



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 100 357** <sup>(13)</sup> **C1**  
 (51) МПК<sup>6</sup> **C 07 D 401/06, 405/06, 409/06, 417/06, A 61 K 31/445**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
 ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

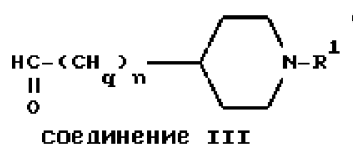
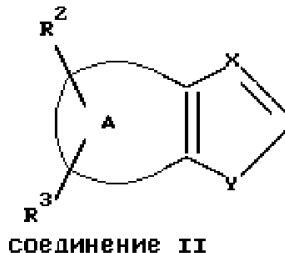
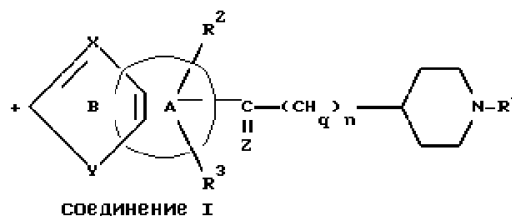
(21), (22) Заявка: 94019972/04, 01.04.1994  
 (30) Приоритет: 03.10.1991 US 771283  
 (46) Дата публикации: 27.12.1997  
 (56) Ссылки: EP, заявка, 0288563, кл. C 07 D 211/14, 1988. EP, заявка, 0351282, кл. C 07 D 401/06, 1990. EP, заявка, 0363963, кл. C 07 D 401/06, 1990. EP, заявка, 0411631, кл. C 07 D 401/06, 1990.  
 (86) Заявка PCT: US 92/07230 (31.08.92)

(71) Заявитель:  
 Пфайзер Инк. (US)  
 (72) Изобретатель: Юпинг Л.Чен[US],  
 Артур А.Нэйджел[US]  
 (73) Патентообладатель:  
 Пфайзер Инк. (US)

(54) ГЕТЕРОАРИЛАМИНЫ ИЛИ ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫЕ СОЛИ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ

(57) Реферат:

Использование: в медицине в качестве ингибиторов ацетилхолинэстеразы. Сущность изобретения: продукты: гетероариламины формулы (I), где А - бензол, R<sup>1</sup> - бензил или алкилтиазолилалкил, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> - водород, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, фенил, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub> или CH<sub>3</sub>C(O)-NH-группы, X - азот или CH, Y - O, S или NR<sup>6</sup>, R<sup>6</sup> - H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, NO<sub>2</sub>-фенил, n - 1-4, q - 1 или 2, Z - кислород. Реагент 1: соединение формулы (II). Реагент 2: соединение формулы (III). Условия реакции: в присутствии основания: 2 с. и 4 з.п. ф-лы, 2 табл.



RU 2100357 C1

RU 2100357 C1



(19) **RU**<sup>(11)</sup> **2 100 357**<sup>(13)</sup> **C1**  
(51) Int. Cl.<sup>6</sup> **C 07 D 401/06, 405/06,**  
**409/06, 417/06, A 61 K 31/445**

RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 94019972/04, 01.04.1994

(30) Priority: 03.10.1991 US 771283

(46) Date of publication: 27.12.1997

(86) PCT application:  
US 92/07230 (31.08.92)

(71) Applicant:  
Pfajzer Ink. (US)

(72) Inventor: Juping L.Chen[US],  
Artur A.Nehjdzhel[US]

(73) Proprietor:  
Pfajzer Ink. (US)

(54) HETEROARYLAMINES OR THEIR PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALTS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED ON THEREOF

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry. SUBSTANCE: products: heteroarylamines of the formula (I) \$\$\$ where A - benzyl; \$\$\$ - benzyl or alkylthiazolylalkyl; \$\$\$ and \$\$\$ - hydrogen, \$\$\$-alkyl, phenyl, \$\$\$ or \$\$\$-(O)-NH-groups; X - nitrogen or CH; Y - O, S or \$\$\$; \$\$\$ - H, \$\$\$-alkyl, \$\$\$-phenyl; n = 1-4; q = 1 or

2; Z - oxygen. Reagent 1: compound of the formula (II) \$\$\$\$. Reagent 2: compound of the formula (III) \$\$\$\$. Reaction condition: in the presence of base. The synthesized compounds were used in medicine as inhibitors of acetylcholine esterase. EFFECT: improved method of synthesis. 6 cl, 2 tbl

RU 2 100 357 C 1

RU 2 100 357 C 1

Изобретение относится к гетероариламинам формулы I, приведенной ниже, и фармацевтически приемлемым солям таких соединений. Соединения формулы I представляют ингибиторы ацетилхолинэстеразы и являются полезными для усиления памяти у пациентов, страдающих от слабоумия и болезни Альцгеймера.

