гідрокси-4-метил-1H-пірол-2-карбоксамідин

Розчин 4-метил-1H-пірол-2-карбонітрилу (180 мг, 1,7 ммоль) і водного гідроксиламіну (50% у воді, 460 μl , 7 ммоль) в етанолі (10 мл) кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1 години. Випарюють розчинник при зниженому тиску й отриманий чорновий залишок очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (патрон із силікагелем, градієнт елюента: від гексан/етилацетат 100:0 до гексан/етилацетат 0:100), щоб одержати 240 мг продукту.

Вихід: 100%; PX-MC (RT): 0,63 хв (Спосіб B); MC (ES+) дає m/z : 140,1 (MH+).

31(D) трет-бутиловий ефір (S)-3-[3-(4-метил-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти

Суміш (S)-N-Вос-ніпекотинової кислоти (460 мг, 2 ммоль), HOAT (272 мг, 2 ммоль) і KDI.HCl (480 мг, 2,5 ммоль) у сухому ДХМ (10 мл) витри-

мують при перемішуванні й кімнатній температурі протягом 10 хв, в атмосфері азоту, після чого додають

N-гідрокси-4-метил-1H-пірол-2-карбоксамідин (240 мг, 1,7 ммоль) і продовжують перемішування при КТ протягом ночі. Видаляють розчинник у вакуумі, щоб одержати залишок, який очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (патрон із силікагелем, градієнт елюента: від гексан/етилацетат 100:0 до гексан/етилацетат 60:40). Отриману в такий спосіб тверду речовину розчиняють в ацетонітрилі (2 мл) і нагрівають у запаяній трубці при 80°C протягом 2 годин 20 хв у мікрохвильовій печі. Розчинник видаляють й отриманий чорновий залишок очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (патрон із силікагелем, градієнт елюента: від гексан/етилацетат 100:0 до гексан/етилацетат 80:20), щоб одержати трет-бутиловий ефір (S)-3-[3-(4-метил-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти.

Вихід: 12%; PX-MC (RT): 5,84 хв (Спосіб D); MC (ES+) дає m/z : 333,1 (MH+).

31(E) (S)-3-[3-(4-метил-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину трифторацетат

До розчину трет-бутилового ефіру (S)-3-[3-(4-метил-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти (50 мг, 0,15 ммоль) у дихлорметані (2 мл) додають при 0°C 0,5 мл ТФУК і перемішують реакційну суміш при 0°C протягом 1 години, у темряві. Випарюють розчинник при зниженому тиску, щоб одержати цільову сполуку, які використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід: кількісний; PX-MC (RT): 2,6 хв (Спосіб D); MC (ES+) дає m/z : 233,2 (MH+).

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

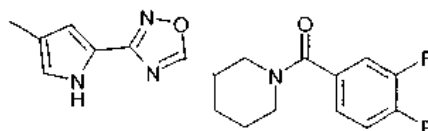
Зазначені сполуки одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1(C), починаючи з (S)-3-[3-(4-метил-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину трифторацетата, з використанням 4-фторбензоїлхлорида як ацилюючого агента. Кінцеві сполуки очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (патрон із силікагелем, градієнт елюента: від гексан/етилацетат 100:0 до гексан/етилацетат 60:40).

Вихід: 60% (кремова тверда речовина); $[\alpha]_D^{20} = +114$ ($c=0,4$, MeOH); т.пл. = $188-190^\circ\text{C}$; PX-MC (RT): 7,01 хв (Спосіб C); MC (ES+) дає m/z : 355,2 (MH+).

$^1\text{H-NMR}$ (DMCO-d_6 , 343 K), δ (м. ч.): 11,15 (з уш, 1H); 7,46 (дд, 2H); 7,23 (дд, 2H); 6,73 (м, 1H); 6,55 (м, 1H); 4,21 (м, 1H); 3,76 (м, 1H); 3,48 (дд, 1H); 3,38-3,19 (м, 2H); 2,23 (м, 1H); 2,07 (з, 3H); 2,01-1,76 (м, 2H); 1,64 (м, 1H).

Приклад 32

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



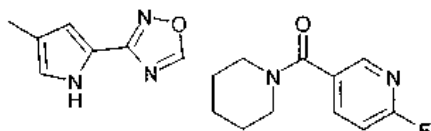
Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1(С), починаючи з (S)-3-[3-(4-метил-1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину трифторацетату, отриманого, як описано в Прикладі 31(Е), з використанням 3,4-дифторбензоїлхлориду як ацилюючого агента. Кінцеві сполуки очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, градієнт елюента: від гексан/етилацетат 100:0 до гексан/етилацетат 40:60).

Вихід: 77% (біла тверда речовина); $[\alpha]_D^{20}=+107$ (с=0,5, MeOH); т.пл.=166-167°C; PX-MC (RT): 3,02 хв (Спосіб N); MC (ES+) дає m/z: 373,1 (MH+).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 353 K), δ (м. ч.): 11,09 (з уш, 1H); 7,51-7,38 (м, 2H); 7,26 (м, 1H); 6,73 (м, 1H); 6,56 (м, 1H); 4,18 (м, 1H); 3,73 (дт, 1H); 3,51 (дд, 1H); 3,40-3,24 (м, 2H); 2,23 (м, 1H); 2,08 (з, 3H); 2,02-1,75 (м, 2H); 1,65 (м, 1H).

Приклад 33

(6-фторпіридин-3-іл)-{(S)-3-[3-(4-метил-1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон



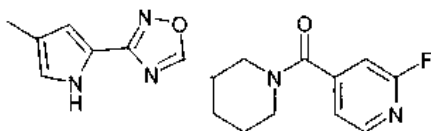
Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 28(С), починаючи з (S)-3-[3-(4-метил-1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину трифторацетату, отриманого, як описано в Прикладі 31(Е), з використанням 6-фторнікотинової кислоти як обраної кислоти. Кінцеві сполуки очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, градієнт елюента: від гексан/етилацетат 100:0 до гексан/етилацетат 0:100).

Вихід: 93% (біла тверда речовина); $[\alpha]_D^{20}=+131$ (с=0,5, MeOH); PX-MC (RT): 2,58 хв (Спосіб N); MC (ES+) дає m/z: 356,1 (MH+).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 353 K), δ (м. ч.): 11,16 (з уш, 1H); 8,31 (м, 1H); 8,02 (ддд, 1H); 7,22 (дд, 1H); 6,74 (м, 1H); 6,56 (м, 1H); 4,21 (м, 1H); 3,76 (м, 1H); 3,54 (дд, 1H); 3,43-3,27 (м, 2H); 2,22 (м, 1H); 2,08 (з, 3H); 2,03-1,75 (м, 2H); 1,66 (м, 1H).

Приклад 34

(2-фторпіридин-4-іл)-{(S)-3-[3-(4-метил-1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон



Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 28(С), починаючи з (S)-3-[3-(4-метил-1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину трифторацетату, отриманого, як описано в Прикладі 31(Е), з використанням 2-фторізонікотинової кислоти як обраної кислоти. Кінцеві сполуки очищають за допомогою високош-

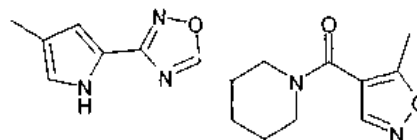
видкісної хроматографії (силікагель, градієнт елюента: від гексан/етилацетат 100:0 до гексан/етилацетат 1:1).

Вихід: 49% (біла склоподібна речовина); $[\alpha]_D^{20}=+113$ (с=0,67, MeOH); PX-MC (RT): 3,68 хв (Спосіб P); MC (ES+) дає m/z: 356,4 (MH+).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 353 K), δ (м. ч.): 11,15 (з уш, 1H); 8,32 (м, 1H); 7,34 (ддд, 1H); 7,16 (м, 1H); 6,74 (м, 1H); 6,56 (м, 1H); 4,18 (м уш, 1H); 3,69 (м уш, 1H); 3,53 (дд, 1H); 3,43-3,24 (м, 2H); 2,22 (м, 1H); 2,08 (з, 3H); 2,03-1,75 (м, 2H); 1,67 (м, 1H).

Приклад 35

(5-метилізоксазол-4-іл)-{(S)-3-[3-(4-метил-1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон



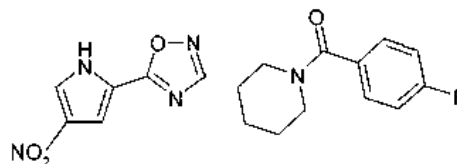
Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 28(С), починаючи з (S)-3-[3-(4-метил-1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину трифторацетату, отриманого, як описано в Прикладі 31(Е), з використанням 5-метилізоксазол-4-кабонової кислоти як обраної кислоти. Кінцеві сполуки очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, градієнт елюента: від гексан/етилацетат 100:0 до гексан/етилацетат 1:1).

Вихід: 68% (безбарвна смолиста речовина); $[\alpha]_D^{20}=+102,5$ (с=0,62, MeOH); PX-MC (RT): 2,5 хв (Спосіб N); MC (ES+) дає m/z: 342,3 (MH+).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 353 K), δ (м. ч.): 11,15 (з уш, 1H); 8,58 (м, 1H); 6,74 (м, 1H); 6,56 (м, 1H); 4,22 (м, 1H); 3,78 (дт, 1H); 3,54 (дд, 1H); 3,42-3,27 (м, 2H); 2,46 (д, 3H); 2,22 (м, 1H); 2,08 (м, 3H); 2,03-1,76 (м, 2H); 1,65 (м, 1H).

Приклад 36

(4-фторфеніл)-{(S)-3-[5-(4-нітро-1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл]-метанон



Суміш 4-нітропірол-2-кабонової кислоти (200 мг, 1,28ммоль), КДІ.НCl (370 мг, 1,92ммоль) і НО-АТ (175 мг, 1,28 ммоль) у діоксані (70 мл) перемішують при 50°C протягом 1 години, після чого додають (S)-1-(4-фторбензоїл)-N-гідроксипіперидин-3-карбоксамідин (340 мг, 1,28 ммоль), отриманий, як описано в Прикладі 27(Д), і перемішують суміш при 80°C протягом ночі, потім протягом уикенду при кімнатній температурі, а потім кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 20 годин. Розчинник видаляють. Отриманий залишок розбавляють етилацетатом і водою, розділяють фази, промивають органічний шар Na₂CO₃ (водн.), висушують над Na₂SO₄ і концентрують при зниженому

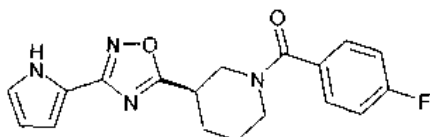
тиску. Очищення отриманого чорного продукту за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, градієнт елюента: від ДХМ/МеОН 99:1 до ДХМ/МеОН 97:3) дає тверду речовину, яку розтирають із ди-ізо-пропиловим ефіром.

Вихід: 34% (білий порошок); $[\alpha]_D^{20} = +92,8$ ($c=0,91$ МеОН); т.пл.=157-158°C; PX-МС (RT): 6,47 хв (Спосіб Q); МС (ES+) дає m/z : 386,1 (МН+).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 368 К), δ (м. ч.): 13,10 (з уш, 1H); 8,02 (д, 1H); 7,45 (дд, 2H); 7,43 (м, 1H); 7,20 (дд, 2H); 4,26 (м, 1H); 3,82 (м, 1H); 3,38 (дд, 1H); 3,23 (ддд, 1H); 3,14 (м, 1H); 2,27-2,16 (м, 1H); 1,99-1,77 (м, 2H); 1,71-1,55 (м, 1H).

Приклад 37

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



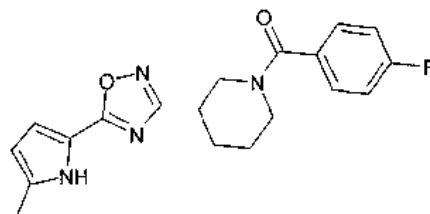
Цільову сполуку одержують відповідно до процедури експерименту, описаної в Прикладі 1, починаючи з 1H-пірол-2-карбонітрилу, з використанням (R)-N-Вос-ніпекотинової кислоти. Очищення кінцевої сполуки здійснюють за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, градієнт елюента: від гексан/етилацетат 7:3 до гексан/етилацетат 1:1). Отримане безбарвне масло розтирають із ди-ізо-пропиловим ефіром, щоб одержати (4-фторфеніл)-{(R)-3-[3-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон у виді білої твердої речовини.

Вихід: 47% (білий порошок); $[\alpha]_D^{20} = -125,7$ ($c=0,98$, МеОН); т.пл.=132-133°C; PX-МС (RT): 6,71 хв (Спосіб C); МС (ES+) дає m/z : 341,1 (МН+).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м. ч.): 11,54 (з уш, 1H); 7,46 (дд, 2H); 7,23 (дд, 2H); 6,97 (м, 1H); 6,74 (м, 1H); 6,21 (м, 1H); 4,22 (м, 1H); 3,77 (м, 1H); 3,50 (дд, 1H); 3,39-3,21 (м, 2H); 2,24 (м, 1H); 2,02-1,75 (м, 2H); 1,63 (м, 1H).

Приклад 38

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



38(A) 5-метил-1H-пірол-2-карбонова кислота

Розчин етилового ефіру 5-метил-1H-пірол-2-кабонової кислоти (400 мг, 2,61 ммоль), отриманого, як описано в Curran T.; Keaney, M.; J. Org. Chem., 61 (25), 1996, 9068-9069, і гідроксиду натрію (520 мг, 13 ммоль) у діоксані/воді/етанолі (10 мол/1 мол/2 мл) кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Видаляють розчинник й отриманий чорновий продукт розподіляють між водою й ДХМ. Додають 1 N HCl, щоб довести ве-

личину рН до 1, і розділяють фази. Органічний шар висушують над сульфатом натрію й випарюють у вакуумі, щоб одержати тверду речовину, яку використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід: кількісний; PX-МС (RT): 2,51 хв (Спосіб D); МС (ES+) дає m/z : 126,03 (МН+).

38(B) (4-фторфеніл)-{(S)-3-[5-(5-метил-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл]-метанон

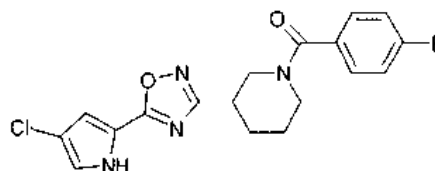
Суміш 5-метил-1H-пірол-2-кабонової кислоти (236 мг, 1,89 ммоль), (S)-1-(4-фторбензоіл)-N-гідроксипіперидин-3-карбоксамідину (500 мг, 1,89 ммоль), отриману, як описано в Прикладі 27(D), КДІ.HCl (543 мг, 2,84 ммоль) і HOAT (257 мг, 1,89 ммоль) у ДХМ (15 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, потім видаляють розчинник, отриманий залишок розчиняють у діоксані й кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 24 годин. Видаляють розчинник, отриманий залишок розбавляють етилацетатом і водою, розділяють фази, промивають органічний шар Na_2CO_3 (водн.), а потім 1 N HCl, висушують над Na_2SO_4 і концентрують при зниженому тиску. Очищення отриманого чорного продукту здійснюють за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід: 1% (чорне масло); PX-МС (RT): 7,41 хв (Спосіб C); МС (ES+) дає m/z : 355,2 (МН+).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 343 К), δ (м. ч.): 10,86 (з уш, 1H); 8,15 (дд, 2H); 7,44 (дд, 2H); 6,39 (м, 1H); 5,82 (м, 1H); 4,56 (м, 1H); 4,23 (м, 1H); 3,44-3,18 (м, 2H); 3,09 (м, 1H); 2,24 (м, 1H); 2,20 (з, 3H); 1,99-1,80 (м, 2H); 1,61 (м, 1H).

Приклад 39

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



39(A) 4-хлор-1H-пірол-2-карбонова кислота

Суміш 2,2,2-трихлор-1-(4-хлор-1H-пірол-2-іл)-етанона (14,12 ммоль), отриману, як описано в Belanger; Tetrahedron Lett.; 1979; 2505-2508, і 5 мол 10% NaOH (водн.) у ТГФ (10 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Видаляють розчинник, розподіляють отриманий чорновий продукт між водою й етилацетатом, потім додають 10% HCl, щоб довести величину рН до 5. Розділяють фази, водний шар повторно екстрагують етилацетатом, об'єднані органічні шари висушують над сульфатом магнію. Після випарювання одержують 4-хлор-1H-пірол-2-карбонову кислоту у виді твердої речовини, яку використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід: кількісний; PX-МС (RT): 3,3 хв (Спосіб D); МС (ES+) дає m/z : 145,9 й 147,9 (МН+).

39(B) трет-бутиловий ефір (S)-3-[5-(4-хлор-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-кабонової кислоти

Суміш 4-хлор-1Н-пірол-2-карбонової кислоти (769 мг, 5,28 ммоль), трет-бутилового ефіру (S)-3-(N-гідроксикарбамімідоїл)-піперидин-1-карбонової кислоти (4,8 ммоль), отриманої, як описано в Прикладі 10(С), КДІ.НCl (1,38 г, 7,2 ммоль) і HOAT (653 мг, 4,8 ммоль) у діоксані (15 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляють, отриманий залишок розбавляють етилацетатом і водою, розділяють фази, органічний шар промивають 1 М NaOH (водн.), потім висушують над Na_2SO_4 і концентрують при зниженому тиску.

Отриманий залишок розчиняють в ацетонітрилі (2 мл) у присутності невеликої кількості молекулярних сит 4А, і нагрівають при 100°C протягом 50 хв у запаяній трубці, у мікрохвильовій печі. Видаляють розчинник і пропускають отриманий чорновий продукт через невеликий шар силікагелю (елюент: петролейний ефір/етилацетат 2:1), щоб одержати трет-бутиловий ефір (S)-3-[5-(4-хлор-1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти (250 мг).

Вихід: 73% (жовте масло); PX-MC (RT): 5,42 хв (Спосіб Е); MC (ES+) дає m/z: 353,08 (MH+).

39(С) (S)-3-[5-(4-хлор-1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидину гідрохлорид

До розчину трет-бутилового ефіру (S)-3-[5-(4-хлор-1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти (0,25 г, 0,71 ммоль) у дихлорметані (10 мл) додають при 0°C 1,7 мл 4N HCl (діоксановий розчин), залишають реакційну суміш нагрітисся до кімнатної температури й перемішують протягом 3 годин. Випарюють розчинник при зниженому тиску, щоб одержати цільову сполуку, які використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід: 92%; PX-MC (RT): 3,0 хв (Спосіб D); MC (ES+) дає m/z: 253,1 (MH+).

39(D) ((S)-3-[5-(4-хлор-1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл)-(4-фторфеніл)-метанон

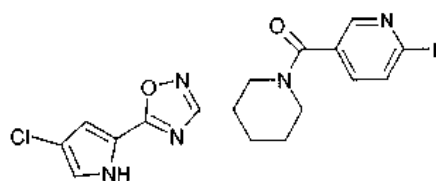
Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1(С), починаючи з (S)-3-[5-(4-хлор-1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидину гідрохлориду, отриманого, як описано в Прикладі 39(С), з використанням 4-фторбензоїлхлориду як ацилюючого агента. Кінцеву сполуку очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: петролейний ефір/етилацетат 1:2).

Вихід: 79% (біла тверда речовина); PX-MC (RT): 3,00 хв (Спосіб N); MC (ES+) дає m/z: 375,2 (MH+).

^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 353 K), δ (м. ч.): 7,46 (дд, 2H); 7,22 (дд, 2H); 7,20 (м, 1H); 6,94 (д, 1H); 4,25 (м, 1H); 3,83 (м, 1H); 3,33 (дд, 1H); 3,20 (ддд, 1H); 3,09 (м, 1H); 2,19 (м, 1H); 1,96-1,76 (м, 2H); 1,62 (м, 1H).

Приклад 40

((S)-3-[5-(4-хлор-1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл)-(6-фторпіридин-3-іл)-метанон



Цільову сполуку одержують відповідно до процедури експерименту, описаної в Прикладі 28(С), починаючи з (S)-3-[5-(4-хлор-1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидину гідрохлориду, отриманого, як описано в Прикладі 39(С), з використанням 6-фторнікотинової кислоти як обраної кислоти.

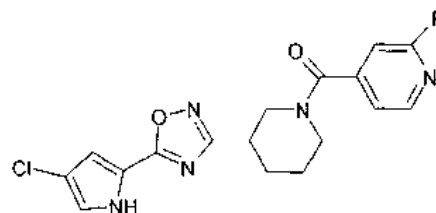
Очищення здійснюють за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: петролейний ефір/етилацетат 1:2).

Вихід: 82% (біла тверда речовина); $[\alpha]_D^{20} = +109,8$ (с=1,08, MeOH); PX-MC (RT): 2,69 хв (Спосіб N); MC (ES+) дає m/z: 376,3 (MH+).

^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 353 K), δ (м. ч.): 12,37 (з уш, 1H); 8,31 (м, 1H); 8,02 (ддд, 1H); 7,23-7,18 (м, 2H); 6,94 (д, 1H); 4,24 (м, 1H); 3,81 (м, 1H); 3,38 (дд, 1H); 3,27 (ддд, 1H); 3,14 (м, 1H); 2,20 (м, 1H); 1,98-1,76 (м, 2H); 1,66 (м, 1H).

Приклад 41

((S)-3-[5-(4-хлор-1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл)-(2-фторпіридин-4-іл)-метанон



Цільову сполуку одержують відповідно до процедури експерименту, описаної в Прикладі 28(С), починаючи з (S)-3-[5-(4-хлор-1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидину гідрохлориду, отриманого, як описано в Прикладі 39(С), з використанням 2-фторпіридин-4-карбонової кислоти як обраної кислоти.

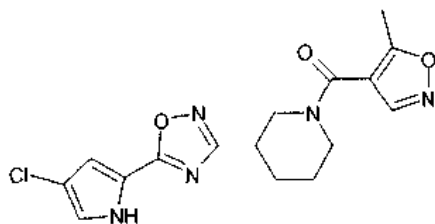
Очищення здійснюють за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: петролейний ефір/етилацетат 1:2).

Вихід: 86% (біла тверда речовина); $[\alpha]_D^{20} = +94,5$ (с=0,92, MeOH); PX-MC (RT): 2,69 хв (Спосіб N); MC (ES+) дає m/z: 376,2 (MH+).

^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 373 K), δ (м. ч.): 12,24 (з уш, 1H); 8,31 (м, 1H); 7,32 (ддд, 1H); 7,18 (д, 1H); 7,13 (м, 1H); 6,93 (д, 1H); 4,19 (м, 1H); 3,74 (м, 1H); 3,39 (дд, 1H); 3,26 (ддд, 1H); 3,15 (м, 1H); 2,20 (м, 1H); 1,98-1,76 (м, 2H); 1,67 (м, 1H).

Приклад 42

((S)-3-[5-(4-хлор-1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл)-(5-метилізоксазол-4-іл)-метанон



Цільову сполуку одержують відповідно до процедури експерименту, описаної в Прикладі 28(C), починаючи з (S)-3-[5-(4-хлор-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидину гідрохлориду, отриманого, як описано в Прикладі 39(C), з використанням 5-метилізоксазол-4-карбонової кислоти як обраної кислоти.

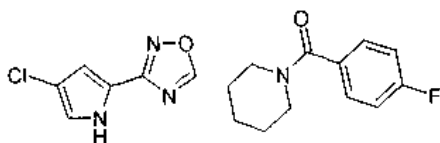
Очищення здійснюють за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: петролейний ефір/етилацетат 1:2).

Вихід: 91% (біла тверда речовина); $[\alpha]_D^{20} = +90,2$ ($c=1,05$, MeOH); PX-MC (RT): 2,63 хв (Спосіб N); MC (ES+) дає m/z : 362,2 (MH+).

^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 373 K), δ (м. ч.): 12,27 (з уш, 1H); 8,53 (м, 1H); 7,18 (д, 1H); 6,94 (д, 1H); 4,25 (м, 1H); 3,84 (м, 1H); 3,39 (дд, 1H); 3,28 (ддд, 1H); 3,10 (м, 1H); 2,47 (д, 3H); 2,20 (м, 1H); 1,98-1,79 (м, 2H); 1,64 (м, 1H).

Приклад 43

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



43(A) Амід 4-хлор-1H-пірол-2-кабонової кислоти

Розчин 2,2,2-трихлор-1-(4-хлор-1H-пірол-2-іл)-етанону (7,6 ммоль), отриманий, як описано в Belanger; Tetrahedron Lett.; 1979; 2505-2508, і конц. NH_4OH (15 мл) в ацетонітрилі (15 мл) кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 10 хв. Видаляють розчинник і розподіляють отриманий чорновий продукт між водою й етилацетатом, після чого висушують органічний шар над сульфатом натрію й випарюють при зниженому тиску. Отриманий у такий спосіб чорновий продукт очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: петролейний ефір/етилацетат 4:6).

Вихід: 100%; PX-MC (RT): 2,37 хв (Спосіб D); MC (ES+) дає m/z : 145,17 (MH+).

43(B) 4-хлор-1H-пірол-2-карбонітрил

Розчин амідів 4-хлор-1H-пірол-2-кабонової кислоти (570 мг, 3,94 ммоль) і оксихлориду фосфору (370 μl , 3,94 ммоль) у піридині (10 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, після чого реакційну суміш розбавляють етилацетатом і промивають 10% HCl (двічі). Органічний шар висушують над сульфатом натрію й випарюють при зниженому тиску, щоб одержати чорновий продукт, який очищають за допомогою високошвидкі-

сної хроматографії (силікагель, елюент: петролейний ефір/етилацетат 9:1).

Вихід: 22%; PX-MC (RT): 3,97 хв (Спосіб D); MC (ES+) дає m/z : 127,13 (MH+).

43(C) 4-хлор-N-гідрокси-1H-пірол-2-карбоксамідин

Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури експерименту, описаної в Прикладі 31(C), починаючи з 4-хлор-1H-пірол-2-карбонітрила.

Вихід: 100%; PX-MC (RT): 0,71 хв (Спосіб D); MC (ES+) дає m/z : 160,21 (MH+).

43(D) трет-бутиловий ефір (S)-3-[3-(4-хлор-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти

Суміш (S)-N-Вос-ніпекотинової кислоти (199 мг, 0,87 ммоль), 4-хлор-N-гідрокси-1H-пірол-2-карбоксамідину (0,87 ммоль), HOAT (119 мг, 0,87 ммоль) і KDI.HCl (250 мг, 1,305 ммоль) у сухому діоксані (10 мл) нагрівають при 80°C протягом 16 годин, в атмосфері азоту. Розчинник видаляють у вакуумі, отриманий залишок розподіляють між водою й етилацетатом, розділяють фази. Органічний шар висушують над сульфатом натрію, щоб одержати залишок, який очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: петролейний ефір/етилацетат 8:2).

Вихід: 20%; PX-MC (RT): 6,03 хв (Спосіб D); MC (ES+) дає m/z : 353,0 (MH+).

43(E) (S)-3-[3-(4-хлор-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлорид

До розчину трет-бутилового ефіру (S)-3-[3-(4-хлор-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти (60 мг, 0,17 ммоль) у дихлорметані (2 мл) додають при 0°C 1,0 мол 4 N HCl (діоксановий розчин), залишають реакційну суміш нагрітисся до кімнатної температури й перемішують протягом 1 години. Випарюють розчинник при зниженому тиску, щоб одержати цільову сполуку, яку використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід: кількісний; PX-MC (RT): 2,68 хв (Спосіб D); MC (ES+) дає m/z : 253,28 (MH+).

43(F) {(S)-3-[3-(4-хлор-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(4-фторфеніл)-метанон

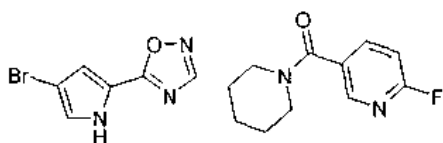
Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 1(C), починаючи з (S)-3-[3-(4-хлор-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлориду, отриманого, як описано в Прикладі 43(E), з використанням 4-фторбензоїлхлориду як ацилюючого агента. Кінцеві сполуки очищають за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід: 31% (рожева тверда речовина); $[\alpha]_D^{20} = +114,1$ ($c=0,80$, CH_3OH); PX-MC (RT): 6,01 хв (Спосіб R); MC (ES+) дає m/z : 375,1 (MH+).

^1H -ЯМР (DMSO- d_6 , 353 K), δ (м. ч.): 11,83 (з уш, 1H); 7,45 (дд, 2H); 7,22 (дд, 2H); 7,03 (дд, 1H); 6,69 (дд, 1H); 4,22 (м, 1H); 3,75 (м, 1H); 3,51 (дд, 1H); 3,41-3,19 (м, 2H); 2,24 (м, 1H); 2,04-1,75 (м, 2H); 1,64 (м, 1H).

Приклад 44

{(S)-3-[5-(4-бром-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-(6-фторпіридин-3-іл)-метанон



44(A) (S)-1-(6-фторпіридин-3-карбоніл)-N-гідроксипіперидин-3-карбоксамідин

Трет-бутиловий ефір (S)-3-ціанопіперидин-1-кабонової кислоти (2,33 м, 11,1 ммоль), отриманий, як описано в Прикладі 27(B), розчиняють у ДХМ (15 мл) і додають до нього по краплях при 0°C 9 мл HCl 4 N (діоксановий розчин). Отриману суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1,5 години. Випарюють розчинник при зниженому тиску, щоб одержати (S)-піперидин-3-карбонітрилу гідрохлорид у виді білої твердої речовини, яку використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Суміш (S)-піперидин-3-карбонітрилу гідрохлориду (11,1 ммоль), 6-фторнікотинової кислоти (1,6 г, 11,1 ммоль), НОВТ (2,24 г, 16,6 ммоль), КДІ.HCl (213 г 11,1 ммоль) і триетиламіну (3,1 мл, 22,2 ммоль) у сухому ДХМ (20 мл) витримують при перемішуванні й КТ протягом ночі, в атмосфері азоту. Реакційну суміш розбавляють ДХМ і промивають послідовно 5% Na₂CO₃ (водн.) (10 мл, двічі) і розчином солі. Органічний шар висушують над сульфатом натрію й видаляють розчинник у вакуумі, щоб одержати залишок, який очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/MeOH 98:2), щоб одержати 1,36 м (S)-1-(6-фторпіридин-3-карбоніл)-піперидин-3-карбонітрила.

Розчин (S)-1-(6-фторпіридин-3-карбоніл)-піперидин-3-карбонітрила (150 мг, 0,64 ммоль) і водного гідроксиламіну (50% у воді, 160 μ л, 2,6 ммоль) в етанолі (5 мл) кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Випарюють розчинник при зниженому тиску, щоб одержати цільову сполуку, яку використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід: кількісний; ВЕРХ (RT): 1,48 хв (Спосіб F).

44(B) 4-бром-1H-пірол-2-карбонова кислота

Розчин 1-(4-бром-1H-пірол-2-іл)-2,2,2-трихлоретанону (4,7 ммоль), отриманий, як описано в Belanger; Tetrahedron Lett.; 1979; 2505-2508, і 1 мол 10% NaOH (водн.) у ТГФ (5 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Видаляють розчинник і розподіляють отриманий чорновий продукт між водою й етилацетатом, після чого додають 10% HCl, щоб довести величину рН до 5. Розділяють фази, водний шар повторно екстрагують етилацетатом, об'єднані органічні екстракти висушують над сульфатом магнію. Після випарювання розчинника одержують 4-бром-1H-пірол-2-карбонову кислоту у виді твердої речовини, що використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід: 64%; PX-MC (RT): 2,74 хв (Спосіб B); MC (ES+) дає m/z: 191 й 193.

44 (C) {(S)-3-[5-(4-бром-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-(6-фторпіридин-3-іл)-метанон

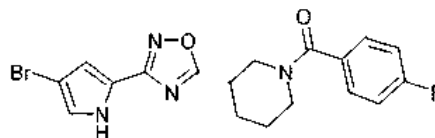
Розчин 4-бром-1H-пірол-2-кабонової кислоти (134 мг, 0,704 ммоль), (S)-1-(6-фторпіридин-3-карбоніл)-N-гідроксипіперидин-3-карбоксамідину (0,64 ммоль), КДІ (184 мг, 0,96 ммоль) і HOAT (87 мг, 0,64 ммоль) у діоксані (5 мл) перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Видаляють розчинник, отриманий чорновий продукт розбавляють ДХМ і промивають 1 N NaOH, органічний шар висушують над сульфатом натрію й випарюють при зниженому тиску, щоб одержати тверду речовину, яку очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/MeOH 9:1). Отриману після зазначеного очищення тверду речовину розчиняють в ацетонітрилі й нагрівають при 110°C протягом 6 годин, у запаяній трубці в мікрохвильовій печі, після чого проводять ще один цикл нагрівання (6 годин, 130°C, мікрохвилі). Випарюють розчинник при зниженому тиску й очищають отриманий чорновий продукт за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід: 11% (жовте масло); $[\alpha]_D^{20}$ = +95,19 (с=1,2, CH₃OH); PX-MC (RT): 2,80 хв (Спосіб N); MC (ES+) дає m/z: 420,0 (MH+).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 353 K), δ (м. ч.): 12,36 (з уш, 1H); 8,30 (м, 1H); 8,01 (ддд, 1H); 7,22 (д, 1H); 7,19 (дд, 1H); 6,99 (д, 1H); 4,23 (м, 1H); 3,80 (м 1H); 3,39 (дд, 1H); 3,27 (ддд, 1H); 3,14 (м, 1H); 2,20 (м, 1H); 1,98-1,76 (м, 2H); 1,66 (м, 1H).

Приклад 45

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



45(A) (S)-3-[3-(4-бром-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлорид

Зазначену сполуку одержують, починаючи з 1-(4-бром-1H-пірол-2-іл)-2,2,2-трихлоретанону (отриманого, як описано в Belanger; Tetrahedron Lett.; 1979; 2505-2508), відповідно до процедур експерименту, описаних в Прикладах 43(A), 43(B), 43(C), 43(D) і 43(E).

PX-MC (RT): 2 93 хв (Спосіб D); MC (ES+) дає m/z: 297,17 (MH+).

45(B) {(S)-3-[3-(4-бром-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(4-фторфеніл)-метанон

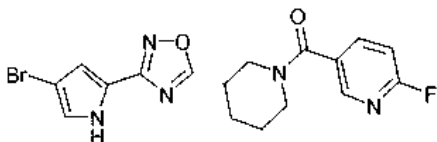
Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури описаної в Прикладі 1(C), починаючи з (S)-3-[3-(4-бром-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлориду, отриманого, як описано в Прикладі 45(A), з використанням 4-фторбензоїлхлориду як ацилюючого агента. Кінцеву сполуку очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: петролейний ефір/етилацетат 7:3), а потім за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід: 26% (біла тверда речовина); $[\alpha]_D^{20}$ = +123,3 (с=0,73, CH₃OH); PX-MC (RT): 6,08 хв (Спосіб R); MC (ES+) дає m/z: 419,1 (MH+).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 353 K), δ (м. ч.): 11,89 (з уш, 1H); 7,45 (дд, 2H); 7,22 (дд, 2H); 7,06 (д, 1H); 6,75 (д, 1H); 4,22 (м, 1H); 3,75 (м, 1H); 3,51 (дд, 1H); 3,41-3,21 (м, 2H); 2,24 (м, 1H); 2,04-1,76 (м, 2H); 1,63 (м, 1H).

Приклад 46

{(S)-3-[3-(4-бром-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(6-фторпіридин-3-іл)-метанол



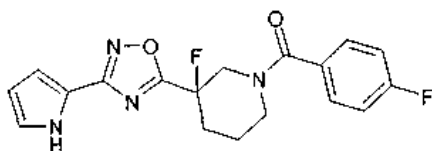
Цільову сполуку одержують відповідно до процедури експерименту, описаної в Прикладі 28(С), починаючи з (S)-3-[3-(4-бром-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлориду, отриманого, як описано в Прикладі 45(А), з використанням 6-фторнікотинової кислоти як обраної кислоти. Кінцеву сполуку очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/MeOH 99/1), а потім за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід: 30% (біла смолиста тверда речовина); РХ-МС (RT): 2,72 хв (Спосіб N); МС (ES+) дає m/z : 419,9 (MH+).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 353 K), δ (м. ч.): 11,91 (з уш, 1H); 8,30 (м, 1H); 8,01 (дд, 1H); 7,21 (дд, 1H); 7,06 (дд, 1H); 6,75 (дд, 1H); 4,23 (м, 1H); 3,76 (м, 1H); 3,55 (дд, 1H); 3,45-3,27 (м, 2H); 2,25 (м, 1H); 2,05-1,76 (м, 2H); 1,67 (м, 1H).

Приклад 47

(4-фторфеніл)-{3-фтор-3-[3-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанол



47(А) Етиловий ефір 1-(4-фторбензоіл)-піперидин-3-кабонової кислоти

До охолодженого розчину етилового ефіру ніпекотинової кислоти (0,5 мл, 3,21 ммоль) у сухому ДХМ (10 мл) повільно додають 4-фторбензоїлхлорид (380 мл, 3,21 ммоль), а потім триетиламін (496 $\mu\text{л}$, 3,54 ммоль). Після перемішування протягом 2 годин при кімнатній температурі, видаляють розчинник й обробляють отриманий залишок водою й етилацетатом. Розділяють фази, органічний шар промивають 1 N NaOH (двічі), 1 N HCl (двічі), а потім розчином солі. Органічний шар висушують над сульфатом натрію й випарюють при зниженому тиску, щоб одержати 881 мг масла, яке використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід: 98% (масло); РХ-МС (RT): 4,57 хв (Спосіб D); МС (ES+) дає m/z : 280,3 (MH+).

47(В) Етиловий ефір 3-фтор-1-(4-фторбензоіл)-піперидин-3-кабонової кислоти

До розчину етилового ефіру 1-(4-фторбензоіл)-піперидин-3-кабонової кислоти (881 мг, 3,16 ммоль) у сухому ТГФ (20 мл), охолодженому до -78°C , повільно додають LHMDs (гексаметилдисилазид літію) (1 N розчин у ТГФ, 3,5 мл, 3,48 ммоль), в атмосфері азоту. Розчин перемішують при -78°C протягом 1 години, після чого повільно додають розчин N-фтордобензолсульфоніміду (997 мг, 3,16 ммоль) у сухому ТГФ (10 мл). Після перемішування протягом 3 годин при -78°C залишають реакційну суміш нагрітися до кімнатної температури й перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Повільно додають по краплях при 0°C 1 N HCl. Видаляють розчинник й обробляють отриманий залишок 1 N HCl й етилацетатом. Розділяють фази, промивають органічний шар 1 N HCl (3 рази) і розчином солі, після чого висушують органічний шар над сульфатом натрію й випарюють у вакуумі, щоб одержати чорновий продукт у виді масла. Отримане масло використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід: кількісний (масло); РХ-МС (RT): 4,59 хв (Спосіб D); МС (ES+) дає m/z : 298,2 (MH+).

47(С) 3-фтор-1-(4-фторбензоіл)-піперидин-3-карбонова кислота

Розчин етилового ефіру 3-фтор-1-(4-фторбензоіл)-піперидин-3-кабонової кислоти (3,16 ммоль) і NaOH (126 мг, 3,16 ммоль) у воді (10 мл) і етанолі (10 мл) кип'яють зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Видаляють розчинник водний шар, що залишився, розбавляють водою, двічі промивають ДХМ, після чого підкисляють 6 N HCl, щоб довести величину pH до 1. Водний шар екстрагують ДХМ. Органічні екстракти промивають водою, висушують над сульфатом натрію й випарюють при зниженому тиску, щоб одержати 1,3 г жовтої твердої речовини.

Вихід: кількісний; РХ-МС (RT): 3,34 хв (Спосіб D); МС (ES+) дає m/z : 270,26 (MH+).

47(Д) (4-фторфеніл)-{3-фтор-3-[3-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанол

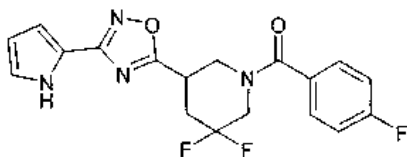
Розчин 3-фтор-1-(4-фторбензоіл)-піперидин-3-кабонової кислоти (450 мг, 1,67 ммоль), N-гідрокси-1H-пірол-2-карбоксамідину (209 мг, 1,67 ммоль), отриманої, як описано в Прикладі 1(А), НОВТ (225 мг, 1,67 ммоль), КДІ.HCl (480 мг, 2,5 ммоль) і триетиламіну (470 $\mu\text{л}$, 3,34 ммоль) у діоксані (25 мл) перемішують при КТ протягом 2 годин, а потім кип'яють зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Видаляють розчинник, отриманий чорновий залишок очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/етилацетат 20/1), щоб одержати 135 мг (4-фторфеніл)-{3-фтор-3-[3-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанона.

Вихід: 23% (біла тверда речовина); т.пл.=114,8-118 $^\circ\text{C}$, РХ-МС (RT): 2,82 хв (Спосіб N); МС (ES+) дає m/z : 359,1 (MH+).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 353 K), δ (м. ч.): 11,60 (з уш, 1H); 7,46 (дд, 2H); 7,25 (дд, 2H); 7,01 (ддд, 1H); 6,79 (ддд, 1H); 6,24 (ддд, 1H); 4,42 (м, 1H); 4,02 - 3,78 (м, 2H); 3,27 (м, 1H); 2,47-2,24 (м, 2H); 1,96-1,74 (м, 2H).

Приклад 48

{3,3-дифтор-5-[3-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(4-фторфеніл)-метанон



48(A) Етиловий ефір 5-гідроксипіперидин-3-кабонової кислоти

Розчин 5-гідроксипіперидин-3-кабонової кислоти (900 мг, 6,2 ммоль) і H_2SO_4 (1,5 мл) в абсолютному етанолі (80 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Видаляють розчинник при зниженому тиску й використовують отриманий чорновий етиловий ефір 5-гідроксипіперидин-3-кабонової кислоти на наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід: 100%; PX-MC (RT): 0,63 хв (Спосіб D); MC (ES+) дає m/z : 174,32 (MH+).

48(B) Етиловий ефір 1-(4-фторбензоіл)-5-гідроксипіперидин-3-кабонової кислоти

Суміш етилового ефіру 5-гідроксипіперидин-3-кабонової кислоти (1,08 г, 6,2 ммоль), 4-фторбензойної кислоти (870 мг, 6,2 ммоль), HOAT (850 мг, 6,2 ммоль), КДІ.НCl (1,78 г, 9,3 ммоль) і триетиламіну (8,7 мл, 62 ммоль) у сухому ДХМ (70 мл) витримують при перемішуванні при кімнатній температурі протягом 3 днів, в атмосфері азоту. Органічний шар промивають 2 N HCl (1×40 мл), 5% Na_2CO_3 (водн.) (1×40 мл), розчином солі (1×40 мл), а потім висушують над Na_2SO_4 . Видаляють розчинник у вакуумі, щоб одержати етиловий ефір 1-(4-фторбензоіл)-5-гідроксипіперидин-3-кабонової кислоти, який використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід: 100%; PX-MC (RT): 2,69 хв (Спосіб B); MC (ES+) дає m/z : 296,24 (MH+).