Болезнь Альцгеймера связана с дегенерацией холинергических нейронов в базальном переднем отделе мозга, которые играют фундаментальную роль в познавательных функциях, включая память (Becker et al. Drug Development Research, 12, 163-195 1988).

В результате такой дегенерации у пациентов, страдающих от этой болезни, наблюдается заметное снижение синтеза ацетилхолина, активности холинацетилтрансэстеразы, активности ацетилхолинэстеразы и усвоения холина.

Известно, что ингибиторы ацетилхолинэстеразы являются эффективными в усилении холинергической активности и полезными для улучшения памяти у пациентов с болезнью Альцгеймера.

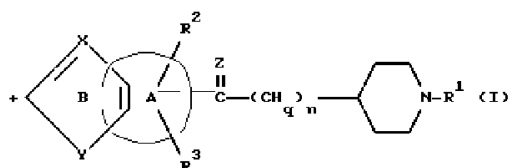
Ингибированием фермента ацетилхолинэстеразы и соединения увеличивают уровень нейротрансмиттера ацетилхолина в мозгу и таким образом усиливают память.

Becker et al. supra, сообщает, что соответствующие изменения, следующие за ингибированием холинэстеразы, совпадают предсказанными уровнями пика ацетилхолина в мозгу.

Они также обсуждают эффективность трех известных ингибиторов ацетилхолинэстеразы физостигмина, метрифоната и тетрагидроаминоакридина.

Патентная заявка США N 07/639614 от 10 января 1991 г. и патентная заявка США N 07/676918 от 28 марта 1991 г. обе относятся в общем к настоящему применению и к гетероариламиновым ингибиторам ацетилхолинэстеразы.

Предлагаемое изобретение относится к соединениям формулы:



где один из R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и боковая цепь, содержащая -C Z, могут быть необязательно присоединены к атому углерода, отмеченному звездочкой в кольце B, скорее чем к атому кольца A;

кольцо A представляет бензо, тиено, пиридо, пиразино, пиримидо, фурано, селено, пирроло, тиазоло или имидазоло;

R<sup>1</sup> представляет фенил, фенил-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, циннамил или гетероарилметил, где гетероарильный остаток указанного гетероарилметила выбран из имидазоло, тиазоло, тиено, пиридо и изоксазоло и где указанный фенильный и указанный гетероарильный остаток могут быть необязательно замещенными одним или двумя заместителями, независимо выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила,

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси и галоида;

R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> являются независимо выбранными из водорода, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, необязательно замещенного от одного до трех атомами фтора, бензилокси, гидроксид, фенила, бензила, галоида, нитро, циано, COOR<sup>4</sup>, CONHR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>COR<sup>5</sup> или CO<sub>p</sub>CH<sub>2</sub>-фенила, где p равно 0, 1 или 2;

или R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> присоединяются к соседним атомам углерода и образуют вместе с углеродами, к которым они присоединяются, 5-ти или 6-членное кольцо, где каждый атом кольца представляет углерод, азот или кислород (например, метилendiокси, этилендиокси или лактамовое кольцо);

R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> являются независимо выбранными из водорода и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, или R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup>, если они являются частью указанного NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, необязательно образуют вместе с азотом, к которому они присоединяются, кольцо, содержащее от 4 до 8 атомов, в котором один из атомов кольца представляет азот и другие представляют углерод, кислород или азот, или R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup>, если они являются частью указанного NR<sup>4</sup>COR<sup>5</sup>, необязательно образуют вместе с атомом азота и углерода, к которым они присоединяются, 4-8-членное лактамовое кольцо;