48(C) Етиловий ефір 1-(4-фторбензоіл)-5-оксопіперидин-3-кабонової кислоти

Розчин ДМСО (120 $\mu\text{л}$, 1,65 ммоль) у сухому ДХМ (15 мл) охолоджують до -78°C в атмосфері азоту. Додають оксалилхлорид (140 $\mu\text{л}$, 1,5 ммоль) і перемішують реакційну суміш при -78°C протягом 15 хв, після чого додають етиловий ефір 1-(4-фторбензоіл)-5-гідроксипіперидин-3-кабонової кислоти (300 мг, 1,02 ммоль). Отриману суміш перемішують при -78°C протягом 3 г, а потім додають триетиламін (425 $\mu\text{л}$, 3,05 ммоль). Продовжують перемішування при -78°C протягом 30 хв, після чого залишають реакційну суміш нагрітиса до кімнатної температури. Додають ДХМ (30 мл) і промивають отриманий розчин 5% розчином лимонної кислоти (2×40 мл), після чого видаляють розчинник при зниженому тиску й отриманий чорновий етиловий ефір 1-(4-фторбензоіл)-5-оксопіперидин-3-кабонової кислоти використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід: 63%; PX-MC (RT): 2,72 хв (Спосіб B); MC (ES+) дає m/z : 294,24 (MH+).

48(D) Етиловий ефір 5,5-дифтор-1-(4-фторбензоіл)-піперидин-3-кабонової кислоти

Розчин етилового ефіру 1-(4-фторбензоіл)-5-оксопіперидин-3-кабонової кислоти (189 мг, 0,64 ммоль) у сухому ДХМ (15 мл) охолоджують до -78°C в атмосфері азоту. Додають DAST (диетиламіносери трифторид) (700 $\mu\text{л}$, 5,2 ммоль), залишають реакційну суміш нагрітиса до кімнатної температури, після чого продовжують перемішування протягом ночі. Додають ДХМ (30 мл) і промивають отриманий розчин 5% NaHCO_3 (водн.) (2×40 мл). Органічний шар висушують над Na_2SO_4 , потім видаляють розчинник при зниженому тиску й отриманий чорновий етиловий ефір 5,5-дифтор-1-(4-фторбензоіл)-піперидин-3-кабонової кислоти використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід: 96%; PX-MC (RT): 3,29 хв (Спосіб B); MC (ES+) дає m/z : 316,22 (MH+).

48(E) 5,5-дифтор-1-(4-фторбензоіл)-піперидин-3-кабонова кислота

Розчин етилового ефіру 5,5-дифтор-1-(4-фторбензоіл)-піперидин-3-кабонової кислоти (194 мг, 0,61 ммоль) і NaOH (50 мг, 1,22 ммоль) у діоксані/ H_2O 10/1 (33 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин, після чого видаляють розчинник при зниженому тиску. Отриманий чорновий залишок розчиняють в H_2O і додають 5% HCl, щоб довести величину pH до 2. Водну фазу екстрагують AcOEt (3×10 мл), потім об'єднані органічні екстракти висушують над Na_2SO_4 і видаляють розчинник при зниженому тиску. Отриману чорнову 5,5-дифтор-1-(4-фторбензоіл)-піперидин-3-кабонову кислоту використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід: 95%; PX-MC (RT): 2,81 хв (Спосіб B); MC (ES+) дає m/z : 288,18 (MH+).

48(F) {3,3-дифтор-5-[3-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(4-фторфеніл)-метанон

Розчин 1H-пірол-2-карбонітрилу (4,6 мл, 54,3 ммоль) і гідроксиламіну (50% у воді, 13,3 мл, 217,2 ммоль) в етанолі (150 мл) кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 4 годин, потім видаляють розчинник при зниженому тиску, щоб одержати N-гідрокси-1H-пірол-2-карбоксамідин. Суміш 5,5-дифтор-1-(4-фторбензоіл)-піперидин-3-кабонової кислоти (167 мг, 0,58 ммоль), HOAT (80 мг, 0,58 ммоль) і КДІ.НCl (165 мг, 0,87 ммоль) у діоксані (60 мл) перемішують при 50°C протягом 2 годин, потім додають N-гідрокси-1H-пірол-2-карбоксамідин (80 мг, 0,58 ммоль) і перемішують реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 3 днів, а потім при 80°C протягом ночі.

Видаляють розчинник при зниженому тиску, після чого чорновий продукт розподіляють між AcOEt й H_2O . Розділяють два шари й промивають органічний шар 5% Na_2CO_3 (водн.) (2×10 мл), розчином солі (1×10 мл), а потім висушують над Na_2SO_4 . Видаляють розчинник при зниженому тиску після чого чорновий продукт очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: гексан/етилацетат 70:30) і за допомогою препаративної ВЕРХ.

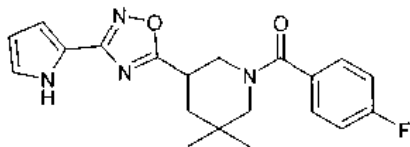
Вихід: 14% (білий порошок); PX-MC (RT): 2,9 хв (Спосіб N); MC (ES+) дає m/z : 377,0 (MH+).

$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6 , 353 K), δ (м. ч.): 11,48 (з уш, 1H); 7,54 (дд, 2H); 7,28 (дд, 2H); 6,96 (ддд, 1H);

6,75 (ддд, 1H); 6,22 (ддд, 1H); 4,40 (м, 1H); 4,15 (м, 1H); 3,77-3,50 (м, 3H); 2,80-2,56 (м, 2H).

Приклад 49

{3,3-диметил-5-[3-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(4-фторфеніл)-метанол



49 (A) трет-бутиловий ефір 3,3-диметил-4-оксопіперидин-1-карбонової кислоти

Розчин трет-бутилового ефіру 4-оксопіперидин-1-карбонової кислоти (500 мг, 4,2 ммоль) у сухому ТГФ (10 мл) охолоджують до 10°C в атмосфері азоту. Додають Na (403 мг, 9,2 ммоль) і CH₃I (664 μл, 10,5 ммоль) і перемішують суміш при 10°C протягом 30 хв. Видаляють розчинник при зниженому тиску й розподіляють чорновий продукт між диетиловим ефіром і розчином солі. Два шари розділяють і висушують органічний шар над Na₂SO₄. Видаляють розчинник при зниженому тиску й чорновий трет-бутиловий ефір 3,3-диметил-4-оксопіперидин-1-карбонової кислоти використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід: 73%; ¹H-ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) 1,05 (з, 6H); 1,45 (з, 9H); 2,50 (т, 2H); 3,40 (з, 2H); 3,75 (т, 2H).

49(B) 5,5-диметил-4-оксопіперидин-1,3-дикабонової кислоти 1-трет-бутиловий ефір 3-метиловий ефір

Розчин трет-бутилового ефіру 3,3-диметил-4-оксопіперидин-1-кабонової кислоти (1,8 м, 7 9 ммоль) у сухому ТГФ (30 мл) охолоджують до -78°C в атмосфері азоту. Додають LHMDs (1 M у ТГФ, 9,5 мл, 9,5 ммоль), продовжують перемішувати при -78°C протягом 1 години, після чого повільно додають CNCO₂Me (752 μл, 9,5 ммоль). Отриману суміш перемішують при -78°C протягом 10 хв, після чого додають H₂O (30 мл). Залишають реакційну суміш нагрітись до кімнатної температури. Видаляють ТГФ при зниженому тиску, після чого екстрагують водну фазу етилацетатом (3×30 мл). Об'єднані органічні шари висушують над Na₂SO₄, потім видаляють розчинник при зниженому тиску й отриманий чорновий 5,5-диметил-4-оксопіперидин-1,3-дикабонової кислоти 1-трет-бутиловий ефір 3-метиловий ефір використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід: 100%; PX-MC (RT): 6,39 хв (Спосіб D); MC (ES+) дає m/z: 286,2 (MH+).

49(C) Метиловий ефір 1-(4-фторбензоіл)-5,5-диметил-4-оксопіперидин-3-кабонової кислоти

Розчин 5,5-диметил-4-оксопіперидин-1,3-дикабонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру 3-метилового ефіру (200 мг, 0,70 ммоль) у ДХМ (5 мл) охолоджують до 0°C. Додають HCl (4 M у 5 діоксані 1,5 мл, 6 ммоль) і перемішують отриману суміш при кімнатній температурі протягом 1 години. Видаляють розчинник при зниженому тиску й

отриманий чорновий продукт розчиняють у ДХМ (5 мл). Додають триетиламін (293 μл, 2,1 ммоль) і 4-фторбензоілхлорид (99 μл, 0,84 ммоль) і перемішують отриману суміш при кімнатній температурі протягом 2 годин. Органічний шар промивають 1 M HCl (2×5 мл), NaHCO₃ (2×5 мл), і висушують над Na₂SO₄. Видаляють розчинник 10 при зниженому тиску й отриманий чорновий продукт очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: гексан/етилацетат 10:1), щоб одержати метиловий ефір 1-(4-фторбензоіл)-5,5-диметил-4-оксопіперидин-3-кабонової кислоти.

Вихід: 21%; PX-MC (RT): 5,28 хв (Спосіб D); MC (ES+) дає m/z: 308,16 (MH+).

49(D) Метиловий ефір 1-(4-фторбензоіл)-4-гідрокси-5,5-диметилпіперидин-3-кабонової кислоти

До розчину метилового ефіру 1-(4-фторбензоіл)-5,5-диметил-4-оксопіперидин-3-кабонової кислоти (80 мг, 0,26 ммоль) в MeOH (1 мл) додають NaBH₄ (10 мг, 0,26 ммоль). Перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 15 хв, після чого додають ацетон (5 мл). Видаляють розчинник при зниженому тиску, отриманий чорновий продукт розчиняють в етилацетаті й промивають 1 M HCl (2×5 мл). Чорновий метиловий ефір 1-(4-фторбензоіл)-4-гідрокси-5,5-диметилпіперидин-3-кабонової кислоти використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід: 100%; PX-MC (RT): 3,73 хв (Спосіб D); MC (ES+) дає m/z: 310,29 (MH+).

49(E) Метиловий ефір 1-(4-фторбензоіл)-5,5-диметил-1,2,5,6-тетрагідропіридин-3-кабонової кислоти

Розчин метилового ефіру 1-(4-фторбензоіл)-4-гідрокси-5,5-диметилпіперидин-3-кабонової кислоти (280 мг, 0,91 ммоль) у ДХМ (10 мл) охолоджують до 0°C, після чого додають триетиламін (380 мл, 2,73 ммоль) і MsCl (106 μл, 1,37 ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин, отриманий розчин промивають H₂O (2×10 мл) і висушують над Na₂SO₄. Видаляють розчинник при зниженому тиску й розчиняють отриманий чорновий продукт у толуолі (5 мл). Додають DBU (272 μл, 1,82 ммоль) і нагрівають отриману суміш при 80°C протягом 30 хв. Розчин розбавляють ДХМ і промивають 1 M HCl (2×15 мл) Органічний шар висушують над Na₂SO₄ і видаляють розчинник при зниженому тиску. Отриманий чорновий продукт очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/метанол 100:1), щоб одержати метиловий ефір 1-(4-фторбензоіл)-5,5-диметил-1,2,5,6-тетрагідропіридин-3-кабонової кислоти.

Вихід: 48%; PX-MC (RT): 4,86 хв (Спосіб D); MC (ES+) дає m/z: 292,24 (MH+).

49(F) Метиловий ефір 1-(4-фторбензоіл)-5,5-диметилпіперидин-3-кабонової кислоти

До суспензії 10% Pd/C (20 мг) в EtOH (10 мл) додають метиловий ефір 1-(4-фторбензоіл)-5,5-диметил-1,2,5,6-тетрагідропіридин-3-кабонової кислоти (125 мг, 0,43 ммоль). Суміш обробляють воднем (40 фунтів на кв. дюйм, кімнатна температура) протягом ночі. Отриману суміш фільтрують

через целитову пластину, видаляють розчинник при зниженому тиску й очищають отриманий чорновий продукт за допомогою високошвидкісної хроматографії (силикагель, елюент: гексан/етилацетат 80:20), щоб одержати метиловий ефір 1-(4-фторбензоіл)-5,5-диметилпіперидин-3-кабонової кислоти.

Вихід: 37%; PX-MC (RT): 4,88 хв (Спосіб D); MC (ES+) дає m/z: 294,25 (MH+).

49(G) 1-(4-фторбензоіл)-5,5-диметилпіперидин-3-карбоксилат літію

До розчину метилового ефіру 1-(4-фторбензоіл)-5,5-диметилпіперидин-3-кабонової кислоти (43 мг, 0,15 ммоль) у ТГФ/MeOH 1:1 (5 мл) додають LiOH (4 мг, 0,15 ммоль) і H₂O (100 μl). Отриману суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі, після чого видаляють розчинник при зниженому тиску й отриманий чорновий 1-(4-фторбензоіл)-5,5-диметилпіперидин-3-карбоксилат літію використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід: 100%; PX-MC (RT): 4,02 хв (Спосіб D); MC (ES+) дає m/z: 280,26 (MH+).

49(H) {3,3-диметил-5-[3-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(4-фторфеніл)-метанол

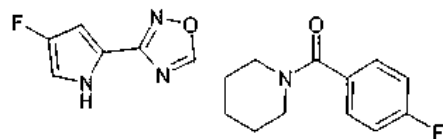
Суміш 1-(4-фторбензоіл)-5,5-диметилпіперидин-3-карбоксилата літію (42 мг, 0,15 ммоль), HOAT (20 мг, 0,15 ммоль) і КДІ.HCl (43 мг, 0,23 ммоль) у діоксані (2 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 10 хв. Потім додають N-гідрокси-1H-пірол-2-карбоксамідин (19 мг, 0,15 ммоль, отриманий, як описано в Прикладі 1(A)) і триетиламін (41 μl, 0,30 ммоль). Отриману суміш перемішують протягом 3 днів при кімнатній температурі, а потім протягом 4 годин при 80°C. Видаляють розчинник при зниженому тиску, після чого розчиняють отриманий чорновий продукт у ДХМ і промивають 5% Na₂CO₃ (водн.) (2×5 мл). Органічний шар висушують над Na₂SO₄, видаляють розчинник при зниженому тиску й очищають отриманий чорновий продукт за допомогою високошвидкісної хроматографії (силикагель, елюент: ДХМ/метанол 98:2).

Вихід: 60% (біла тверда речовина); PX-MC (RT): 3,09 хв (Спосіб N); MC (ES+) дає m/z: 369,2 (MH+).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 353 K), δ (м. ч.): 11,42 (з уш, 1H); 7,50 (дд, 2H); 7,25 (дд, 2H); 6,96 (дд, 1H); 6,73 (дд, 1H); 6,21 (дд, 1H); 4,47 (м, 1H); 3,71 (м, 1H); 3,46 (м, 1H); 3,21-3,04 (м, 2H); 2,00 (м, 1H), 1,74 (дд, 1H); 0,99 (з, 3H); 0,96 (з, 3H).

Приклад 50

(4-фторфеніл)-{(S)-3-[3-(4-фтор-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанол



50(A) метиловий ефір (S)-4-оксо-N-Вос-піролідін-2-кабонової кислоти

Розчин ДМСО (1,38 мл, 19,5 ммоль) у сухому ДХМ (30 мл) охолоджують до -78°C і додають оксалилхлорид (1,65 мл, 18 ммоль). Після перемішування при -78°C в атмосфері N₂ протягом 15 хв додають метиловий ефір N-Вос-транс-4-гідроксипроліна (3,07 м, 12,5 ммоль) і перемішують отриманий розчин протягом 4 годин при -50°C у атмосфері N₂. Додають 5 триетиламін (5 мл, 36 ммоль) і залишають отриманий розчин повільно нагрітися до кімнатної температури, після чого перемішують протягом ночі. Розчин розбавляють приблизно 50 мл ДХМ, після чого промивають двічі 10% водяним розчином лимонної кислоти, потім водою й розчином солі. Отриманий розчин висушують над сульфатом натрію й видаляють розчинник, щоб одержати продукт у виді блідо-жовтого масла.

Вихід: 100%; PX-MC (RT): 3,53 хв (Спосіб A); MC (ES+) дає m/z: 244 (MH+).

50(B) Метиловий ефір (S)-4,4-дифтор-N-Вос-піролідін-2-кабонової кислоти

Розчин метилового ефіру (S)-4-оксо-N-Вос-піролідін-2-кабонової кислоти (1 г, 4,1 ммоль) у сухому ДХМ (10 мл) охолоджують до -78°C в атмосфері N₂, після чого додають трифторид диетиламіносері (1,95 мл, 16 ммоль). Отриману суміш перемішують при -78°C протягом 10 хвилин, потім залишають нагрітися до кімнатної температури й перемішують в атмосфері N₂ протягом 2 годин. Додають лід, підлучують отриманий розчин 5% NaHCO₃ (водн.) і три рази екстрагують ДХМ. Об'єднані органічні екстракти промивають розчином 5% NaHCO₃ (водн.), водою й розчином солі, висушують над сульфатом натрію й видаляють розчинник, щоб одержати бажаний продукт у виді жовтого масла.

Вихід: 99%; PX-MC (RT): 5 03 хв (Спосіб D); MC (ES+) дає m/z: 266 (MH+).

50(C) Трифторуксусна сіль метилового ефіру (S)-4,4-дифторпіролідін-2-кабонової кислоти

Метиловий ефір (S)-4,4-дифтор-N-Вос-піролідін-2-кабонової кислоти (1,08 г, 4,07 ммоль) розчиняють у ТФУК (5 мл) і перемішують в атмосфері N₂ протягом 30 хв. Видаляють розчинник у вакуумі, отриманий залишок розчиняють в MeOH, завантажують в іонообмінні колонкові SCX, промивають MeOH і ДХМ, після чого елюють 5% NH₃ в MeOH. Видаляють розчинник, щоб одержати продукт у виді світло-коричневого масла.

Вихід: 77%; PX-MC (RT): 0,63 хв (Спосіб A); MC (ES+) дає m/z: 166 (MH+).

50(D) Метиловий ефір (S)-4,4-дифтор-N-тозилпіролідін-2-кабонової кислоти

До розчину трифторуксусної солі метилового ефіру (S)-4,4-дифторпіролідін-2-кабонової кислоти (520 мг, 3,15 ммоль) у ДХМ додають тозилхлорид (667 мг, 3,5 ммоль) і триетиламін (550 μl, 4 ммоль) і перемішують отриману суміш протягом двох днів. Отриманий розчин промивають двічі 10% розчином лимонної кислоти, потім 5% розчином NaHCO₃ і розчином солі, висушують і видаляють розчинник. Отриманий залишок очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (патрон із силикагелем, градієнт елюента: від гексан/етилацетат 100:0 до гексан/етилацетат 70:30),

щоб одержати продукт у виді безбарвного масла, що твердіє при стоянні.

Вихід: 76%; PX-MC (RT): 5,2 хв (Спосіб D); MC (ES+) дає m/z: 320 (MH+).

50(E) Метилловий ефір 4-фтор-1H-пірол-2-кабонової кислоти

Натрій (830 мг, 35 ммоль) розчиняють у сухому MeOH (10 мл) в атмосфері N₂, і додають отриманий розчин до розчину метилового ефіру (S)-4,4-дифтор-N-тозилпіролідін-2-кабонової кислоти (765 мг, 2,4 ммоль) у сухому MeOH (10 мл). Отриманий розчин перемішують в атмосфері N₂ протягом 2 годин, після чого розчинник видаляють у вакуумі. Додають 10% водяний розчин лимонної кислоти (30 мл) і екстрагують отриманий розчин три рази EtOAc. Об'єднані органічні екстракти висушують над сульфатом натрію й видаляють розчинник. Отриманий залишок очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (патрон із силікагелем, градієнт елюента: від гексан/етилацетат 100:0 до гексан/етилацетат 75:25), щоб одержати продукт у виді білої твердої речовини.

Вихід: 77%; PX-MC (RT): 3,7 хв (Спосіб D); MC (ES+) дає m/z: 112 [M-OMe]⁺.

50(F) 4-фтор-1H-пірол-2-карбонова кислота

Метилловий ефір 4-фтор-1H-пірол-2-кабонової кислоти (264 мг, 1,85 ммоль) і NaOH (75 мг, 1,9 ммоль) розчиняють в 1:1 діоксані/воді (10 мл) і перемішують протягом ночі. Видаляють розчинник, додають 10% водяний розчин лимонної кислоти (20 мл) і екстрагують отриманий розчин три рази EtOAc. Об'єднані органічні екстракти промивають розчином солі, висушують над сульфатом натрію й видаляють розчинник, щоб одержати продукт у виді білої твердої речовини.

Вихід: 97% PX-MC (RT): 2,7 хв (Спосіб D); MC (ES+) дає m/z: 130 (MH+).