X представляет азот или CH;

Y представляет кислород, серу или NR<sup>6</sup>;

R<sup>6</sup> представляет водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, CO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил или SO<sub>2</sub>-фенил, где фенильный остаток указанного SO<sub>2</sub>-фенила необязательно может быть замещен одним-пятью заместителями, независимо выбранными из (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила;

n равно целому от 1 до 4;

каждый q представляет независимо 1 или 2 и

Z представляет кислород или серу;

при условии, что любая CH<sub>q</sub> группа, где q равно 1, должна присоединяться к одной и только такой другой группе CH<sub>q</sub>, у которой q равно 1.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтически приемлемым аддитивным солям кислоты соединений формулы I.

Примеры таких фармацевтически приемлемых аддитивных солей кислот представляют соли хлористоводородной кислоты, п-толуолсульфоновой кислоты, фумаровой кислоты, малеиновой кислоты, лимонной кислоты, сукциновой кислоты, салициловой кислоты, щавелевой кислоты, бромистоводородной кислоты, фосфорной кислоты, метансульфоновой кислоты, винной кислоты, ди-п-толуолвинной кислоты и миндальной кислоты.

Кроме того, это изобретение относится к фармацевтической композиции для ингибирования ацетилхолинэстеразы, содержащей соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты и фармацевтически приемлемый носитель.

Изобретение, кроме того, относится к способу ингибирования ацетилхолинэстеразы у млекопитающих, включающему введение млекопитающему соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли

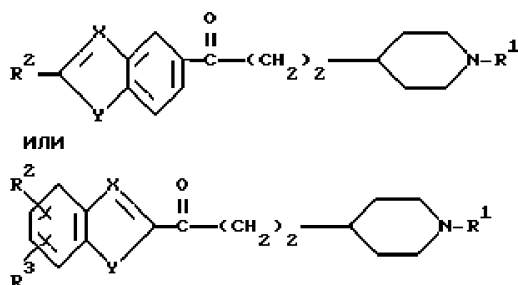
присоединения кислоты в количестве, эффективном для ингибирования ацетилхолинэстеразы.

Изобретение, кроме того, относится к способу усиления памяти или лечения или предупреждения болезни Альцгеймера у млекопитающих, заключающемуся во введении млекопитающему соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты в количестве, эффективном для усиления памяти или лечения или предупреждения болезни Альцгеймера.

Термин "млекопитающий", как он использован здесь, включает людей.

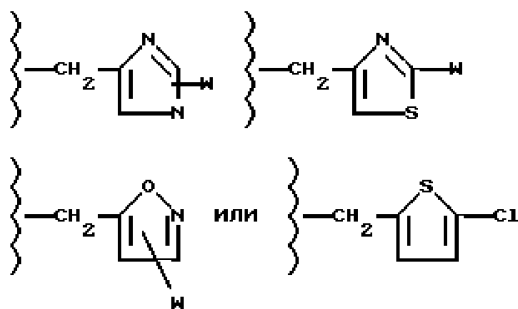
Термин "галогид", как он использован здесь, включает хлор, бром или фтор.

Предпочтительные соединения этого изобретения являются соединениями формулы



X представляет CH, CCH<sub>3</sub>, CCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> или N; Y представляет NH, NCH<sub>3</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, S, O или NSO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> представляют заместители, независимо выбранные из групп, состоящих из (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, хлора, фтора, метокси, amino и  $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ ; или

R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> вместе с углеродом, к которому они присоединяются, образуют  $\gamma$ -лактамовое кольцо; и R<sup>1</sup> представляет бензил, метоксибензил, фторбензил или группу формулы:



W представляет водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, фенил или бензил.