50(G) Амід 4-фтор-1H-пірол-2-кабонової кислоти

До розчину 4-фтор-1H-пірол-2-кабонової кислоти (230 мг, 1,78 ммоль) в MeCN (10 мл) додають карбонілдіімідазол (340 мг, 2,1 ммоль) і перемішують протягом 90 хв. Після цього додають концентрований розчин NH₄OH (2 мл) і кип'ятять отриману суміш зі зворотним холодильником протягом 90 хв. Видаляють розчинник, додають 10% водяний розчин лимонної кислоти (10 мл) і екстрагують отриманий розчин три рази EtOAc. Органічні екстракти поєднують, висушують над сульфатом натрію й видаляють розчинник, щоб одержати продукт у виді білої твердої речовини.

Вихід: 100% PX-MC (RT): 2,1 хв (Спосіб G); MC (ES+) дає m/z: 129 (MH+).

50(H) 4-фтор-1H-пірол-2-карбонітрил

Розчин амиду 4-фтор-1H-пірол-2-кабонової кислоти (210 мг, 1,7 ммоль) в оксихлориді фосфору (5 мл) нагрівають при 100°C протягом 5 хвилин, охолоджують, додають лід, підлучують конц. NH₄OH й екстрагують отриманий розчин три рази EtOAc. Органічні екстракти поєднують, висушують й видаляють розчинник, щоб одержати продукт у виді світло-коричневого масла.

Вихід: 90% PX-MC (RT): 3,5 хв (Спосіб G); MC (ES+) дає m/z: 111 (MH+).

50(I) 4-фтор-N-гідрокси-1H-пірол-2-карбоксамідин

50% розчин гідроксиламіну у воді (1,2 мл, 20 ммоль) додають до розчину 4-фтор-1H-пірол-2-карбонітрилу (176 мг, 1,6 ммоль) в етанолі (3 мл), і кип'ятять отриману суміш зі зворотним холодильником протягом 1 години. Видаляють розчинник у вакуумі, і очищають отриманий залишок за допомогою високошвидкісної хроматографії (патрон із силікагелем, градієнт елюента: від гексан/етилацетат 100:0 до гексан/етилацетат 0:100), щоб одержати продукт у виді білої твердої речовини.

Вихід: 95% PX-MC (RT): 1,4 хв (Спосіб G); MC (ES+) дає m/z: 144 (MH+).

50(J) трет-бутиловий ефір (S)-3-[3-(4-фтор-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти

Суміш (S)-N-Вос-ніпекотинової кислоти (229 мг, 1 ммоль), HOAT (163 мг, 1,2 ммоль) і КДІ.HCl (230 мг, 1,2 ммоль) у сухому ДХМ (10 мл) перемішують в атмосфері N₂ протягом 10 хвилин, після чого додають 4-фтор-N-гідрокси-1H-пірол-2-карбоксамідин (131 мг, 0,92 ммоль) і перемішують отриманий розчин протягом ночі. Розчин промивають водою, 10% розчином лимонної кислоти й 5% розчином NaHCO₃, висушують над сульфатом натрію й видаляють розчинник, щоб одержати залишок, який очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (патрон із силікагелем, градієнт елюента: від гексан/етилацетат 100:0 до гексан/етилацетат 80:20). Отриману в такий спосіб тверду речовину розчиняють у ацетонітрилі (2 мл) і нагрівають у запаяній трубці при 75°C протягом 90 хв у мікрохвильовому реакторі. Видаляють розчинник й очищають отриманий чорновий продукт за допомогою високошвидкісної хроматографії (патрон із силікагелем, градієнт елюента: від гексан/етилацетат 100:0 до гексан/етилацетат 80:20), щоб одержати продукт у виді білої твердої речовини.

Вихід: 64%; PX-MC (RT): 5,8 хв (Спосіб D); MC (ES+) дає m/z: 337 (MH+).

50(K) Трифторуксусна сіль (S)-3-[3-(4-фтор-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину

Трет-бутиловий ефір (S)-3-[3-(4-фтор-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти (200 мг, 0,59 ммоль) розчиняють у ДХМ (5 мл) і додають трифторуксусну кислоту (2 мл). Отриманий розчин перемішують протягом 30 хв, після чого видаляють розчинник і висушують залишок у високому вакуумі.

Вихід: 100%; PX-MC (RT): 2,6 хв (Спосіб D); MC (ES+) дає m/z: 237 (MH+).

50(L) (4-фторфеніл)-{(S)-3-[3-(4-фтор-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон

Трифторуксусну сіль (S)-3-[3-(4-фтор-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину (104 мг, 0,3 ммоль) розчиняють у ДХМ (5 мл) і додають 4-фторбензоїлхлорид (49 μл, 0,4 ммоль), а потім триетиламін (125 μл, 0,9 ммоль). Отриманий розчин перемішують протягом 1 години, потім промивають 0,1 M розчином HCl, 0,1 M розчином NaOH, і видаляють розчинник. Отриманий залишок очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії.

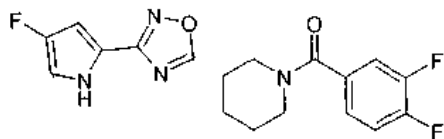
рафії (патрон із силікагелем, градієнт елюента: від гексан/етилацетат 100:0 до гексан/етилацетат 30:70), щоб одержати продукт у виді білої твердої речовини.

Вихід: 68%; $[\alpha]_D^{20} = +116,6$ ($c=0,5$, MeOH); т.пл.=146,5-147,2°C; PX-MC (RT): 2,84 хв (Спосіб N); MC (ES+) дає m/z : 359,1 (MH+).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 353 K), δ (м. ч.): 11,38 (з уш, 1H); 7,46 (дд, 2H); 7,42 (дд, 2H); 6,83 (м, 1H); 6,53 (м, 1H); 4,22 (дд, 1H); 3,76 (дт, 1H); 3,50 (дд, 1H); 3,40-3,21 (м, 2H); 2,24 (м, 1H); 2,03-1,76 (м, 2H); 1,64 (м, 1H).

Приклад 51

(3,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[3-(4-фтор-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон



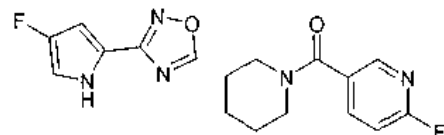
Трифторуксуну сіль (S)-3-[3-(4-фтор-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину (104 мг, 0,3 ммоль) (отриману як описано в Прикладі 50(K)) розчиняють у ДХМ (5 мл) і додають 3,4-дифторбензоїлхлорид (50 μ л, 0,4 ммоль), а потім триетиламін (125 μ л, 0,9 ммоль). Отриманий розчин перемішують протягом 1 години, потім промивають 0,1 М розчином HCl, 0,1 М розчином NaOH, і видаляють розчинник. Отриманий залишок очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (патрон із силікагелем градієнт елюента: від гексан/етилацетат 100:0 до гексан/етилацетат 30:70), щоб одержати продукт у виді білої твердої речовини.

Вихід: 63%; $[\alpha]_D^{20} = +111,2$ ($c=0,5$, MeOH); т.пл.=147,5-148,2°C; PX-MC (RT): 2,91 хв (Спосіб N); MC (ES+) дає m/z : 377,0 (MH+).

¹H-ЯМР DMCO-d₆, 353 K), δ (м. ч.): 11,39 (з уш, 1H); 7,50-7,39 (м, 2H); 7,25 (м, 1H); 6,84 (м, 1H); 6,53 (м, 1H); 4,20 (дд, 1H); 3,74 (дт, 1H); 3,51 (дд, 1H); 3,42-3,23 (м, 2H); 2,23 (м, 1H); 2,02-1,75 (м, 2H); 1,65 (м, 1H).

Приклад 52

(6-фторпіридин-3-іл)-{(S)-3-[3-(4-фтор-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон



52(A)

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

Трет-бутиловий ефір (S)-3-[3-(4-фтор-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти (120 мг, 0,36 ммоль) (отриманий, як описано в Прикладі 50(J)) розчиняють у ДХМ (1 мл) і додають 4 М розчин HCl у діоксані (2 мл). Отриманий розчин перемішують протягом 30 хв при кімнатній температурі, потім видаляють

розчинник і висушують залишок у високому вакуумі.

Вихід: 100%; PX-MC (RT): 2,6 хв (Спосіб D); MC (ES+) дає m/z : 237 (MH+).

52(B) (6-фторпіридин-3-іл)-{(S)-3-[3-(4-фтор-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон

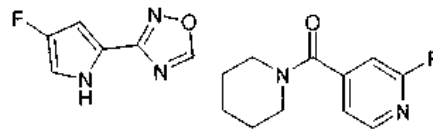
Суміш 6-фторнікотинової кислоти (56 мг, 0,4 ммоль), HOAT (68 мг, 0,5 ммоль) і KDI.HCl (96 мг, 0,5 ммоль) у сухому ДХМ (10 мл) перемішують в атмосфері N₂ протягом 10 хвилин при кімнатній температурі, потім додають (S)-3-[3-(4-фтор-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлорид (98 мг, 0,36 ммоль) і триетиламін (83 μ л, 0,6 ммоль), і перемішують отриманий розчин протягом 1 години при кімнатній температурі. Отриманий розчин промивають водою й 0,2 М розчином NaOH, висушують і видаляють розчинник, щоб одержати залишок, який очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (патрон із силікагелем, градієнт елюента: від гексан/етилацетат 100:0 до гексан/етилацетат 30:70) щоб одержати продукт у виді безбарвної смоли.

Вихід: 77%; $[\alpha]_D^{20} = +72$ ($c=0,3$, MeOH); PX-MC (RT): 3,27 хв (Спосіб P); MC (ES+) дає m/z : 360,1 (MH+).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 353 K δ (м. ч.): 11,45 (з уш, 1H); 8,31 (м, 1H); 8,02 (ддд, 1H); 7,22 (дд, 1H); 6,85 (дд, 1H); 6,54 (д, 1H); 4,23 (м, 1H); 3,77 (м, 1H); 3,55 (дд, 1H); 3,46-3,26 (м, 2H); 2,23 (м, 1H); 2,04-1,75 (м, 2H); 1,67 (м, 1H).

Приклад 53

(2-фторпіридин-4-іл)-{(S)-3-[3-(4-фтор-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл]-метанон



Суміш 2-фторізонікотинової кислоти (42 мг, 0,3 ммоль), HOAT (41 мг, 0,3 ммоль) і KDI.HCl (58 мг, 0,3 ммоль) у сухому ДХМ (10 мл) перемішують в атмосфері N₂ протягом 10 хвилин при кімнатній температурі, потім додають (S)-3-[3-(4-фтор-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлорид (63 мг, 0,23 ммоль) (отриманий, як описано в Прикладі 52(A)) і триетиламін (83 μ л, 0,6 ммоль), і перемішують розчин протягом ночі при кімнатній температурі. Отриманий розчин промивають водою й 0,2 М розчином NaOH, висушують і видаляють розчинник, щоб одержати залишок, що очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (патрон із силікагелем, градієнт елюента: від гексан/етилацетат 100:0 до гексан/етилацетат 0:100), щоб одержати продукт у виді безбарвної смоли.

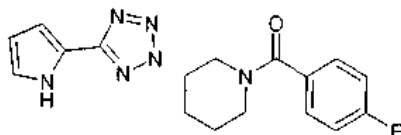
Вихід: 73%; $[\alpha]_D^{20} = +110$ ($c=0,7$, MeOH); PX-MC (RT): 2,50 хв (Спосіб N); MC (ES+) дає m/z : 360,3 (MH+).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 353 K), δ (м. ч.): 11,44 (з уш, 1H); 8,32 (д, 1H); 7,33 (ддд, 1H); 7,15 (м, 1H); 6,86 (дд, 1H); 6,54 (д, 1H); 4,18 (м, 1H); 3,71 (м,

1H); 3,53 (дд, 1H); 3,45-3,22 (м, 2H); 2,22 (м, 1H); 2,04-1,75 (м, 2H); 1,67 (м, 1H).

Приклад 54

(4-фторфеніл)-{(S)-3-[5-(1H-пірол-2-іл)-тетразол-2-іл]-піперидин-1-іл}-метанон



54(A) (4-фторфеніл)-{(R)-3-гідроксипіперидин-1-іл}-метанон

Суміш (R)-3-гідроксипіперидину гідрохлориду (0,2 м, 1,45 ммоль), 4-фторбензойної кислоти (0,204 г, 1,45 ммоль), КДІ.НCl (0,42 г, 2,18 ммоль), НОВТ (0,196 г, 1,45 ммоль) і триетиламіну (320 μ л, 4,36 ммоль) у дихлорметані (10 мл) перемішують в атмосфері азоту протягом ночі при кімнатній температурі. Розбавляють реакційну суміш дихлорметаном (20 мл) і промивають послідовно 0,1 N HCl (2 рази), 0,1 N NaOH (2 рази) і розчином солі. Органічний шар висушують над сульфатом натрію й випарюють при зниженому тиску, щоб одержати блідо-жовте масло (275 мг), яке використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід: 85%; $[\alpha]_D^{20} = -8,7$ (c=0,615, CHCl₃); PX-MC (RT): 3,1 хв (Спосіб D); MC (ES+) дає m/z: 224,0 (MH+).

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (м. ч.): 7,43 (дд, 2H); 7,08 (дд, 2H); 4,00-3,14 (м уш, 5H); 2,27 (з уш, 1H); 1,98-1,76 (м, 2H); 1,74-1,55 (м, 2H).

54(B) 5-(1H-пірол-2-іл)-2H-тетразол

2-ціанопірол (300 μ л, 3,55 ммоль), азид натрію (275 мг, 4,25 ммоль) і хлорид амонію (134 мг, 4,25 ммоль) розчиняють у ДМФА (1 мл) і нагрівають у запаяній трубці в мікрохвильовому реакторі протягом 20 хв при 120°C, потім протягом 25 хв при 160°C, а потім протягом 5 хв при 180°C. Після охолодження в трубці роблять отвір, щоб скинути тиск, що утворився в ході реакції, і додають воду. Отриманий розчин промивають EtOAc, підкисляють 1 M HCl до значення pH близько 3, після чого три рази екстрагують ДХМ. Об'єднаний органічний екстракти висушують і видаляють розчинник, щоб одержати продукт у виді білої твердої речовини.

Вихід: 57%; PX-MC (RT): 1,8 хв (Спосіб D); MC (ES+) дає m/z: 136 (MH+).

¹H-ЯМР (DMCO); δ (м. ч.): 11,92 (з уш, 1H); 7,01 (д, 1H); 6,79 (д, 1H); 6,24 (дд, 1H).

54(C) (4-фторфеніл)-{(S)-3-[5-(1H-пірол-2-іл)-тетразол-2-іл]-піперидин-1-іл}-метанон

До суміші 5-(1H-пірол-2-іл)-2H-тетразола (95 мг, 0,7 ммоль), (4-фторфеніл)-{(R)-3-гідроксипіперидин-1-іл}-метанона (100 мг, 0,36 ммоль) і трифенілфосфіні на твердому носії (PS-PPh₃, ex Argonaut Technologies, навантаження 2,4 ммоль/г, 420 мг, 1 ммоль) у дихлорметані (4 мл) додають по краплях діізопропілазодикарбоксилат (DIAD, 141 μ л, 0,72 ммоль), при перемішуванні й температурі 0°C. Отриману суміш нагрівають у запаяній трубці в мікрохвильовому реакторі при 100°C протягом 30 хв. Відфільтровують смолу й промивають ДХМ й MeOH. Об'єднані розчини кон-

центрують у вакуумі, отриманий залишок очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (патрон із силікагелем, градієнт елюента: від ДХМ/MeOH 100:0 до ДХМ/MeOH 98:2). Отриману в такий спосіб чорнову речовину розчиняють у толуолі й пропускають через патрон із силікагелем (Isolute Flash II 2 г, елюють гексаном, потім гексаном/диетиловим ефіром 75:25, потім гексаном/диетиловим ефіром 60:40, потім ДХМ/MeOH 98:2).

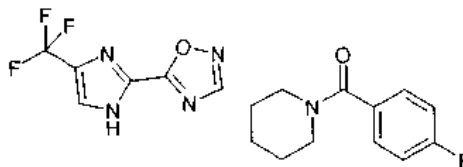
Одержують чисту цільову сполуку у виді безбарвної смоли.

Вихід: 30%; PX-MC (RT): 6,28 хв (Спосіб Q); MC (ES+) дає m/z: 341,2 (MH+).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 368 K), δ (м. ч.): 11,31 (з уш, 1H); 7,45 (дд, 2H); 7,19 (дд, 2H); 6,93 (м, 1H); 6,70 (м, 1H); 6,21 (м, 1H); 4,99 (дддд, 1H); 4,31 (дд, 1H); 3,77 (дд, 1H); 3,71 (м, 1H); 3,42 (ддд, 1H); 2,47-2,23 (м, 2H); 2,03-1,90 (м, 1H); 1,73 (м, 1H).

Приклад 55

(4-фторфеніл)-{(S)-3-[5-(4-трифторметил-1H-імідазол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанон



55(A) Етиловий ефір 4-трифторметил-1H-імідазол-2-карбонової кислоти

До розчину тригідрату ацетату натрію (1 г, 7,4 ммоль) у воді (5 мл) додають 3,3-дибром-1,1,1-трифторпропанон (1 г, 3,7 ммоль) і кип'ятять отриману суміш зі зворотним холодильником протягом 30 хв. Після охолодження додають розчин етилгліоксалу (590 μ л, 3 ммоль) і конц. розчин аміаку (500 μ л) в MeOH (2 мл), і перемішують отриману суміш протягом 24 годин при кімнатній температурі. Доводять значення pH отриманої розчину приблизно до 8 й екстрагують його три рази EtOAc. Об'єднані органічні екстракти висушують і видаляють розчинник, щоб одержати продукт у виді білої твердої речовини.

Вихід: 69%; PX-MC (RT): 3,31 хв (Спосіб A); MC (ES+) дає m/z: 209 (MH+).

55(B) Натрієва сіль 4-трифторметил-1H-імідазол-2-карбонової кислоти

Етиловий ефір 4-трифторметил-1H-імідазол-2-карбонової кислоти (245 мг, 1,18 ммоль) розчиняють в 5 M розчину NaOH (235 μ л, 1,18 ммоль) і нагрівають протягом 12 годин при 70°C. Видаляють розчинник за допомогою азеотропної перегонки з толуолом, щоб одержати продукт у виді білої твердої речовини.

Вихід: 100%; PX-MC (RT): 2,32 хв (Спосіб D); MC (ES+) дає m/z: 181 (MH+).

55(C) трет-бутиловий ефір (S)-3-[5-(4-трифторметил-1H-імідазол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти

4-трифторметил-1H-імідазол-2-карбонову кислоту (417 мг, 2,06 ммоль) і трет-бутиловий ефір (S)-3-(N-гідроксикарбамімідоіл)-піперидин-1-

карбонової кислоти (500 мг, 2,06 ммоль) (отриманий, як описано в Прикладі 10(С)), розчиняють у діоксані (5 мл). До отриманого розчину додають при перемішуванні НОАТ (561 мг, 4,12 ммоль), а потім КДІ.НСІ (593 мг 3,1 ммоль). Отриманий розчин нагрівають при 70°C протягом 9 годин охолоджують, додають воду й екстрагують три рази EtOAc. Об'єднані органічні екстракти висушують і видаляють розчинник. Отриману в такий спосіб тверду речовину розчиняють в ацетонітрилі (2 мл) і нагрівають у запаяній трубці при 80°C протягом 1 години на мікрохвильовому реакторі. Видаляють розчинник, розчиняють отриманий залишок в EtOAc і промивають двічі 5% розчином лимонної кислоти, 1 М NaOH і розчином солі, і видаляють розчинник. Отриманий залишок очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель Biotage, елююють EtOAc/гексан 10:90), щоб одержати необхідний продукт.

Вихід: 10%; PX-MC (RT): 4,18 хв (Спосіб А); MC (ES+) дає m/z: 389 (MH+).

55(D) (S)-3-[5-(4-трифторметил-1H-імідазол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидину гідрохлорид
Трет-бутиловий ефір (S)-3-[5-(4-трифторметил-1H-імідазол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-кабонової кислоти (83 мг, 0,214 ммоль) розчиняють у суміші 2:1 ДХМ/ MeOH (3 мл) і додають 4 М розчин НСІ у діоксані (1 мл) при 0°C. Отриманий розчин перемішують в атмосфері N₂ і протягом 2 годин при кімнатній температурі, після чого видаляють розчинник, щоб одержати продукт у виді білої твердої речовини.

Вихід: 100%; PX-MC (RT): 2,80 хв (Спосіб А); MC (ES+) дає m/z: 289 (MH+).

55(E) (4-фторфеніл)-{(S)-3-[5-(4-трифторметил-1H-імідазол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанон

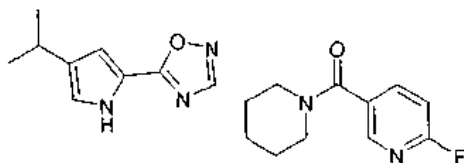
(S)-3-[5-(4-трифторметил-1H-імідазол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидину гідрохлорид (70 мг, 0,214 ммоль) суспендують у сухому ДХМ (7 мл) при 0°C і додають триетиламін (63 μл, 0,45 ммоль), а потім 4-фторбензоїлхлорид (25 μл, 0,214 ммоль). Отриману суміш перемішують в атмосфері азоту N₂ при кімнатній температурі протягом 3 годин, потім промивають водою, 5% розчином лимонної кислоти й розчином солі, висушують і видаляють розчинник. Отриманий залишок очищають за допомогою препаративної ВЕРХ, щоб одержати цільову сполуку.