Конкретные предпочтительные соединения изобретения представляют:

- 1-/2-метил-1Н-бензимидазол-5-ил/-3-/1-фенилметил/-4-пиперидинил/-1-пропанон;
- 1-/2-фенил-1Н-бензимидазол-5-ил/-3-/1-фенилметил/-4-пиперидинил/-1-пропанон;
- 1-/1-этил-2-метил-1Н-бензимидазол-5-ил/-3-/1-фенилметил/-4-пиперидинил/-1-пропанон;
- 1-/2-метил-6-бензотиазолил/-3-/1-фенилметил/-4-пиперидинил/-1-пропанон;
- 1-/2-метил-6-бензотиазолил/-3-/1-2-метил-4-тиазолил/метил/-4-пиперидинил/-1-пропанон;
- 1-/5-метил-бензо[b]тиен-2-ил/-3-/1-фенилметил/-4-пиперидинил/-1-пропанон;

- 1-/6-метил-бензо[b]тиен-2-ил/-3-/1-фенилметил/-4-пиперидинил/-1-пропанон;
- 1-/3,5-диметил-бензо[b]тиен-2-ил/-3-/1-фенилметил/-4-пиперидинил/-1-пропанон;
- 1-/бензо[b]тиен-2-ил/-3-/1-фенилметил/-4-пиперидинил/-1-пропанон;
- 1-/бензофуран-2-ил/-3-/1-фенилметил/-4-пиперидинил/-1-пропанон;
- 1-/1-фенилсульфонил-6-метил-индол-2-ил/-3-/1-фенилметил/-4-пиперидинил/-1-пропанон;
- 1-/6-метил-индол-2-ил/-3-/1-фенилметил/-4-пиперидинил/-1-пропанон;
- 1-/1-фенилсульфонил-5-амино-индол-2-ил/-3-/1-фенилметил/-4-пиперидинил/-1-пропанон;
- 1-/5-амино-индол-2-ил/-3-/1-фенилметил/-4-пиперидинил/-1-пропанон и
- 1-/5-ацетиламино-индол-2-ил/-3-/1-фенилметил/-4-пиперидинил/-1-пропанон;
- Примеры других соединений изобретения представляют:
- 1-/6-хинолил/-3-/1-фенилметил/-4-пиперидинил/-1-пропанон;
- 1-/5-индолил/-3-/1-фенилметил/-4-пиперидинил/-1-пропанон;
- 1-/5-бензтиенил/-3-/1-фенилметил/-4-пиперидинил/-1-пропанон;
- 1-/6-хиназолил/-3-/1-фенилметил/-4-пиперидинил/-1-пропанон;
- 1-/6-бензоксазоллил/-3-/1-фенилметил/-4-пиперидинил/-1-пропанон;
- 1-/5-бензофуранил/-3-/1-фенилметил/-4-пиперидинил/-1-пропанон;
- 1-/5-метил-бензимидазол-2-ил/-3-/1-фенилметил/-4-пиперидинил/-1-пропанон;
- 1-/6-метил-бензимидазол-2-ил/-3-/1-фенилметил/-4-пиперидинил/-1-пропанон;
- 1-/5-хлор-бензо[b]тиен-2-ил/-3-/1-фенилметил/-4-пиперидинил/-1-пропанон;
- 1-/5-азаиндол-2-ил/-3-/1-фенилметил/-4-пиперидинил/-1-пропанон;
- 1-/6-азабензо[b]тиен-2-ил/-3-/1-фенилметил/-4-пиперидинил/-1-пропанон;
- 1-/Н-2-оксо-пирроло-[2',3',5,6]бензо[b]тиено-2-ил/-3-/1-фенилметил/-4-пиперидинил/-1-пропанон;
- 1-/6-метил-бензотиазол-2-ил/-3-/1-фенилметил/-4-пиперидинил/-1-пропанон;
- 1-/6-метокси-индол-2-ил/-3-/1-фенилметил/-4-пиперидинил/-1-пропанон;
- 1-/6-метокси-бензо[b]тиен-2-ил/-3-/1-фенилметил/-4-пиперидинил/-1-пропанон;
- 1-/6-ацетиламино-бензо[b]тиен-2-ил/-3-/1-фенилметил/-4-пиперидинил/-1-пропанон и
- 1-/5-ацетиламино-бензо[b]тиен-2-ил/-3-/1-фенилметил/-4-пиперидинил/-1-пропанон;

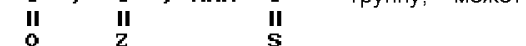
RU 2100357 C1

RU 2100357 C1

таких соединений, имеющих формулу I, включая их смеси.

Получение соединений, имеющих формулу I, иллюстрируется следующими реакционными схемами. За исключением случаев, оговоренных особо, в реакционных схемах и последующем обсуждении  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , n, q, p, X, Y и Z и структурная формула I имеют значения, как они определены выше.

Символ \* (т.е. звездочка), который появляется в нескольких структурах, представленных в реакционных схемах, для каждой структуры, в которой он появляется, обозначает, что боковая цепь, содержащая



быть необязательно присоединена к атому углерода, отмеченному звездочкой, скорее чем к атому кольца A.

Все статьи, книги, патенты и патентные заявки, указанные в следующем ниже обсуждении, приводятся здесь в качестве ссылок.

Схемы 1-5 представлены в конце текста.

Схема 1 иллюстрирует способ получения соединений формулы I, где Z представляет кислород и боковая цепь, содержащая



присоединяется к атому углерода, отмеченному звездочкой в кольце B (далее оно рассматривается как соединение формулы I-A).

Исходные соединения, имеющие формулы II и III, являются либо коммерчески доступными, либо получаемыми способами, описанными в литературе.

(См. J. Med. Chem. 33,2777 /1990/; Tetrahedron Letters, 30, 6117, /1989/; Eur. J. Med. Chem. 25, 191 /1990/; Heterocycles, 29, 849 /1989/; J. Org. Chem. 47,757 /1982/; J. Org. Chem. 54, 4350 /1989/; Tetrahedron, 44, 3195 /1988/; Zur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 21,233 /1986/; Chem. Ber. 88,34 /1954/; Tetrahedron, 28, 2553 /1972/; J. Chem. Soc. /C/ 1733 /1968/; United States Patent 4909694; J. Heterocyclic Chem. 25, 1271 /1988/; Bull. Chem. Soc. Jpn. 58,785 /1986/; J. Ind. Chem. Soc. 12, 561 /1975/; и Synthetic Communications 14, 947 (1984).

Относительно схемы 1, соединение формулы 11 взаимодействует с соответствующим соединением формулы II в присутствии основания, с образованием соответствующего соединения формулы IV.

Эту реакцию обычно проводят в соответствующем инертном растворителе при температуре от около -78°C до около 0°C. Соответствующие растворители включают тетрагидрофуран (ТГФ), простой эфир, толуол, метиленхлорид, бензол и диоксан.

Соответствующие основания включают литий/бис/триметилсиллил/амид, литийдиизопропиламид, натрийдиизопропиламид, натрийбис/триметилсиллил/амид, n-буллитий, /n-BuLi/, с-буллитий /s-BuLi/ и t-буллитий /t-BuLi/.

Соединение формулы IV, полученное в предыдущей стадии, затем превращают в соответствующее соединение формулы I-A взаимодействием его с окисляющим агентом.

Примеры окисляющих агентов, которые

могут быть использованы, включают двуокись марганца, трехокись хрома и двуокись селена. Двуокись марганца является предпочтительной.

5 Обычно окисление проводят в инертном реакционном растворителе при температуре от около комнатной до около 80°C, предпочтительно от около 50°C до около 80 °C.

10 Примеры соответствующих растворителей представляют метиленхлорид, хлороформ, этилацетат, бензол и толуол. Предпочтительным растворителем является метиленхлорид или бензол.

15 Схема 2 иллюстрирует способ получения соединений формулы I, где Z представляет кислород и n равно 2, 3 или 4 (далее это относится к соединениям формулы I-A), и соединений формулы I, где n равно 2, 3 или 4 и (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> группа содержит по крайней мере одну углерод-углеродную двойную связь (далее это относится к соединениям формулы I-B).

20 Относительно схемы 2, исходные соединения, имеющие формулу V и VI, могут быть коммерчески доступными или получены, как описано в литературе (см. J. Org. Chem. 54, 4350, /1989/; Tetrahedron, 44, 3195 /1988/; Chem. Pharm. Bull, 39, 181 /1991/; Chem. Ber. 119,2069 /1986/; и J. Ind. Chem. Soc. 12,561 (1975).

30 Как показано в схеме 2, соединение формулы V взаимодействует с альдегидом формулы VI в присутствии основания с образованием соответствующего соединения формулы VII.