Вихід: 13%; PX-MC (RT): 2,76 хв (Спосіб N); MC (ES+) дає m/z: 410,1 (MH+).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 353 K), δ (м. ч.): 7,97 (м, 1H); 7,47 (дд, 2H); 7,21 (дд, 2H); 4,28 (м, 1H); 3,83 (м, 1H); 3,38 (дд, 1H); 3,29-3,12 (м, 2H); 2,24 (м, 1H); 2,00-1,76 (м, 2H); 1,65 (м, 1H).

Приклад 56

(6-фторпіперидин-3чл)-{(S)-3-[5-(4-ізопропил-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанон



56(A) 3-метил-2-метиленмасляний альдегід
Зазначені сполуки одержують, як описано в Tetrahedron, 1996, 1231-1234.

Вихід: 37%; ¹H-ЯМР (CDCl₃) 9,54 (з, 1H), 6,23 (д, 1H); 5,94 (з, 1H); 2,81 (м, 1H); 1,09 (д, 1H).

56(B) Метилловий ефір (толуол-4-сульфоніламіно)-оцтової кислоти

До розчину (толуол-4-сульфоніламіно)-оцтової кислоти (2 г, 8,72 ммоль) у метанолі (60 мл) додають конц. H₂SO₄ (1,5 мл). Отриману суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин, після чого видаляють розчинник при зниженому тиску. Отриманий чорновий продукт розчиняють у ДХМ (20 мл) і промивають органічну фазу H₂O (1×20 мл), 5% Na₂CO₃ (водн.) (1×20 мл) і розчином солі (1×20 мл). Органічний шар висушують над Na₂SO₄ і видаляють розчинник при зниженому тиску. Отриманий чорновий метилловий ефір (толуол-4-сульфоніламіно)-оцтової кислоти використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід: 98%; PX-MC (RT): 3,47 хв (Спосіб А); MC (ES+) дає m/z: 244,03 (MH+).

56(C) Метилловий ефір 3-гідрокси-4-ізопропил-1-(толуол-4-сульфоніл)-піролідин-2-кабонової кислоти

До розчину 3-метил-2-метиленмасляного альдегіду (850 мг, 8,72 ммоль) і метилового ефіру (толуол-4-сульфоніламіно)-оцтової кислоти (2,09 г, 8,59 ммоль) у ТГФ (60 мл), додають DBU (2,90 мл, 19,18 ммоль). Отриману суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі, після чого видаляють розчинник при зниженому тиску й розчиняють отриманий чорновий продукт у диетилловому ефірі (50 мл). Органічний шар промивають 1 N HCl (1×50 мл), 5% NaHCO₃ (водн.) (1×50 мл) і H₂O (1×50 мл), потім висушують над Na₂SO₄ і видаляють розчинник при зниженому тиску. Отриманий чорновий метилловий ефір 3-гідрокси-4-ізопропил-1-(толуол-4-сульфоніл)-піролідин-2-кабонової кислоти використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід: 99%; PX-MC (RT): 3,94 хв (Спосіб А); MC (ES+) дає m/z: 341,00 (MH+).

56(D) Метилловий ефір 4-ізопропил-1-(толуол-4-сульфоніл)-4,5-дигідро-1H-пірол-2-кабонової кислоти

Розчин метилового ефіру 3-гідрокси-4-ізопропил-1-(толуол-4-сульфоніл)-піролідин-2-кабонової кислоти (2,89 г, 8,46 ммоль) у піридині (30 мл) охолоджують до 0°C. Додають по краплях POCl₃ (2 мл) протягом 5 хв і перемішують отриману суміш при кімнатній температурі протягом 3 днів. Виливають суміш у лід і розбавляють диетилловим ефіром. Розділяють два шари й промивають органічну фазу 5% HCl (2×20 мл), 5% NaHCO₃ (водн.) (2×20 мл) і розчином солі (1×20 мл).

Висушують органічний шар над Na₂SO₄ і видаляють розчинник при зниженому тиску щоб одержати чорновий метилловий ефір 4-ізопропил-1-(толуол-4-сульфоніл)-4,5-дигідро-1H-пірол-2-кабонової кислоти, що використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід: 68%; PX-MC (RT): 4,35 хв (Спосіб А); MC (ES+) дає m/z: 324,03 (MH+).

56(E) Метилловий ефір 4-ізопропил-1Н-пірол-2-кабонової кислоти

До розчину метилового ефіру 4-ізопропил-1-(толуол-4-сульфоніл)-4,5-дигідро-1Н-пірол-2-кабонової кислоти (1,86 г, 5,75 ммоль) у толуолі (100 мл) додають DBU (1,72 мл, 11,50 ммоль). Отриману суміш кип'яють зі зворотним холодильником протягом 4 годин, охолоджують до кімнатної температури й розбавляють диетиловим ефіром. Органічний шар промивають 10% HCl (2×100 мл), 5% NaHCO₃ (водн.) (2×100 мл) і розчином солі (1×100 мл), висушують над Na₂SO₄ і видаляють розчинник при зниженому тиску щоб одержати чорновий метиловий ефір 4-ізопропил-1Н-пірол-2-кабонової кислоти, що використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід: 65%; PX-MC (RT): 3,94 хв (Спосіб А); MC (ES+) дає m/z: 168 05 (MH+).

56(F) 4-ізопропил-1Н-пірол-2-кабонова кислота

Суміш метилового ефіру 4-ізопропил-1Н-пірол-2-кабонової кислоти (530 мг, 3,17 ммоль) і NaOH (400 мг, 9,51 ммоль) у діоксані/H₂O 10/1 (110 мл) кип'яють зі зворотним холодильником протягом 4 годин, а потім перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Видаляють розчинник при зниженому тиску. Отриманий чорновий залишок розчиняють в H₂O, після чого додають 5% HCl, щоб довести величину рН до 2. Водну фазу екстрагують AcOEt (3×30 мл), об'єднані органічні шари висушують над Na₂SO₄ і видаляють розчинник при зниженому тиску. Отриману 4-ізопропил-1Н-пірол-2-кабонову кислоту використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід: 97%; PX-MC (RT): 1,16 хв (Спосіб Н); MC (ES+) дає m/z: 154,14 (MH+).

56(G) трет-бутиловий ефір (S)-3-[5-(4-ізопропил-1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-кабонової кислоти

Суміш 4-ізопропил-1Н-пірол-2-кабонової кислоти (200 мг, 1,31 ммоль), HOAT (180 мг, 1,31 ммоль) і КДІ.HCl (380 мг, 1,96 ммоль) у діоксані (30 мл) перемішують при 50°C протягом 2 годин, після чого додають трет-бутиловий ефір (S)-3-(N-гідроксикарбамімідоіл)-піперидин-1-кабонової кислоти (320 мг, 1,31 ммоль) отриманий, як описано в Прикладі 10(C)). Отриману суміш перемішують протягом ночі при 80°C а потім при кімнатній температурі протягом 24 годин. Видаляють розчинник при зниженому тиску, отриманий чорновий продукт розчиняють в етилацетаті й промивають органічний шар 5% Na₂CO₃ (водн.) (2×30 мл) і розчином солі (1×30 мл). Органічну фазу висушують над Na₂SO₄ і видаляють розчинник при зниженому тиску. Отриманий чорновий продукт розчиняють в CH₃CN, додають триетиламін (182 μл, 1,3 ммоль) і нагрівають отриману суміш при 130°C протягом 5 годин, у запаяній трубці, у мікрохвильовій печі. Видаляють розчинник й очищують отриманий чорновий продукт, пропускаючи його через патрон із силікагелем (елюент: гексан/етилацетат 80:20), щоб одержати трет-бутиловий ефір (S)-3-[5-(4-ізопропил-1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-кабонової кислоти.

Вихід: 100%; PX-MC (RT): 4,72 хв (Спосіб А); MC (ES+) дає m/z: 261,14 (MH+).

56(H) (6-фторпіперидин-3-іл)-{(S)-3-[5-(4-ізопропил-1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанон

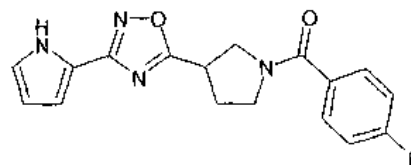
Розчин трет-бутилового ефіру (S)-3-[5-(4-ізопропил-1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-кабонової кислоти (500 мг, 1,31 ммоль) у ДХМ (60 мл) охолоджують до 0°C, після чого додають HCl (4 М у діоксані, 2 мл, 8 ммоль). Отриману суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 15 годин, після чого видаляють розчинник при зниженому тиску. Отриманий чорновий продукт розчиняють у ДХМ (50 мл), і додають 6-фторнікотинову кислоту (185 мг, 1,31 ммоль), HOAT (180 мг, 1,31 ммоль), КДІ.HCl (380 мг, 1,96 ммоль) і триетиламін (580 μл, 3,93 ммоль). Отриману суміш перемішують протягом 3 днів при кімнатній температурі, після чого видаляють розчинник при зниженому тиску. Отриманий чорновий продукт розчиняють в етилацетаті й промивають органічний шар 5% Na₂CO₃ (водн.) (2×20 мл) і розчином солі (1×20 мл). Органічну фазу висушують над Na₂SO₄ і видаляють розчинник при зниженому тиску. Отриманий чорновий продукт очищують за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: гексан/етилацетат 50:50), щоб одержати (6-фторпіперидин-3-іл)-{(S)-3-[5-(4-ізопропил-1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанон.

Вихід: 26% (коричневе масло); [α]_D = +90,8 (с=0,93, CH₃OH); PX-MC (RT): 4,23 хв (Спосіб Н); MC (ES+) дає m/z: 384,1 (MH+).

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 353 К), δ (м. ч.): 11,71 (з уш, 1H); 8,30 (м, 1H); 8,02 (ддд, 1H); 7,20 (дд, 1H); 6,92 (м, 1H); 6,84 (м, 1H); 4,23 (м, 1H); 3,81 (м, 1H); 3,38 (дд, 1H); 3,27 (ддд, 1H); 3,16-3,06 (м, 1H); 2,84 (септ, 1H); 2,19 (м, 1H); 1,97-1,75 (м, 2H); 1,66 (м, 1H); 1,21 (д, 6H).

Приклад 57

(4-фторфеніл)-{3-[3-(1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піролідин-1-іл}-метанон



57(A) трет-бутиловий ефір 3-[3-(1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піролідин-1-кабонової кислоти

До розчину 1Н-пірол-2-карбонітрилу (0,110 мл, 1,3 ммоль) в EtOH (2 мл) при кімнатній температурі додають гідроксиламін (50% вес водяний розчин, 0,318 мл, 5,2 ммоль) і кип'яють отриманий розчин зі зворотним холодильником при перемішуванні протягом 2 годин. Видаляють розчинник при зниженому тиску, щоб одержати N-гідрокси-1Н-пірол-2-карбоксамідин, що негайно використовують на наступній стадії.

Смесь N-гідрокси-1Н-пірол-2-карбоксамідину (290 мг, 2,32 ммоль), Вос-1-піролідин-3-кабонової кислоти (0,5 г, 2,32 ммоль), КДІ.HCl (0,668 г, 3,48 ммоль), НОВТ (0,358 г, 2,32 ммоль) і триетиламіні у діоксані (40 мл) кип'яють зі

зворотним холодильником, при перемішуванні, протягом 9 годин, в атмосфері азоту. Випарюють розчинник при зниженому тиску. Отриманий залишок розбавляють водою (20 мл) і етилацетатом (20 мл), розділяють фази й промивають органічний шар послідовно водою (20 мл×2 рази) і 1 N NaOH (20 мл×2 рази), а потім 5% розчином лимонної кислоти. Висушують органічний шар над Na_2SO_4 і концентрують при зниженому тиску. Одержують 647 мг трет-бутилового ефіру 3-[3-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти.

Вихід: 92%; PX-MC (RT): 7,8 хв (Спосіб F); MC (ES+) дає m/z: 305,3 (MH+).

57(B) 5-піролідин-3-іл-3-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазола гідрохлорид

Трет-бутиловий ефір 3-[3-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піролідин-1-карбонової кислоти (0,64 г, 2,10 ммоль) розчиняють у ДХМ (8 мл) і MeOH (0,5 мл) і додають по краплях при 0°C 8 мл 4 N HCl (діоксидний розчин). Отриману суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4 годин. Випарюють розчинник при зниженому тиску, щоб одержати 497 мг (вихід: 98%) 5-піролідин-3-іл-3-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазола гідрохлориду у виді білої твердої речовини.

Вихід: 98%; PX-MC (RT): 2,33 хв (Спосіб F); MC (ES+) дає m/z: 205,3 (MH+).

57(C) (4-фторфеніл)-{3-[3-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піролідин-1-іл}-метанол

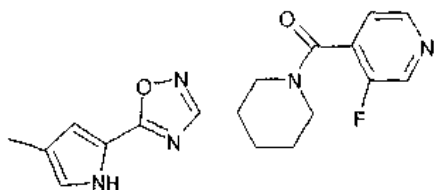
До суспензії 5-піролідин-3-іл-3-(1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазолу гідрохлориду (500 мг, 2,08 ммоль) у сухому дихлорметані (20 мл) додають по краплях при 0°C триетиламін (0,614 мл, 4,37 ммоль) і 4-фторбензоїлхлорид (0,246 мл, 2,08 ммоль). Залишають реакційну суміш нагрітиса до кімнатної температури й перемішують в атмосфері азоту протягом ночі. Отриманий розчин обробляють 1 N NaOH (10 мл) і розділяють фази. Органічний шар промивають водою (5 мл) і розчином солі (5 мл), потім висушують над Na_2SO_4 і випарюють при зниженому тиску. Отриманий чорновий продукт очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, градієнт елюента: від петролейний ефір/етилацетат 6:4 до петролейний ефір/етилацетат 1:1) щоб одержати 213 мг цільового сполуки.

Вихід: 33% (бежева смолиста тверда речовина); PX-MC (RT): 5,56 хв (Спосіб R); MC (ES+) дає m/z: 327,2 (MH+).

^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 353 K), δ (м. ч.): 11,46 (з уш, 1H); 7,60 (дд, 2H); 7,23 (дд, 2H); 6,97 (м, 1H); 6,75 (м, 1H); 6,22 (дд, 1H); 4,01-3,79 (м, 3H); 3,71-3,57 (м, 2H); 2,44 (м, 1H); 2,29 (м, 1H).

Приклад 58

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



Цільову сполуку одержують відповідно до процедури експерименту, описаної в Прикладі 28(C), починаючи з (S)-3-[5-(4-метил-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидину гідрохлориду, отриманого, як описано в Прикладі 28(B), з використанням 3-фторпіридин-4-карбонової кислоти як обраної кислоти.

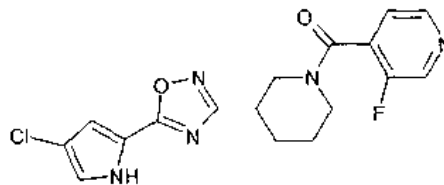
Очищення отриманої сполуки здійснюють за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: петролейний ефір/етилацетат 1:2).

Вихід: 98% (біла тверда аморфна речовина); $[\alpha]_D^{20} = +101,8$ (с=0,94, MeOH); PX-MC (RT): 1,91 хв (Спосіб S); MC (ES+) дає m/z: 356,1 (MH+).

^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 373 K), δ (м. ч.): 11,57 (з уш, 1H); 8,61 (з, 1H); 8,50 (дд, 1H); 7,43 (дд, 1H); 6,89 (з, 1H); 6,67 (з, 1H); 4,45 (м уш, 1H); 3,95 (м уш, 1H); 3,38 (м, 1H); 3,30 (м, 1H); 3,06 (м, 1H); 2,20 (м, 1H); 2,11 (з, 3H); 1,99-1,79 (м, 2H); 1,63 (м, 1H).

Приклад 59

{(S)-3-[5-(4-хлор-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-(3-фторпіридин-4-іл)-метанол



Цільову сполуку одержують відповідно до процедури експерименту, описаної в Прикладі 28(C), починаючи з (S)-3-[5-(4-хлор-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидину гідрохлориду, отриманого, як описано в Прикладі 39(C), з використанням 3-фторпіридин-4-карбонової кислоти як обраної кислоти.

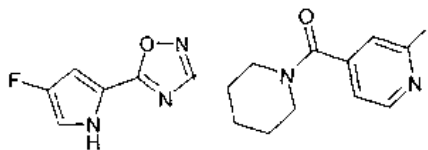
Очищення отриманої сполуки здійснюють за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель елюент: петролейний ефір/етилацетат 2:8), а потім за допомогою препаративної ВЕРХ.

Вихід: 18%; PX-MC (RT): 2,01 хв (Спосіб S); MC (ES+) дає m/z: 376,1 (MH+).

^1H -ЯМР (DMSO-d_6 , 373 K), δ (м. ч.): 12,26 (з уш, 1H); 8,61 (з, 1H); 8,50 (д, 1H); 7,43 (дд, 1H); 7,18 (д, 1H); 6,93 (з, 1H); 4,51 (м уш, 1H); 3,87 (м уш, 1H); 3,46 (м, 1H); 3,27 (м, 1H); 3,10 (м, 1H); 2,21 (м, 1H); 2,00-1,80 (м, 2H); 1,64 (м, 1H).

Приклад 60

(2-фторпіридин-4-іл)-{(S)-3-[5-(4-фтор-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанол



60(A) трет-бутиловий ефір (S)-3-[5-(4-фтор-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти

Суміш 4-фтор-1H-пірол-2-карбонової кислоти (300 мг, 2,33 ммоль), отриманої, як описано в При-

кладі 50(F), трет-бутилового ефіру (S)-3-(N-гідроксикарбамімідоїл)-піперидин-1-карбонової кислоти (567 мг, 2,33 ммоль), отриманого, як описано в Прикладі 10 (C), КДІ.НСІ (672 мг, 3,5 ммоль) і НОВТ (315 мг, 2,33 ммоль) у діоксані (10 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, а потім при 80°C протягом 24 годин, у присутності активованих 3А молекулярних сит. Відфільтровують молекулярні сита й видаляють розчинник. Очищення чорнового продукту здійснюють за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: петролейний ефір/етилацетат 8:2).

Вихід: 38%; РХ-МС (RT): 5,91 хв (Спосіб D); МС (ES+) дає m/z: 337,0 (МН+).

60(B) (S)-3-[5-(4-фтор-1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидину гідрохлорид

Розчин трет-бутилового ефіру (S)-3-[5-(4-фтор-1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти (77 мг, 0,23 ммоль) у ДХМ (3 мл) охолоджують до 0°C, після чого додають 4 М розчин НСІ у діоксані (1 мл). Отриману суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин, а потім видаляють розчинник при зниженому тиску.

Вихід: кількісний.

60(C) (2-фторпіридин-4-іл)-((S)-3-[5-(4-фтор-1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл)-метанон

Цільову сполуку одержують відповідно до процедури експерименту, описаної в Прикладі 28(C), починаючи з (S)-3-[5-(4-фтор-1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидину гідрохлориду, отриманого, як описано в Прикладі 60(B), з використанням 2-фторпіридин-4-кабонової кислоти як обраної кислоти.

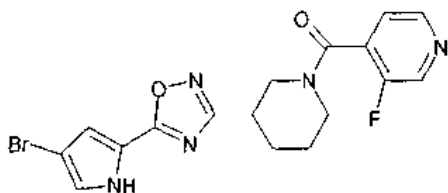
Очищення отриманої сполуки здійснюють за допомогою високошвидкісної хроматографії 35 (силікагель, елюент: петролейний ефір/етилацетат 4:6).

Вихід: 61% (біла тверда речовина); РХ-МС (RT): 1,97 хв (Спосіб S); МС (ES+) дає m/z: 360,0 (МН+).

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 353 К), δ (м. ч.): 11,97 (з уш, 1H); 8,32 (д, 1H); 7,34 (м, 1H); 7,16 (м, 1H); 7,04 (дд, 1H); 6,78 (м, 1H); 4,24 (м уш, 1H); 3,76 (м уш, 1H); 3,46-3,05 (м, 3H); 2,19 (м, 1H); 1,96-1,76 (м 2H); 1,66 (м, 1H).

Приклад 61

((S)-3-[5-(4-бром-1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл)-(3-фторпіридин-4-іл)-метанон



61(A) (S)-3-[5-(4-бром-1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидину гідрохлорид

Цільову сполуку одержують відповідно до процедури експерименту, описаної в Прикладах 28(A) і 28(B), починаючи з 4-бром-1Н-пірол-2-

кабонової кислоти, отриманої, як описано в Прикладі 44 (B).

Вихід: 38%; РХ-МС (RT): 2,65 хв (Спосіб E); МС (ES+) дає m/z: 297,03 й 299,03.

61(B) ((S)-3-[5-(4-бром-1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл)-(3-фторпіридин-4-іл)-метанон

Цільову сполуку одержують відповідно до процедури експерименту, описаної в Прикладі 28(C), починаючи з (S)-3-[5-(4-бром-1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидину гідрохлориду, отриманого, як описано в Прикладі 61(A), з використанням 3-фторпіридин-4-кабонової кислоти як обраної кислоти.

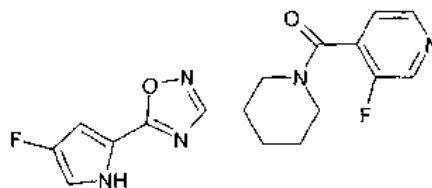
Очищення отриманої сполуки здійснюють за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: петролейний ефір/етилацетат 1:2).

Вихід: 79%; РХ-МС (RT): 3,12 хв (Спосіб P); МС (ES+) дає m/z: 419,9 (МН+).

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 373 К), δ (м. ч.): 12,34 (з уш, 1H); 8,61 (з, 1H); 8,50 (м, 1H); 7,44 (дд, 1H); 7,22 (д, 1H); 6,99 (з, 1H); 4,98-3,86 (м уш, 2H); 3,41 (м, 1H); 3,27 (м, 1H); 3,10 (м, 1H); 2,21 (м, 1H); 2,01-1,80 (м, 2H); 1,65 (м, 1H).

Приклад 62

(3-фторпіридин-4-іл)-((S)-3-[5-(4-фтор-1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл)-метанон



Цільову сполуку одержують відповідно до процедури експерименту, описаної в Прикладі 28(C), починаючи з (S)-3-[5-(4-фтор-1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидину гідрохлориду, отриманого, як описано в Прикладі 60(B), з використанням 3-фторпіридин-4-кабонової кислоти як обраної кислоти.

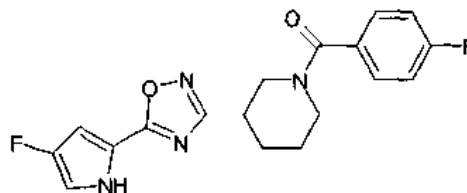
Очищення отриманої сполуки здійснюють за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/MeOH 99:1).

Вихід: 64%; РХ-МС (RT): 1,83 хв (Спосіб S); МС (ES+) дає m/z: 360,1 (МН+).

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 373 К), δ (м. ч.): 11,87 (з уш, 1H); 8,62 (з, 1H); 8,51 (м, 1H); 7,43 (дд, 1H); 7,01 (м, 1H); 6,76 (з уш, 1H); 4,75-4,20 (м уш, 2H); 3,41 (м, 1H); 3,28 (м, 1H); 3,10 (м, 1H); 2,20 (м, 1H); 2,01-1,79 (м, 2H); 1,64 (м, 1H).

Приклад 63

(4-фторфеніл)-((S)-3-[5-(4-фтор-1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл)-метанон



Цільову сполуку одержують відповідно до процедури експерименту, описаної в Прикладі 1(С), починаючи з (S)-3-[5-(4-фтор-1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидину гідрохлориду, отриманого, як описано в Прикладі 60(В), з використанням 4-фторбензоїлхлориду як ацилюючого агента.

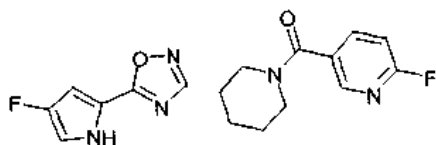
Очищення отриманої сполуки здійснюють за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/МеОН 98:2).

Вихід: 31%; РХ-МС (RT): 2,21 хв (Спосіб S); МС (ES+) дає m/z: 359,1 (МН+).

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 353 К), δ (м. ч.): 12,01 (з уш, 1Н); 7,47 (дд, 2Н); 7,23 (дд, 2Н); 7,04 (м, 1Н); 6,68 (м, 1Н); 4,25 (м, 1Н); 3,83 (м, 1Н); 3,33 (дд, 1Н); 3,20 (ддд, 1Н); 3,09 (м, 1Н); 2,20 (м, 1Н); 1,96-1,77 (М, 2Н); 1,64 (м, 1Н).

Приклад 64

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



Цільову сполуку одержують відповідно до процедури експерименту, описаної в Прикладі 28(С), починаючи з (S)-3-[3-(4-хлор-1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлориду, отриманого, як описано в Прикладі 60(В), з використанням 2-фторпіридин-5-карбонової кислоти як обраної кислоти.

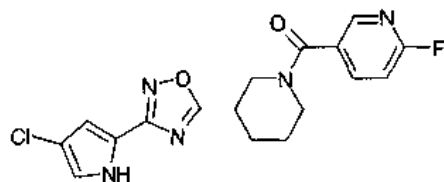
Очищення отриманої сполуки здійснюють за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: петролейний ефір/етилацетат 4:6), а потім за допомогою повторної колоночної високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ).

Вихід: 7% (біла тверда смолиста речовина); РХ-МС (RT): 1,99 хв (Спосіб S); МС (ES+) дає m/z: 360,1 (МН+).

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 353 К), δ (м. ч.): 11,99 (з уш, 1Н); 8,31 (м, 1Н); 8,02 (ддд, 1Н); 7,21 (ддд, 1Н); 7,05 (дд, 1Н); 6,78 (м, 1Н); 4,24 (м, 1Н); 3,80 (м, 1Н); 3,38 (дд, 1Н); 3,27 (ддд, 1Н); 3,13 (м, 1Н); 2,20 (м, 1Н); 1,97-1,77 (м, 2Н); 1,76 (м, 1Н).

Приклад 65

{(S)-3-[3-(4-хлор-1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(6-фторпіридин-3-іл)-метанон



Цільову сполуку одержують відповідно до процедури експерименту, описаної в Прикладі 28(С), починаючи з (S)-3-[3-(4-хлор-1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлориду,

отриманого, як описано в Прикладі 43(Е), з використанням 2-фторпіридин-5-карбонової кислоти як обраної кислоти.

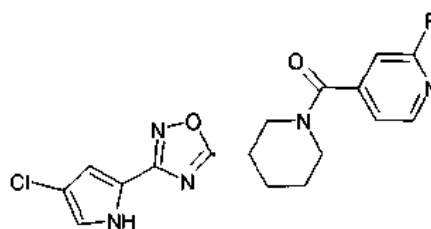
Очищення отриманої сполуки здійснюють за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/МеОН 40:1).

Вихід: 56% (біла тверда аморфна речовина); [α_D]=+125,0 (с=0,98; МеОН); РХ-МС (RT): 2,12 хв (Спосіб S); МС (ES+) дає m/z: 376,1 (МН+).

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 353 К), δ (м. ч.): 11,88 (з уш, 1Н); 8,13 (м, 1Н); 8,02 (ддд, 1Н); 7,22 (дд, 1Н); 7,04 (д, 1Н); 6,70 (д, 1Н); 4,23 (м, 1Н); 3,76 (м, 1Н); 3,55 (дд, 1Н); 3,41 (ддд, 1Н); 3,33 (ддд, 1Н); 2,25 (м, 1Н); 1,97 (м, 1Н); 1,82 (м, 1Н); 1,68 (м, 1Н).

Приклад 66

{(S)-3-[3-(4-хлор-1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(2-фторпіридин-4-іл)-метанон



Цільову сполуку одержують відповідно до процедури експерименту, описаної в Прикладі 28(С), починаючи з (S)-3-[3-(4-хлор-1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлориду, отриманого, як описано в Прикладі 43(Е), з використанням 2-фторпіридин-4-карбонової кислоти як обраної кислоти.

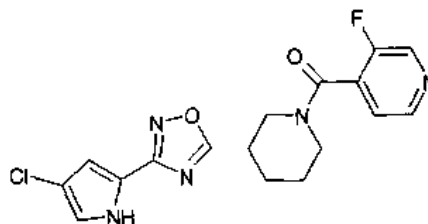
Очищення отриманої сполуки здійснюють за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/МеОН 40:1) і наступної колоночної високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: петролейний ефір/етилацетат 2:1).

Вихід: 66% (біла тверда аморфна речовина); [α_D]=+120,6 (с=0,79; МеОН); РХ-МС (RT): 2,12 хв (Спосіб S); МС (ES+) дає m/z: 376,1 (МН+).

¹Н-ЯМР (ДМСО-d₆, 353 К), δ (м. ч.): 11,90 (з уш, 1Н); 8,33 (д, 1Н); 7,34 (м, 1Н); 7,16 (м, 1Н); 7,04 (д, 1Н); 6,70 (д, 1Н); 4,16 (м уш, 1Н); 3,70 (м уш, 1Н); 3,54 (дд, 1Н); 3,41 (м, 1Н); 3,30 (м, 1Н); 2,25 (м, 1Н); 1,96 (м, 1Н); 1,82 (м, 1Н); 1,67 (м, 1Н).

Приклад 67

{(S)-3-[3-(4-хлор-1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-(3-фторпіридин-4-іл)-метанон



Цільову сполуку одержують відповідно до процедури експерименту, описаної в Прикладі 28(С), починаючи з (S)-3-[3-(4-хлор-1Н-пірол-2-іл)-

[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлориду, отриманого, як описано в Прикладі 43(Е), з використанням 3-фторпіридин-4-кабонової кислоти як обраної кислоти.

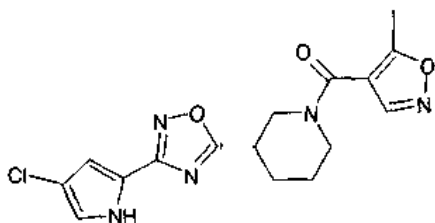
Очищення отриманої сполуки здійснюють за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: петролейний ефір/етилацетат 2:1).

Вихід: 84% (біла тверда аморфна речовина); $[\alpha_D] = +107,7$ ($c=1,09$, MeOH); PX-MC (RT): 2,00 хв (Спосіб S); MC (ES+) дає m/z : 376,1 (MH+).

^1H -ЯМР (DMCO- d_6 , 353 K), δ (м. ч.): 11,90 (з уш, 1H); 8,65 (з, 1H); 8,52 (дд, 1H); 7,44 (дд, 1H); 7,04 (д, 1H); 6,70 (м уш, 1H); 4,51 (м уш, 1H); 4,07 (м уш, 1H); 3,57 (дд, 1H); 3,38 (м, 2H); 2,25 (м, 1H); 1,99 (м, 1H); 1,83 (м, 1H); 1,66 (м, 1H).

Приклад 68

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



Цільову сполуку одержують відповідно до процедури експерименту, описаної в Прикладі 28(С), починаючи з (S)-3-[3-(4-хлор-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлориду, отриманого, як описано в Прикладі 43(Е), з використанням 5-метилізоксазол-4-кабонової кислоти як обраної кислоти.

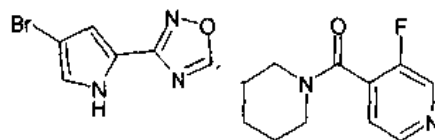
Очищення отриманої сполуки здійснюють за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: ДХМ/MeOH 40:1).

Вихід: 38% (біла тверда аморфна речовина); $[\alpha_D] = +95,1$ ($c=0,54$, MeOH); PX-MC (RT): 2,09 хв (Спосіб S); MC (ES+) дає m/z : 362,1 (MH+).

^1H -ЯМР (DMCO- d_6 , 373 K), δ (м. ч.): 11,77 (з уш, 1H); 8,54 (з, 1H); 7,02 (м, 1H); 6,70 (м, 1H); 4,23 (дд, 1H); 3,79 (дд, 1H); 3,57 (дд, 1H); 3,37 (м, 2H); 2,47 (д, 3H); 2,25 (м, 1H); 1,97 (м, 1H); 1,85 (м, 1H); 1,66 (м, 1H).

Приклад 69

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



Цільову сполуку одержують відповідно до процедури експерименту, описаної в Прикладі 28(С), починаючи з (S)-3-[3-(4-бром-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлориду, отриманого, як описано в Прикладі 45(А), з використанням 3-фторпіридин-4-кабонової кислоти як обраної кислоти.

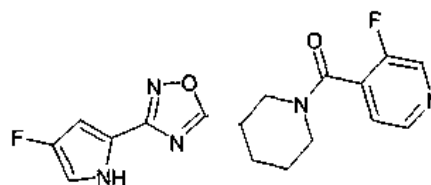
Очищення отриманої сполуки здійснюють за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, градієнт елюента: від гексан/етилацетат 100:0 до гексан/етилацетат 0:100).

Вихід: 60% (біла тверда аморфна речовина); $[\alpha_D] = +100,3$ ($c=0,525$, MeOH); PX-MC (RT): 5,20 хв (Спосіб T); MC (ES+) дає m/z : 419,9 (MH+).

^1H -ЯМР (DMCO- d_6 , 353 K), δ (м. ч.): 11,97 (з уш, 1H); 8,64 (з, 1H); 8,52 (дд, 1H); 7,45 (дд, 1H); 7,08 (м, 1H); 6,76 (м уш, 1H); 4,51 (з уш, 1H); 4,06 (м уш, 1H); 3,57 (дд, 1H); 3,37 (м, 2H); 2,25 (м, 1H); 1,99 (м, 1H); 1,81 (м, 1H); 1,64 (м, 1H).

Приклад 70

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



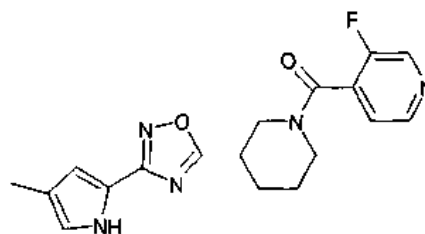
Цільову сполуку одержують відповідно до процедури експерименту, описаної в Прикладі 28(С), починаючи з (S)-3-[3-(4-фтор-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлориду, отриманого, як описано в Прикладі 52(А), з використанням 3-фторпіридин-4-кабонової кислоти як обраної кислоти.

Вихід: 40% (біла тверда речовина); PX-MC (RT): 1,83 хв (Спосіб S); MC (ES+) дає m/z : 360,1 (MH+).

^1H -ЯМР (DMCO- d_6 , 353 K), δ (м. ч.): 11,46 (з уш, 1H); 8,64 (з, 1H); 8,52 (дд, 1H); 7,45 (дд, 1H); 6,86 (м, 1H); 6,54 (м уш, 1H); 4,49 (м уш, 1H); 4,07 (м уш, 1H); 3,56 (дд, 1H); 3,34 (м, 2H); 2,25 (м, 1H); 1,99 (м, 1H); 1,82 (м, 1H); 1,64 (м, 1H).

Приклад 71

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



Цільову сполуку одержують відповідно до процедури експерименту, описаної в Прикладі 28(С), починаючи з (S)-3-[3-(4-метил-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину трифторацетату, отриманого, як описано в Прикладі 31(Е), з використанням 3-фторпіридин-4-кабонової кислоти як обраної кислоти.

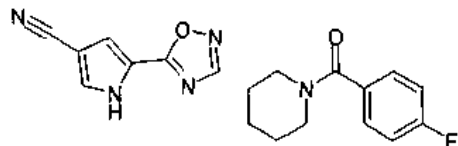
Очищення отриманої сполуки здійснюють за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: петролейний ефір/етилацетат 2:1).

Вихід: 65% (біла тверда аморфна речовина); $[\alpha_D] = +112,1$ ($c=0,80$, MeOH); PX-MC (RT): 1,89 хв (Спосіб S); MC (ES+) дає m/z : 356,1 (MH+).

¹H-ЯМР (DMCO- d_6 , 353 K), δ (м. ч.): 11,16 (з уш, 1H); 8,65 (з, 1H); 8,52 (дд, 1H); 7,45 (дд, 1H); 6,74 (з, 1H); 6,57 (м уш, 1H); 4,51 (м уш, 1H); 4,06 (м уш, 1H); 3,56 (дд, 1H); 3,34 (м уш, 2H); 2,24 (м, 1H); 2,08 (з, 3H); 1,98 (м, 1H); 1,82 (м, 1H); 1,64 (м, 1H).

Приклад 72

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



72(A) 5-(2,2,2-трихлорацетил)-1H-пірол-3-карбонітрил

Розчин 2,2,2-трихлор-1-(1H-пірол-2-іл)-етанону (1,5 м, 7 ммоль) (отриманої, як описано в Belanger; Tetrahedron Lett.; 1979, 2505-2508) в MeCN (15 мл) охолоджують до 0°C і додають хлорсульфонілізоціанат (1,32 мл, 15 ммоль). Отриманий розчин залишають нагрітисся до кімнатної температури й перемішують протягом 3 годин в атмосфері N₂, після чого додають ДМФА (5 мл) і перемішують отриманий розчин протягом ночі. Додають воду й екстрагують отриманий розчин ДХМ три рази. Об'єднані органічні екстракти промивають 5% розчином NaHCO₃ і видаляють розчинник. Отриманий залишок очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (патрон із силікагелем, градієнт елюента: від гексан/етилацетат 100:0 до гексан/етилацетат 40:60), щоб одержати продукт у виді біло-жовтої твердої речовини.

Вихід: 85%; PX-MC (RT): 5,0 хв (Спосіб D); MC (ES+) дає m/z : 237 (MH+).

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (м. буд.) 9,72 (з уш, 1H); 7,10 (з, 1H); 7,09 (з, 1H).

72(B) (4-фторфеніл)-{(S)-3-[5-(4-циано-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанон

5-(2,2,2-трифторацетил)-1H-пірол-3-карбонітрил (150 мг, 0,63 ммоль), (S)-1-(4-фторбензоїл)-N-гідроксипіперидин-3-карбоксамід (167 мг, 0,63 ммоль) (отриманий, як описано в Прикладі 27(D)), і триетиламін (100 дл, 0,72 ммоль) розчиняють в MeCN і нагрівають у запаяній трубці в мікрохвильовому реакторі протягом 15 хв при 100°C, потім протягом 1 години при 100°C, потім 5 протягом 30 хв при 120°C. Видаляють розчинник й очищають отриманий залишок за допомогою високошвидкісної хроматографії (патрон із силікагелем, градієнт елюента: від гексан/етилацетат 100:0 до гексан/етилацетат 20:80), щоб одержати продукт у виді безбарвної смоли, яку перекристалізують із ДХМ/гексану, щоб одержати продукт у виді білої твердої речовини.

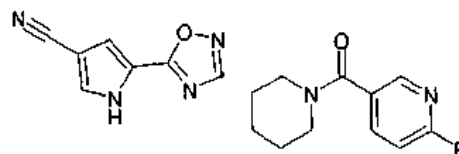
Вихід: 26%; т.пл.=204,8-205,6°C; $[\alpha_D] = +87$ ($c=0,42$, MeOH); PX-MC (RT): 2,62 хв (Спосіб S); MC (ES+) дає m/z : 366,3 (MH+).

¹H-ЯМР (DMCO- d_6 , 353 K), δ (м. ч.): 13,06 (зуш, 1H); 7,87 (д, 1H); 7,46 (дд, 2H); 7,37 (д, 1H); 7,23

(дд, 2H); 4,27 (м, 1H); 3,83 (м, 1H); 3,34 (дд, 1H); 3,21 (ддд, 1H); 3,13 (ддд, 1H); 2,21 (м, 1H); 1,97-1,77 (м, 2H); 1,62 (м, 1H).

Приклад 73

5-{3-[(S)-1-(6-фторпіридин-3-карбоніл)-піперидин-3-іл]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл}-1H-пірол-3-карбонітрил



73(A) трет-бутиловий ефір (S)-3-[5-(4-циано-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти

Розчин 5-(2,2,2-трихлорацетил)-1H-пірол-3-карбонітрилу (750 мг, 4,19 ммоль) (отриманий, як описано в Belanger; Tetrahedron Lett.; 1979; 2505-2508), трет-бутилового ефіру (S)-3-(N-гідроксикарбамімідоїл)-піперидин-1-карбонової кислоти (730 мг, 4,11 ммоль) (отриманої, як описано в Прикладі 10(C)), і триетиламіну (500 мл, 7,2 ммоль) в MeCN (40 мл) кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 3 годин, після чого видаляють розчинник. Отриманий залишок очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (патрон із силікагелем, градієнт елюента: від гексан/етилацетат 100:0 до гексан/етилацетат 40:60), щоб одержати білу тверду речовину. Отриману проміжну сполуку розчиняють в MeCN (2 мл) і нагрівають у запаяній трубці в мікрохвильовому реакторі при 100°C протягом 30 хв, потім при 120°C протягом 1 години. Отриманий розчин пропускають через патрон SCX (елюють MeOH), після чого видаляють розчинник. Отриманий залишок очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (патрон із силікагелем, градієнт елюента: від гексан/етилацетат 100:0 до гексан/етилацетат 50:50), щоб одержати продукт у виді білої твердої речовини.

Вихід: 21%; PX-MC (RT): 2,46 хв (Спосіб I); MC (ES+) дає m/z : 344 (MH+).

73(B) (S)-3-[5-(4-циано-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидину гідрохлорид

Трет-бутиловий ефір (S)-3-[5-(4-циано-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти (300 мг, 0,9 ммоль) розчиняють в 4 М розчині HCl у діоксані (3 мл) і перемішують при кімнатній температурі в атмосфері N₂ протягом 90 хвилин. Видаляють розчинник і висушують отриманий залишок у вакуумі, щоб одержати продукт у виді білої твердої речовини.

Вихід: 100%; PX-MC (RT): 1,15 хв (Спосіб I); MC (ES+) дає m/z : 244 (MH+).

73(C) 5-{3-[(S)-1-(6-фторпіридин-3-карбоніл)-піперидин-3-іл]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл}-1H-пірол-3-карбонітрил

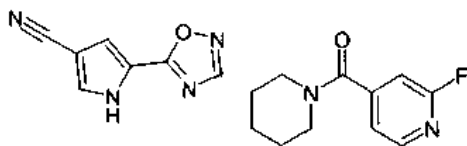
Суміш 6-фторнікотинової кислоти (50 мг, 0,35 ммоль), HOAT (55 мг, 0,4 ммоль) і КДІ.HCl (77 мг, 0,4 ммоль) у сухому ДХМ (10 мл) перемішують в атмосфері N₂ протягом 10 хвилин при кімнатній температурі, потім додають (S)-3-[5-(4-циано-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидину гідро-

хлорид (81 мг, 0,3 ммоль) і триетиламін (110 μ л, 0,8 ммоль), і перемішують отриманий розчин протягом ночі при кімнатній температурі. Промивають розчин водою й 0,2 М розчином NaOH, висушують і видаляють розчинник, щоб одержати залишок, який очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (патрон із силікагелем, градієнт елюента: від гексан/етилацетат 100:0 до гексан/етилацетат 30:70), щоб одержати продукт у виді безбарвної смоли.