35 Соответствующие основания для этой реакции включают гидрид натрия, литий/бис/триметилсиллил/амид, пиперидин, пирролидин, литийдиизопропиламид, натрийдиизопропиламид, n-буллитий и s-буллитий.

40 Реакцию обычно проводят в инертном реакционном растворителе, таком как ТГФ, диметилформамид (ДМФА), диоксан, толуол, метиленхлорид или эфир, с предпочтительными ТГФ, эфиром или толуолом.

45 Температура реакции может быть в области от около -78°C до около 40°C и является предпочтительной от около -78 °C до около 0°C.

50 Если реакцию между соединениями формулы V и VI проводят в присутствии натрия или калия (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкоксида, то предпочтительно используют толуол, ДМФА, ТГФ или метиленхлорид в качестве растворителя, с (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)спиртом или без него, и реакцию проводят при температуре от около -40°C до 80°C, более предпочтительно от около 0°C до около комнатной температуры.

55 Подвергая соединение формулы VII, полученные таким образом, реакции элиминирования, получают соответствующее соединение формулы IB.

60 Элиминирование обычно проводят взаимодействием соединения формулы VII, в присутствии основания, с реагентом, способным образовывать удаляемую группу при взаимодействии с гидроксигруппой формулы VII.

Соответствующие реагенты включают уксусный ангидрид, R<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>Cl, R<sup>7</sup>COCl,

$R^7\text{OCOCi}$  и  $R^7\text{NCO}$ , где  $R^7$  выбран из ( $C_1-C_4$ )алкила или фенила, необязательно замещенного ( $C_1-C_6$ )алкилом, ( $C_1-C_4$ )алкокси или нитро.

Примеры соответствующих оснований представляют триэтиламин, диизопропилэтиламин, diazобикклоундекан (ДБУ) и диазабикклононан. Растворитель может быть любым инертным реакционным растворителем (например, метиленхлорид, хлороформ, ТГФ или толуол).

Температура реакции может быть в области от около  $0^\circ\text{C}$  до около  $60^\circ\text{C}$  и, предпочтительно, от около  $0^\circ\text{C}$  до около комнатной температуры.

Кроме того, соединения формулы IV могут быть получены взаимодействием соответствующего соединения формулы VII с солью Burgess Inner. Соль Burgess Inner может быть получена из хлорсульфонилозианата, метанола и триэтиламина, как описано в J. Amer. Chem. Soc. 90, 4744 /1968/.

Вообще, эту реакцию проводят в инертном растворителе, таком как ТГФ, эфир бензол, толуол или диоксан, предпочтительно, ТГФ, при температуре от около комнатной до температуры флегмы растворителя, предпочтительно, от около  $50^\circ\text{C}$  до около  $80^\circ\text{C}$ .

Соответствующее соединение формулы I-A' затем получают гидрированием соединения формулы I-B, полученного в вышеуказанной стадии.

Вообще гидрирование сопровождается использованием двуокиси платины или палладия на угле при давлении от около  $0,2\text{ кг/см}^2$  до около  $0,35\text{ кг/см}^2$ .

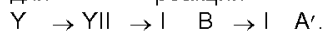
Соответствующие инертные реакционные растворители включают ТГФ, метанол, этанол, этилацетат и их смеси. Предпочтительно растворитель представляет смесь этанола и ТГФ или смесь этанола и этилацетата.

Температура реакции может быть в области от около  $0^\circ\text{C}$  до около  $60^\circ\text{C}$ . Предпочтительно, температура представляет комнатную температуру.

Получение соединений, имеющих формулы I-C и I-D иллюстрируется в схеме 3. Соединения формулы I-C представляют те соединения формулы I, где A представляет бензо, Y представляет  $\text{NR}^6$ ,  $\text{R}^6$  представляет водород, X представляет азот,  $\text{R}^3$  представляет водород и  $\text{R}^2$  присоединяется к атому углерода, отмеченному звездочкой (\*) в кольце B.

Соединения формулы I-D представляют те соединения формулы I, где A представляет бензо, Y представляет  $\text{NR}^6$ ,  $\text{R}^6$  представляет значение, другое чем водород, X представляет азот,  $\text{R}^3$  представляет водород и  $\text{R}^2$  присоединяется к атому углерода, отмеченному звездочкой (\*) в кольце B.