Вихід: 38%; PX-MC (RT): 4,14 хв (Спосіб D); MC (ES+) дає m/z: 367,1 (MH+).

Приклад 74

5-{3-[(S)-1-(2-фторпіридин-4-карбоніл)-піперидин-3-іл]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл}-1Н-пірол-3-карбонітрил

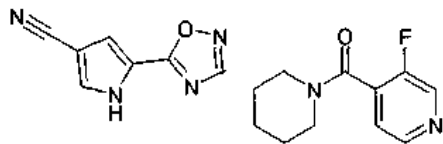


Суміш 2-фторізонікотинової кислоти (50 мг, 0,35 ммоль), HOAT (55 мг, 0,4 ммоль) і КДІ.НCl (77 мг, 0,4 ммоль) у сухому ДХМ (10 мл) перемішують в атмосфері N₂ протягом 10 хвилин при кімнатній температурі, потім додають (S)-3-[5-(4-ціано-1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидину гідрохлорид (81 мг, 0,3 ммоль) (отриманий, як описано в Прикладі 73(B)) і триетиламін (110 μ л, 0,8 ммоль), і перемішують отриманий розчин протягом ночі при кімнатній температурі. Промивають розчин водою й 0,2 М розчином NaOH, висушують і видаляють розчинник, щоб одержати залишок, який очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (патрон із силікагелем, градієнт елюента: від гексан/етилацетат 100:0 до гексан/етилацетат 30:70), щоб одержати продукт у виді безбарвної смоли.

Вихід: 91%; PX-MC (RT): 4,16 хв (Спосіб D); MC (ES+) дає m/z: 367,1 (MH+).

Приклад 75

5-{3-[(S)-1-(3-фторпіридин-4-карбоніл)-піперидин-3-іл]-[1,2,4]оксадіазол-5-іл}-1Н-пірол-3-карбонітрил



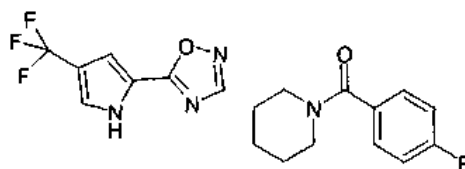
Суміш 3-фторізонікотинової кислоти (50 мг, 0,35 ммоль), HOAT (55 мг, 0,4 ммоль) і КДІ.НCl (77 мг, 0,4 ммоль) у сухому ДХМ (10 мл) перемішують в атмосфері N₂ протягом 10 хвилин при кімнатній температурі, потім додають (S)-3-[5-(4-ціано-1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидину гідрохлорид (81 мг, 0,3 ммоль) (отриманий, як описано в Прикладі 73(B)) і триетиламін (110 μ л, 0,8 ммоль), і перемішують отриманий розчин протягом ночі. Отриманий розчин промивають водою й 0,2 М розчином NaOH, висушують і видаляють розчинник, щоб одержати залишок, який очищають за

допомогою високошвидкісної хроматографії (патрон із силікагелем, градієнт елюента: від гексан/етилацетат 100:0 до гексан/етилацетат 30:70), щоб одержати продукт у виді безбарвної смоли.

Вихід: 61%; PX-MC (RT): 3,91 хв (Спосіб D); MC (ES+) дає m/z: 367,1 (MH+).

Приклад 76

(4-фторфеніл)-{(S)-3-[5-(4-трифторметил-1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл]-метанон



76(A) 4-трифторметилпірол-1,2-дикарбонової кислоти 2-бензиловий ефір 1-трет-бутиловий ефір Цільову сполуку одержують відповідно до процедур, описаними в X. Qui, F. Qmg, J. Org Chem. 2002, 67, 7162-7164; and X. Qui, F. Qmg, J. Org. Chem. 2003, 68, 3614-3617.

76(B) трет-бутиловий ефір (S)-3-[5-(4-трифторметил-1Н-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти

4-трифторметилпірол-1,2-дикарбонової кислоти 2-бензиловий ефір 1-трет-бутиловий ефір (498 мг, 1,35 ммоль) суспендують в 4 М розчині HCl у діоксані (4 мл) і перемішують отриману суміш при кімнатній температурі протягом 6 годин. Видаляють розчинник, одержуючи біло-жовту тверду речовину, що розчиняють в EtOH (15 мл) і гідрують при тиску водню 20 фунтів на кв. дюйм, при кімнатній температурі, у присутності 10% Pd/C (40 мг) протягом 2 годин. Відфільтровують каталізатор і випарюють фільтрат насухо, одержуючи 220 мг кремової твердої речовини. Суміш отриманого продукту (163 мг, 0,91 ммоль), HOAT (149 мг, 1,1 ммоль) і КДІ.НCl (211 мг, 1,1 ммоль) у сухому ДХМ (20 мл) витримують при перемішуванні й температурі навколишнього середовища протягом 30 хвилин, в атмосфері азоту. Потім додають трет-бутиловий ефір (S)-3-(N-гідроксикарбамімідоіл)-піперидин-1-карбонової кислоти (204 мг, 0,84 ммоль) (отриманий, як описано в Прикладі 10(C)) і продовжують перемішування при КТ протягом ночі. Розбавляють реакційну суміш ДХМ і промивають водою, потім 5% лимонною кислотою (водн.) і насич. розчином NaHCO₃ (водн.). Відокремлюють органічний шар, висушують над Na₂SO₄ і випарюють насухо, одержуючи бежеву тверду речовину (261 мг). Отриману тверду речовину (250 мг) суспендують в CH₃CN (3 мл) і нагрівають при 100°C за допомогою мікрохвильового випромінювання протягом 3 годин у запаяній трубці. Потім отриманий розчин концентрують у вакуумі й очищають отриманий залишок за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: петролейний ефір/етилацетат 60:40), одержуючи 192 мг білої твердої речовини.

Вихід: 55% (за 4 стадії); PX-MC (RT): 8,2 хв (Спосіб M); MC (ES+) дає m/z: 409,0 (M+23), 287,0 (M-99).

76(C) 3-[5-(4-трифторметил-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидину гідрохлорид
Трет-бутиловий ефір (S)-3-[5-(4-трифторметил-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти (192 мг, 0,5 ммоль) розчиняють в 4 М розчином HCl у діоксані (2 мл), і перемішують реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 1 години. Випарюють розчинник при зниженому тиску, щоб одержати цільову сполуку, яку використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід: кількісний; PX-MC (RT): 1,39 хв (Спосіб L); MC (ES+) дає m/z: 287 0 (M+1).

76(D) (4-фторфеніл)-{(S)-3-[5-(4-трифторметил-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанон

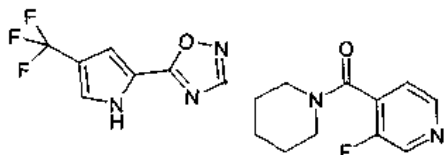
Суміш 3-[5-(4-трифторметил-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидину гідрохлориду (73 мг, 0,22 ммоль), 4-фторбензоїлхлориду (26 μ л, 0,22 ммоль) і триетиламіну (68 μ л, 0,48 ммоль) у ДХМ (7 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрують й очищують отриманий залишок за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: петролейний ефір/етилацетат 60:40), одержуючи 71 мг білої твердої речовини.

Вихід: 79% (біла тверда речовина); $[\alpha]_D^{20}=+94,3$ (c=1,0, MeOH); т.пл.=183,5°C; PX-MC (RT): 2,49 хв (Спосіб S); MC (ES+) дає m/z: 408,9 (MH+).

^1H -ЯМР (DMCO- d_6 , 353 K), δ (м. ч.): 12,83 (з уш, 1H); 7,62 (м, 1H); 7,47 (дд, 2H); 7,22 (дд, 2H); 7,21 (м, 1H); 4,28 (м, 1H); 3,83 (м, 1H); 3,35 (дд, 1H); 3,22 (ддд, 1H); 3,13 (ддд, 1H); 2,21 (м, 1H); 1,97-1,78 (м, 2H); 1,63 (м, 1H).

Приклад 77

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



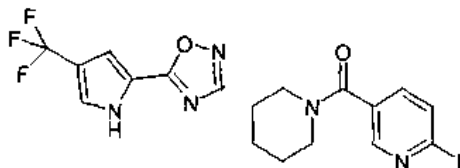
Суміш 3-фторізонікотинової кислоти (43 мг, 0,30 ммоль) HOAT (50 мг, 0,37 ммоль) і KDI.HCl (71 мг, 0,37 ммоль) у сухому ДХМ (8 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин в атмосфері азоту. Реакційну суміш додають до розчину 3-[5-(4-трифторметил-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидину гідрохлориду (93 мг, 0,28 ммоль), отриманої, як описано в Прикладі 76(C), і триетиламіну (50 μ л, 0,37 ммоль) у ДХМ (2 мл) і перемішують отриманий розчин при кімнатній температурі протягом ночі. Потім розбавляють реакційну суміш ДХМ і промивають водою. Органічний шар відокремлюють, висушують над Na_2SO_4 і концентрують. Очищення отриманого чорного продукту за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: петролейний ефір/етилацетат 15:85) дає 66 мг білої піни.

Вихід: 57% (біла піна); $[\alpha]_D^{20}=+76,4$ (c=0,5, MeOH); PX-MC (RT): 2,15 хв (Спосіб S); MC (ES+) дає m/z: 410,1 (MH+).

^1H -ЯМР (DMCO- d_6 , 373 K), δ (м. ч.): 12,70 (з уш, 1H); 8,61 (з, 1H); 8,50 (дд, 1H); 7,59 (м, 1H); 7,43 (дд, 1H); 7,19 (з уш, 1H); 4,86-3,65 (м уш, 2H); 3,42 (м, 1H); 3,28 (м, 1H); 3,13 (м, 1H); 2,22 (м, 1H); 2,01-1,80 (м, 2H); 1,65 (м, 1H).

Приклад 78

(6-фторпіридин-3-іл)-{(S)-3-[5-(4-трифторметил-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-метанон



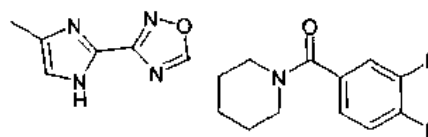
Зазначену сполуку одержують відповідно до процедури, описаної в Прикладі 77, починаючи з 3-[5-(4-трифторметил-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидину гідрохлориду (93 мг, 0,28 ммоль), отриманого, як описано в Прикладі 76(C), з використанням 6-фторнікотинової кислоти (43 мг, 0,30 ммоль) як обраної кислоти. Очищення отриманої сполуки здійснюють за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: петролейний ефір/етилацетат 30:70).

Вихід: 38% (кремова тверда речовина); $[\alpha]_D^{20}=+124,0$ (c=0,5, MeOH); т.пл.=165,7°C; PX-MC (RT): 2,26 хв (Спосіб S); MC (ES+) дає m/z: 410,1 (MH+).

^1H -ЯМР (DMCO- d_6 , 353 K), δ (м. ч.): 12,80 (з уш, 1H); 8,31 (ддд, 1H); 8,03 (ддд, 1H); 7,62 (м, 1H); 7,22 (м, 1H); 7,21 (ддд, 1H); 4,26 (м, 1H); 3,81 (м, 1H); 3,41 (дд, 1H); 3,28 (ддд, 1H); 3,17 (ддд, 1H); 2,22 (м, 1H); 2,00-1,78 (м, 2H); 1,68 (м, 1H).

Приклад 79

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



79(A) N-гідрокси-4-метил-1H-імідазол-2-карбоксамідин

Розчин 4-метил-1H-імідазол-2-карбонітрилу (83 мг, 0,776 ммоль), отриманий відповідно до Helvetica Chimica Acta, 2005, 88, 2454-2469, і NH_2OH (50% води, 0,191мл, 3,104 ммоль) в абсолютному етанолі (2 мл) кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1,5 години. Розчинник випарюють, щоб одержати 110 мг аморфної твердої речовини, яку використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід: кількісний; PX-MC (RT): 0,31 хв (Спосіб H); MC (ES+) дає m/z: 140,9 (MH+).

79(B) трет-бутиловий ефір (S)-3-[3-(4-метил-1H-імідазол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти

До розчину (S)-N-Вос-Ніпекотинової кислоти (177 мг, 0,776 ммоль) у діоксані (1,5 мл) при кімнатній температурі додають при перемішуванні НОВТ (118 мг, 0,776 ммоль) і КДІ (222 мг, 1,164 ммоль). Через 1 годину додають розчин N-гідрокси-4-метил-1H-імідазол-2-карбоксамідину (0,776 ммоль) у діоксані (3 мл) і перемішують отриману суміш при КТ протягом 4 годин. Додають етилацетат і промивають отриману суміш 5% NaHCO_3 (водн.), висушують органічну фазу над Na_2SO_4 і концентрують. Отриманий чорновий продукт очищують за допомогою високошвидкісної хроматографії (патрон із силікагелем, елюент: етилацетат/петролейний ефір 2:1), щоб одержати 240 мг чистого продукту.

Суміш отриманого продукту (240 мг, 0,683 ммоль) і молекулярних сит (4A, 50 мг) в ацетонітрилі (3 мл) нагрівають при 130°C протягом 3 годин у запаяній трубці, за допомогою мікрохвильового випромінювання. Відфільтровують молекулярні сита й концентрують отриманий розчин. Отриманий чорновий продукт очищують за допомогою високошвидкісної хроматографії (патрон із силікагелем, елюент: етилацетат/петролейний ефір 2:1), щоб одержати 152 мг цільової сполуки (прозоре в'язке масло).

Вихід: 67%; PX-MC (RT): 1,05 хв (Спосіб Н); MC (ES+) дає m/z : 334,0 (MH+).

79(C) (S)-3-[3-(4-метил-1H-імідазол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину дигідрохлорид

Суміш трет-бутилового ефіру (S)-3-[3-(4-метил-1H-імідазол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти (152 мг, 0,456 ммоль) і HCl (4 M діоксаний розчин, 0,57 мл) у дихлорметані (3 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 20 годин. Випарюють розчинник, щоб одержати білу тверду речовину (140 мг), яку використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід: кількісний; PX-MC (RT): 0,32 хв (Спосіб Н); MC (ES+) дає m/z : 234,1 (MH+).

79(D) (3,4-дифторфеніл)-{(S)-3-[3-(4-метил-1H-імідазол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон

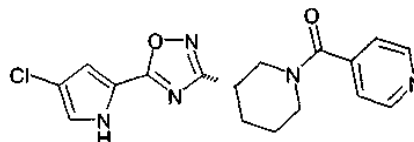
Суміш 3,4-дифторбензоїлхлориду (0,057 мл, 0,456 ммоль) в 2 мл дихлорметану при перемішуванні додають до розчину (S)-3-[3-(4-метил-1H-імідазол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину дигідрохлориду (140 мг, 0,456 ммоль) і триетиламіну (0,255 мл, 1,824 ммоль) в 2 мл дихлорметану при 0°C . Через 30 хв випарюють розчинник і розподіляють отриманий залишок між етилацетатом й 5% NaHCO_3 (водн.). Відокремлюють водну фазу й екстрагують двічі етилацетатом, об'єднані органічні шари висушують над Na_2SO_4 і концентрують. Отриманий чорновий продукт очищують за допомогою високошвидкісної хроматографії (патрон із силікагелем, елюент: дихлорметан/метанол 20/0,8), щоб одержати 118 мг цільової сполуки (аморфна тверда речовина).

Вихід: 69%; PX-MC (RT): 1,92 хв (Спосіб Н); MC (ES+) дає m/z : 374,3 (MH+).

^1H -ЯМР (DMCO-d_6 , 353 K), δ (м. ч.): 12,58 (з уш, 1H); 7,53-7,40 (м, 2H); 7,28 (м, 1H); 6,93 (з, 1H); 4,22 (м, 1H); 3,76 (м, 1H); 3,53 (дд, 1H); 3,42 (ддд, 1H); 3,29 (ддд, 1H); 2,27 (м, 1H); 2,24 (з, 3H); 1,98 (м, 1H); 1,83 (м, 1H); 1,66 (м, 1H).

Приклад 80

{(S)-3-[5-(4-хлор-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидин-1-іл}-піридин-4-ілметанон



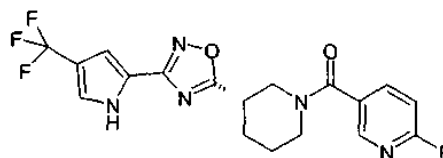
Цільову сполуку одержують відповідно до процедури експерименту, описаної в Прикладі 28(C), починаючи з (S)-3-[5-(4-хлор-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-3-іл]-піперидину гідрохлориду, отриманого, як описано в Прикладі 39(C), з використанням ізонікотинової кислоти як обраної кислоти.

Очищення отриманої сполуки здійснюють за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, елюент: петролейний ефір/етилацетат 2:8+1% NH_4OH).

Вихід: 38% (смолиста біла тверда речовина); PX-MC (RT): 1,62 хв (Спосіб S); MC (ES+) дає m/z : 358,1 (MH+).

Приклад 81

(6-фторпіридин-3-іл)-{(S)-3-[3-(4-трифторметил-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанон



81(A) Амід 4-трифторметил-1H-пірол-2-карбонової кислоти

До розчину 4-трифторметил-1H-пірол-2-карбонової кислоти (350 мг, 1,95 ммоль) в MeCN (10 мл) додають карбонілдіімідазол (379 мг, 2,34 ммоль) і перемішують протягом 90 хв. Додають концентрований розчин NH_4OH (2 мл) і кип'ятять отриману суміш зі зворотним холодильником протягом 90 хв. Видаляють розчинник, додають 10% розчин лимонної кислоти (10 мл) і екстрагують отриманий розчин три рази EtOAc. Органічні екстракти поєднують, висушують над сульфатом натрію й видаляють розчинник, щоб одержати продукт у виді сиропу.

Вихід: 100% PX-MC (RT): 1,29 хв (Спосіб L); MC (ES+) дає m/z : 178,9 (MH+).

81(B) 4-трифторметил-N-гідрокси-1H-пірол-2-карбоксамідин

Розчин аміду 4-трифторметил-1H-пірол-2-карбонової кислоти (347 мг, 1,95 ммоль) в оксихлориді фосфору (5 мл) нагрівають при 100°C протягом 5 хвилин, охолоджують, додають лід, підлучують 30 конц. розчином NH_4OH , і екстрагують три рази EtOAc. Органічні екстракти поєднують, вису-

шують і видаляють розчинник, щоб одержати блідо-коричневе масло. Отриманий продукт обробляють 50% розчином гідроксиламіну у воді (1,2 мл, 20 ммоль) і кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 1 години. Розчинник видаляють у вакуумі й очищають отриманий залишок за допомогою високошвидкісної хроматографії (патрон із силікагелем, градієнт елюента: від гексан/етилацетат 100:0 до гексан/етилацетат 0:100), щоб одержати продукт у виді сиропу.

Вихід: 42%; PX-MC (RT): 0,93 хв (Спосіб L); MC (ES+) дає m/z: 193,9 (MH+).

81(C) трет-бутиловий ефір (S)-3-[3-(4-трифторметил-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти

Суміш (S)-N-Вос-ніпекотинової кислоти (206 мг, 0,90 ммоль), HOAT (147 мг, 1,08 ммоль), КДІ.НCl (207 мг, 1,08 ммоль) у сухому ДХМ (15 мл) перемішують в атмосфері N₂ протягом 45 хвилин, потім додають 4-трифторметил-N-гідрокси-1H-пірол-2-карбоксамідин (160 мг, 0,83 ммоль) і перемішують отриманий розчин протягом 3 годин. Розчин промивають водою, 10% розчином лимонної кислоти й 5% розчином NaHCO₃, висушують над сульфатом натрію й видаляють розчинник, щоб одержати залишок, який очищають за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, петролейний ефір/етилацетат 70:30), щоб одержати продукт у виді сиропу.

Вихід: 43%; PX-MC (RT): 2,66 хв (Спосіб L); MC (ES+) дає m/z: 408,9 (MNa+).

81(D) (S)-3-[3-(4-трифторметил-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлорид

Трет-бутиловий ефір (S)-3-[3-(4-трифторметил-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-карбонової кислоти (140 мг, 0,36 ммоль) розчиняють в 4 М розчині HCl у діоксані (2 мл), і перемішують реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 1 години. Випарюють розчинник при зниженому тиску, щоб одержати цільову сполуку, яку використовують на наступній стадії без подальшого очищення.

Вихід: кількісний; PX-MC (RT): 1,38 хв (Спосіб L); MC (ES+) дає m/z: 286,9 (M+1).

81(E) (4-фторфеніл)-{(S)-3-[3-(4-трифторметил-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидин-1-іл}-метанол

Суміш 6-фторнікотинової кислоти (37 мг, 0,26 ммоль), HOAT (38 мг, 0,28 ммоль) і КДІ.НCl (55 мг, 0,28 ммоль) у сухому ДХМ (8 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 1,5 годин в атмосфері азоту. Реакційну суміш додають до розчину (S)-3-[3-(4-трифторметил-1H-пірол-2-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл]-піперидину гідрохлориду (77 мг, 0,24 ммоль) і третиламіну (73 μл, 0,54 ммоль) у ДХМ (2 мл) і перемішують отриманий розчин при кімнатній температурі протягом ночі. Потім реакційну суміш розбавляють ДХМ і промивають во-

дою. Відокремлюють органічний шар, висушують над Na₂SO₄ і концентрують. Очищення отриманого чорного продукту за допомогою високошвидкісної хроматографії (силікагель, петролейний ефір/етилацетат 50:50) дає 72 мг смолистої твердої речовини.

Вихід: 73%; PX-MC (RT): 2,12 хв (Спосіб L); MC (ES+) дає m/z: 409,8 (MH+), 431,9 (M-Na+).

Фармакологія

Сполуки, що представлені в даному винаході, є позитивними алостеричними модуляторами mGluR5. Як такі, зазначені сполуки не зв'язуються з ортостеричною глутаматною ділянкою розпізнавання, і самі по собі не активують mGluR5. Замість цього в присутності сполук формули I зростає відгук mGluR5 на концентрацію глутамату або агоністу mGluR5. Припускають, що сполуки формули I виконують описану дію на mGluR5 завдяки їхній здатності поліпшувати функціонування рецептора.

Приклад А

Тест на mGluR5 у культурі астроцитів кори головного мозку пацюка

Під дією факторів росту (основний фактор росту фібробластів, епідермальний фактор росту), культивуючі щурячі астроцити експресують групу пов'язаних з I-Gq транскриптів mGlu, а саме mGluR5, але не сплайсингові варіанти mGluR1, наслідком чого є функціональне експресування рецепторів mGluR5 (Miller et al. (1995) J. Neurosci. 15:6103-9). Стимуляція рецепторів mGluR5 селективним агоністом CHPG і повна блокада глутаматіндукуючого фосфоінозитидного (PI) гідролізу й наступної внутрішньоклітинної мобілізації кальцію специфічним антагоністом, таким як MPEP, підтверджує однозначне експресування рецепторів mGluR5 у даному препараті. Зазначений препарат є загальноприйнятним, і його застосовують для оцінки властивостей сполук згідно з даним винаходом збільшувати мобілізацію Ca²⁺, індуковану глутаматом, не проявляючи будь-якої істотної активності при застосуванні у відсутності глутамату.

Первинна культура астроцитів кори головного мозку:

Первинні гліальні культури готують з кори головного мозку ембріонів пацюків Sprague-Dawley у віці від 16 до 19 днів, використовуючи різновид способів, описаних Mc Carthy and de Velhs (1980) J. Cell Biol. 85:890-902 and Miller et al. (1995) J. Neurosci. 15 (9):6103-9. Кору головного мозку розрізають, а потім розділяють шляхом розтирання в стерильному буферному розчині, що містить 5,36 mM KCl, 0,44 mM NaHCO₃, 4,17 mM KH₂PO₄, 137 mM NaCl, 0,34 mM Na₂PO₄, 1 г/л глюкози. Отриманий гомогенат клітин наносять на попередньо покриті полі-D-лізином T175 склянки (BIOCOAT, Becton Dickinson Biosciences, Erembodegem, Belgium) у середовищі Ігла в модифікації Дульбеко (D-MEM GlutaMAX™ I, Invitrogen, Basel, Switzerland), яка містить буфери 25 mM HEPES й 22,7 mM NaHCO₃, й доповненої 4,5 г/л глюкози, 1 mM пірувату й 15% сироватки ембріонів великої рогатої худоби (FBS, Invitrogen, Basel, Switzerland), пеніциліном і стрептоміцином, і інкубують при 37°C в атмосфері 5% CO₂. Для наступного посіву зміст FBS знижують до 10%. Через 12 днів клітини переносять шляхом трипсинізації на попередньо

покриті полі-D-лізіном планшети на 384 чарунки із щільністю 20000 клітин на чарунку у культурі рального буфері.

Тест на мобілізацію Ca^{2+} з використанням астроцитів кори головного мозку пацюка:

Після одного дня інкубації клітини змивають буфером для аналізу, що містить 142 мМ NaCl, 6 мМ KCl, 1 мМ MgSO_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 μM Fluo-4 (TefLabs, Austin, TX), клітини промивають три рази 50 μL буфера ФСБ і знову суспендують в 45 μL буфера для аналізу. Потім планшети переносять у планшет-рідер флуориметричного зображення (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA) для оцінки внутрішньоклітинного переносу кальцію. Після спостереження нульової лінії флуоресценції протягом 10 с, додають на клітинний планшет розчин, що містить 10 μM типової сполуки згідно даному винаходу, розведеної буфером для аналізу (15 μL 4X розведення), у відсутності або в присутності 300 нМ глутамату. В описаних умовах експерименту така концентрація індукє менш ніж 20% максимального відгуку глутамату, і зазначену концентрацію використовують для визначення властивостей позитивних алостеричних модулаторів у сполук згідно даному винаходу. Кінцева концентрація ДМСО в тесті становить 0,3%. У кожному досвіді флуоресценцію потім спостерігають як функцію від часу протягом 3 хвилин й аналізують дані за допомогою Microsoft Excel й GraphPad Prism. Кожну крапку даних також вимірюють два рази.

Результати на Фігурі представляють дію 10 μM сполуки із Прикладу # 1 на первинну культуру mGluR5-експресуючих клітин кори головного мозку у відсутності або в присутності 300 нМ глутамату. Дані представлені як відсоток від максимального відгуку, спостережуваного при обробці клітин 30 μM глутамату. Кожна стовпчаста діаграма являє собою середнє значення й стандартну погрішність середнього для подвійних крапок даних і відображає три незалежних експерименти.

Дані, показані в Прикладі А, демонструють, що сполуки, описані в даному винаході, не впливають *per se* на mGluR5. Навпроти, якщо зазначені сполуки застосовують разом з агоністом mGluR5, таким як глутамат, обмірюваний ефект значно підсилюється в порівнянні з ефектом агоністу, узятого окремо в тій же концентрації. Наведені дані показують, що сполуки згідно даному винаходу є позитивними алостеричними модуляторами рецепторів mGluR5 у природних препаратах.

Приклад В

Тест на mGluR5 на HEK-експресію щурячого mGluR5

Культура клітин

Позитивну функціональну експресію клітин лінії HEK-293, стабільно експресуючих щурячий рецептор mGluR5, визначають, вимірюючи внутрішньоклітинні зміни Ca^{2+} з використанням планшет-рідера флуориметричного зображення (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale CA), у відповідь на

глутамат або відомі селективні агоністи й антагоністи mGluR5. Визначено послідовності RT-PCR-продуктів щурячих mGluR5 у клітинах HEK-293 і виявлено, що вони на 100% ідентичні контрольній послідовності щурячих mGluR5 Genbank'a (NM_017012). Клітини HEK-293, що експресують mGluR5, витримують у середовищі, що містить DMEM, діалізовану сироватку ембріонів великої рогатої худоби (10%), GlutamaxTM (2 мМ), пеніцилін (100ед/мл), стрептоміцин (100 $\mu\text{g}/\text{мл}$), генетицин (100 $\mu\text{g}/\text{мл}$) і гіроміцин-В (40 $\mu\text{g}/\text{мл}$) при 37°C/5% CO_2 .

Флуоресцентний клітинний тест на мобілізацію Ca^{2+}

Після одного дня інкубації клітини промивають буфером для аналізу, що містить 142 мМ NaCl, 6мМ KCl, 1 мМ MgSO_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 μM Fluo-4 (TefLabs, Austin, TX), клітини промивають три рази 50 μL буфера ФСБ і знову суспендують в 45 μL буферу для аналізу. Потім планшети переносять у планшет-рідер флуориметричного зображення (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA) для оцінки внутрішньоклітинного переносу кальцію. Після спостереження нульової лінії флуоресценції протягом 10 секунд додають до клітин зростаючі концентрації типових сполук (від 0,01 до 60 μM) згідно з даним винаходом, розведених буфером для аналізу (15 μL 4X розведення). Кінцева концентрація ДМСО в тесті становить 0,3%. У кожному дослідженні флуоресценцію потім спостерігають як функцію від часу протягом 3 хвилин і аналізують дані за допомогою Microsoft Excel й GraphPad Prism. Кожну точку даних також вимірюють два рази. В описаних умовах експерименту лінія клітин HEK-пацюків mGluR5 здатна безпосередньо визначати позитивні алостеричні модулятори без необхідності спільного застосування глутамату або агоністу mGluR5. Так, DFB, CPPHA й CDPPB, опубліковані стандартні позитивні алостеричні модулятори, які не активні в культурі астроцитів кори головного мозку пацюка без додавання глутамату (Liu et al. (2006) Eur. J. Pharmacol. 536:262-268; Zhang et al. (2005) J. Pharmacol. Exp. Ther. 315:1212-1219), в описаній системі активують щурячі рецептори mGluR5.

Криві концентрація-відгук типових сполук згідно з даним винаходом будують із використанням програмного забезпечення Prism GraphPad (Graph Pad Inc, San Diego, USA). Криві відповідають чотирьохпараметричному логістичному рівнянню:

$$Y = \text{Низ} + (\text{Верх} - \text{Низ}) / (1 + 10^{\wedge}(\text{LogEC}_{50} - X)) * \text{Кут Нахилу})$$

що дозволяє визначити значення EC_{50}

У Таблиці нижче представлені середні EC_{50} , отримані з, щонайменше, трьох повторених двічі незалежних експериментів з обраними молекулами.

Таблиця

Приклад	Ca ⁺⁺ перенесення*	Приклад	Ca ⁺⁺ перенесення*	Приклад	Ca ⁺⁺ перенесення*
1	+++	25	++	49	++
2	+++	26	++	50	+++
3	+++	27	+++	51	+++
4	++	28	+++	52	+++
5	+++	29	+++	53	+++
6	+++	30	+++	54	+++
7	+++	31	+++	55	++
8	++	32	+++	57	++
9	++	33	+++	58	+++
10	+++	34	+++	60	+++
11	++	35	+++	64	++
12	++	36	+++	65	++
13	+	37	++	66	++
14	+	38	++	67	++
15	+	39	+++	68	++
16	++	40	+++	69	++
17	++	41	+++	70	++
18	++	42	+++	71	++
19	++	43	+++	72	++
20	+	44	+++	76	+
21	+++	44	+	77	++
22	+++	45	+++	79	++
23	++	46	+++		
24	++	47	++		

*Легенда Таблиці:

(+): EC₅₀>10μM

(++): 1 μMоль<EC₅₀<10 μM

(+++): EC₅₀<1 μM 5

Приклад С

Тест на зв'язування mGluR5

Активність сполук згідно з даним винаходом досліджують відповідно до методики радіолігандного зв'язування з використанням цілого головного мозку пацюка й тритіймісткого 2-метил-6-(фенілетил)-піридину ([³H]-MPEP) як ліганда, дотримуючись способів, подібних тим, які описані в Gasparini et al. (2002) Bioorg. Med. Chem. Lett. 12:407-409 й в Anderson et al. (2002) J. Pharmacol. Exp. Ther. 303 (3) 1044-1051.

Готування мембран.

Кору головного мозку вирізують із головного мозку пацюків Sprague-Dawley вагою 200-300 м (Charles River Laboratories, L'Arbresle, France). Тканини гомогенізують в 10 об'ємах (об'єму) крижаного 50 мМ Hepes-NaOH (pH 7,4) за допомогою дезінтегратора Polytron (Kinematica AG, Luzern, Switzerland) і центрифугують протягом 30 хв при 40000 g. (4°C). Видаляють супернатант і двічі промивають осад шляхом ресуспензування в 10 об'ємах 50 мМ HEPES-NaOH. Збирають мембрани за допомогою центрифугування й промивають перед остаточним ресуспензуванням в 10 об'ємах 20 мМ HEPES-NaOH, pH 7,4. Визначають концентрацію білка способом Бредфорда (Bio-Rad protein assay, Reinach, Switzerland) з бичачим сироватковим альбуміном як стандарт.

Експерименти по зв'язуванню [³H]-MPEP:

Мембрани розморожують і ресуспендують у буфері для зв'язування, що містить 20 мМ HEPES-NaOH, 3 мМ MgCl₂, 3 мМ CaCl₂, 100 мМ NaCl, pH 7,4. Конкурентні дослідження проводять шляхом інкубації протягом 1 години при 4°C: 3 нМ [³H]-MPEP (39 Ки/ммоль, Tocris, Cookson Ltd, Bristol, U.K.), 50 μг мембран і діапазон концентрацій сполук від 0,003 нМ до 30 μМ, при загальному реакційному об'ємі 300 μл. Неспецифічне зв'язування визначають із використанням 30 μМ MPEP. Реакцію припиняють шляхом швидкої фільтрації через скляні фільтрувальні пластини (Unifilter 96-well GF/B filter plates, Perkin-Elmer, Schwerzenbach, Switzerland) з використанням 4x400 μл крижаного буфера за допомогою колектора клітин (Filtermate, Perkin-Elmer, Downers Grove, USA). Радіоактивність визначають за допомогою рідинної сцинтиляційної спектрометрії з використанням планшет-ридера на 96 чарунок (TopCount, Perkin-Elmer, Downers Grove, USA).

Аналіз даних:

Криві інгібування будують за допомогою програми Prism GraphPad (Graph Pad Software Inc, San Diego, USA). Визначення IC₅₀ виконують на підставі отриманих даних по 8-кратковим кривим концентрація-відгук з використанням нелінійного регресійного аналізу. Обчислюють середні значення IC₅₀, що отримані, щонайменше, у трьох повторених двічі незалежних експериментах на обраних молекулах.

Сполуки відповідно до даної заявки мають значення IC_{50} у діапазоні менше, ніж 100 μM . Приклад # 1 має значення IC_{50} менше ніж 30 μM .

Результати, показані в Прикладах А, В й С демонструють, що сполуки, описані в даному винаході, є позитивними алостеричними модуляторами рецепторів mGluR5 пацюка. Зазначені сполуки активні в природних системах і здатні інгібувати зв'язування прототипного алостеричного модулятора mGluR5 (3H)-MPEP, що, як відомо зв'язується далеко від глутаматного центра зв'язування в трансмембранних доменах рецепторів mGluR5 (Malherbe et al. (2003) Mol. Pharmacol. 64(4):823-32).

Таким чином, алостеричні модулятори, що представлені в даному винаході, як вважають, збільшують ефективність впливу глутамату або агоністів mGluR5 на рецептор mGluR5. Тому вважають, що зазначені позитивні алостеричні модулятори будуть корисні для лікування різних неврологічних і психіатричних розладів, пов'язаних з дисфункцією глутамату, описаних тут як такі, що потребують лікування і інших, які можна лікувати зазначеними позитивними алостеричними модуляторами.

Приклад D

Амфетамінова модель шизофренії

Викликане амфетаміном підвищення рухової активності добре відомо й широко застосовано як модель позитивних симптомів шизофренії. Зазначена модель заснована на тому факті, що амфетамін підвищує моторне поведіння й може викликати в людини психотичний стан (Yui et al. 5 (2000) Ann. N.Y. Acad. Sci. 914:1-12). Далі, добре відомо, що викликане амфетаміном збільшення рухової активності блокує антипсихотичні ліки, які ефективні при лікуванні шизофренії (Arnt (1995) Eur J. Pharmacol. 283:55-62). Зазначені результати демонструють, що викликане амфетаміном збільшення рухової активності є корисною моделлю для перевірки сполук, які можуть бути придатні для лікування шизофренії.

Об'єкти дослідження: Дані дослідження проводять відповідно до захисту тварин із використанням принципів Addex Pharmaceuticals і законів і директив Швейцарії, що контролюють захист і використання тварин Мишей C57BL6/j чоловічої статі (20-30 г) у віці 7 тижнів на момент поставки утримують групами в умовах контрольованої температури й вологості при 12-годинному циклі світло/темрява протягом, щонайменше, 7 днів перед використанням. Миші мають необмежений доступ до води і їжі, крім як під час експериментів по руховій активності.

Оцінка локомоторної (рухової) активності: Досліджують вплив сполук на викликану амфетаміном локомоторну активацію в мишей. Локомоторну активацію в мишей досліджують у пластикових ящиках білих кольорів у формі квадрата 35 см X 35 см зі стінками 40 см висотою. Локомоторну активність (ходьба) спостерігають за допомогою системи відеозапису (VideoTrack, Viewpoint, Champagne au Mont d'Or, France), що записує пересування мишей. Миші перед дослідженням не мають контакту із пристроєм. У день дослідження вводять досліджувані сполуки (10, 30, 50 або 100

мг/кг і р (внутрішньошлунково) або носій за 120 хвилин до амфетаміну сульфату (3,0 мг/кг підшкірно). Відразу після ін'єкції амфетаміну мишей поміщають у ящики для дослідження рухової активності, і протягом 60 хвилин вимірюють їхню рухову активність, обумовлену як пройдена відстань у сантиметрах (см).

Введення сполук: Досліджувані сполуки готують у виді мікросуспензії в стерильній воді (60% кінцевого об'єму) і Labrafil M1944 CS (кісточкове абрикосове масло- Gattefossé, Saint Priest, France) (40% кінцевого об'єму) і вводять в об'ємі 10мл/кг. Миші, оброблені носієм замість досліджуваної сполуки, одержують еквівалентний об'єм носія внутрішньошлунково, без додавання сполуки D-амфетаміну сульфат (Ampho AG, Neuenhof, Switzerland) розчиняють у соляному розчині й вводять у дозі 3,0 мг/кг підшкірно в об'ємі 10мл/кг. Миші, оброблені носієм замість D-амфетаміну, одержують еквівалентний об'єм соляного носія у виді підшкірної ін'єкції.

Статистичний аналіз: Статистичний аналіз проводять за допомогою статистичного програмного забезпечення GraphPad PRISM (GraphPad, San Diego, CA, USA). Дані аналізують із використанням однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA), а потім апостеріорних множинних порівнянь із виправленням Бонфероні, коли це доцільно. Рівень вірогідності встановлений при $p < 0,05$.

Дія сполук на викликану амфетаміном рухову активність у мишей

Типова сполука згідно з даним винаходом значно послабляє викликане амфетаміном збільшення рухової активності.

Сполуки згідно з даним винаходом являють собою алостеричні модулятори рецепторів mGluR5, вони придатні для виробництва ліків, особливо для запобігання або лікування розладів центральної нервової системи, а також інших розладів, на які впливають зазначені рецептори.

Сполуки відповідно до винаходу можна вводити або окремо, або в сполученні з іншими лікарськими засобами, ефективними при лікуванні згаданих вище станів.

Приклади композицій

Типовими прикладами рецептур для композицій відповідно до винаходу є наступні

1) Таблетки

Сполуки із Прикладу 1	від 5 до 50 мг
Дикальційфосфат	20 мг
Лактоза	30 мг
Тальк	10 мг
Стеарат магнію	5 мг
Картопляний крохмаль	до 200 мг

У наведеному прикладі сполуки з Прикладу 1 можна замінити такою ж кількістю будь-якої описаної сполуки Прикладів з 1 по 81.

2) Суспензія

Водну суспензію для орального введення готують таким чином, щоб кожен 1 мілілітр містив від 1 до 5 мг однієї з описаних у Прикладах сполук, 50 мг натрій-карбоксиметилцелюлози, 1 мг бензоату натрію, 500 мг сорбіту й води до 1 мл.

3) Для ін'єкцій

Парентеральну композицію готують, змішуючи 1,5% по вазі активного компонента відповідно

до винаходу з 10% по об'єму пропиленгліколю і води

4) Мазь

Сполука з Прикладу 1

Стеариловий спирт

Ланолін

Білий вазелін

Вода

від 5 до 1000 мг

3 г

5 г

15 г

до 100 г

У наведеному прикладі сполуку з Прикладу 1 можна замінити такою ж кількістю будь-якої сполуки, що описана в Прикладах з 1 по 81.

Обґрунтовані зміни не слід розглядати як відхилення від об'єму винаходу. Повинне бути очевидно, що описаний в такий спосіб винахід фахівець може змінювати багатьма способами.

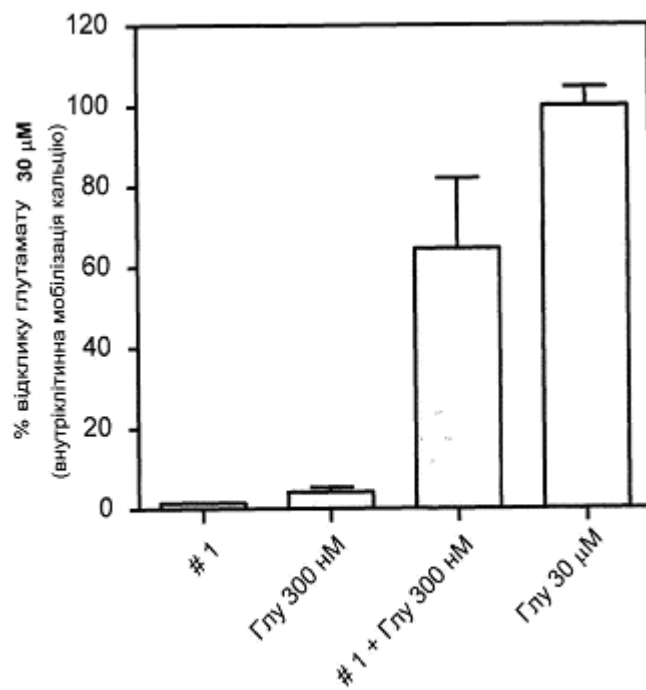


Fig.