Относительно схемы 3, реакцию соединения формулы IX с альдегидом формулы X с получением соединения формулы XI проводят, используя способ, представленный в схеме 2 и описанный выше для реакции стадий



Полученное соединение формулы XII затем подвергают циклизации в присутствии

кислоты с получением соответствующего соединения формулы I-C.

Примеры кислоты, которые могут быть использованы, представляют уксусную кислоту, смесь уксусной кислоты и ( $C_1-C_4$ )спирта, хлористоводородную кислоту и эфир, насыщенный хлористым водородом.

Эту реакцию обычно проводят при температуре от около комнатной до около  $120^\circ\text{C}$ . Температуры от около  $60^\circ\text{C}$  до около  $90^\circ\text{C}$  являются предпочтительными.

Группа  $\text{R}^6$  может быть присоединена к соединению формулы I-C для получения соответствующего соединения, имеющего формулу I-D, взаимодействием соединения формулы I-C с соединением формулы  $\text{R}^6\text{L}$ , где L представляет удаляемую группу.

Эту реакцию обычно проводят в инертном растворителе в присутствии основания при температуре от около  $-78^\circ\text{C}$  до около температуры флегмы растворителя.

Соответствующие основания включают гидрид натрия, литийдиизопропиламид, т-бутиллитий, т-бутоксид калия.

Соответствующие растворители включают ТГФ метиленхлорид, бензол, эфир, толуол или диоксан. Реакцию предпочтительно проводят в ТГФ в присутствии гидрида натрия при температуре от около  $0^\circ\text{C}$  до около  $30^\circ\text{C}$ .

Схема 4 иллюстрирует получение соединений формулы I, где Z представляет серу (далее это относится к соединениям формулы I-F), из соединений формулы I-E.

Это превращение сопровождается взаимодействием соединения I-E с реагентом Lawesson/2,4-бис/4-метоксифенил/-1,3-дитиа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфид/ или пентасульфида фосфора ( $\text{P}_2\text{S}_5$ ).

Типично эту реакцию проводят в инертном реакционном растворителе, таком как ТГФ, ацетонитрил, хлороформ или толуол при температурах от около комнатной температуры до около  $120^\circ\text{C}$ . Предпочтительно реакцию проводят в ТГФ или толуоле при температуре от около  $60^\circ\text{C}$  до около  $80^\circ\text{C}$ .

Соединения формулы I, где  $\text{R}^1$  представляет заместитель другой, чем бензил, могут быть получены из соответствующих соединений формулы I, где  $\text{R}^1$  представляет бензил (далее это относится к соединениям формулы I-G), как описано ниже и иллюстрируется схемой 5.

Сначала, соединение формулы I-G взаимодействует с хлорформатом формулы  $\text{ClCOR}^9$ , где  $\text{R}^9$  представляет  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2$ ,

$\text{CH}_2\text{CH}_3$  или  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ . Предпочтительный реагент представляет 1-хлорэтилхлорформат (эфир хлормуравьиной кислоты).

Эту реакцию, которая дает соответствующее соединение формулы XIV, обычно проводят в инертном реакционном растворителе, таком как метиленхлорид, хлороформ, дихлорэтан, ТГФ или толуол, предпочтительно толуол, при температуре от около  $60^\circ\text{C}$  до около  $100^\circ\text{C}$ , предпочтительно от около  $80^\circ\text{C}$  до около  $85^\circ\text{C}$ .

Нагревание соединения формулы XIV, полученного таким образом, в ( $C_1-C_4$ )спирте, предпочтительно метаноле или этаноле, дает

соответствующее соединение формулы XV.

Температура реакции может быть в области от около 80°C до около температуры флегмы растворителя и предпочтительно около температуры флегмы растворителя.

Соединение формулы XV, полученное в вышеуказанной стадии, затем алкилируют и таким образом превращают в соответствующее соединение формулы I взаимодействием его с соединением формулы R<sup>1</sup>L, где L представляет удаляемую группу, в присутствии основания.

Примеры соответствующих живущих групп представляют хлор, бром, иод, мезилат, тозилат и трифлат (OTf). Соответствующие основания включают пиридин, триэтиламин, диметиламинопиридин и карбонат калия. Триэтиламин является предпочтительным.

Обычно алкилирование проводят в инертном реакционном растворителе, таком как метилхлорид или ДМФА, при температуре от около 0°C до около 100°C, предпочтительно от около комнатной температуры до около 60°C.

В каждой приведенной выше реакции давление не является критическим. Подходящим является давление в области около 0,5 до 3 атм, и нормальное давление (обычно около 1 атм) является предпочтительным для удобства.

Для этих реакций, где предпочтительные температуры меняются в зависимости от реагирующих соединений, не установлено предпочтительной температуры.

Для таких реакций предпочтительные температуры для данных реагентов могут быть определены наблюдением за реакцией с использованием тонкослойной хроматографии.

Соединения изобретения могут быть введены пациенту различными способами, например, орально в виде капсул или таблеток, парентерально в виде стерильных растворов или суспензий и в некоторых случаях внутривенно в форме раствора.

Соединения изобретения в форме свободного основания могут быть включены в композицию и введены в форме их фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот.

Дневная доза соединений изобретения обычно находится в области от около 1 до 300 мг/дн для взрослого человека и может быть введена одной дозой или несколькими дозами.

Для парентерального введения, когда соединения изобретения вводят в форме раствора или суспензии, они обычно присутствуют при концентрации по крайней мере 1 мас. и предпочтительно между 4-70 мас. (на полный вес раствора) of the unit). Парентеральная доза обычно находится между около 5 до 100 мг активного соединения/ий/.

Соединения настоящего изобретения могут быть введены орально с инертным разбавителем или съедобным носителем, или они могут быть заключены в желатиновые капсулы или сформованы в таблетки.

Такие препараты должны содержать по крайней мере 0,5% активного соединения/ий/, но концентрация может меняться в зависимости от отдельной формы и может быть от 4 до 70 мас. (на полный вес препарата). Оральная доза типично содержит

между 1,0 мг и 300 мг активного соединения.

Активность соединений настоящего изобретения в качестве ингибиторов ацетилхолинэстеразы может быть определена рядом стандартных биологических или фармакологических тестов.

Одна из таких процедур для определения ингибирования холинэстеразы описана Ellman et al. "A New and Rapid Colorimetric Determination of Acetylcholinesterase Activity", Biochem. Pharm, 1,88 /1961/.

Настоящее изобретение иллюстрируется следующими примерами. Понятно, однако, что изобретение не ограничивается конкретными деталями этих примеров.

Температуры плавления не поправлены. Спектры протонного магнитного резонанса (<sup>1</sup>H-ЯМР) и <sup>13</sup>C ядерного магнитного резонанса (<sup>13</sup>C ЯМР) были измерены для растворов в дейтерохлороформе (CDCl<sub>3</sub>) и положение пиков выражается в частях на миллион (ppm) с использованием в качестве стандарта тетраметилсилана (TMS).

Формы пиков определяются следующим образом: с -синглет; d -дублет; m - триплет; кв. -квартет; м -мультиплет; ш -широкий (см. табл.1).

Пример 1.

1-/2-/5-метил-бензотиенил/-3-/1- /фенилметил/-4-пиперидинил/-2-пропен-1-ол.

Раствор 5-метил-бензотиофена (356 мг, 2,4 ммоль) в 10 мл сухого тетрагидрофурана (ТГФ) обрабатывают n-бутиллитием /n-BuLi/ при -10°C и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин.

К реакционной смеси добавляют раствор 3-/4- /N-бензилпиперидинил/пропеналя /550 мг, 2,4 ммоль/ в 5 мл сухого ТГФ при комнатной температуре.

После перемешивания в течение 30 мин смесь гасят водой и экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат и концентрируют с получением 750 мг /90%/ желаемого продукта.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,3-2,1 /м, 7H/, 2,3-2,5 /м, 3H/, 2,7-3,0 /м, 2H/, 3,47 /с, 2H/, 5,37 /д, 1H/, 5,6-5,8 /м, 2H/, 7,0-7,7 /м, 9H/, м.д.

Соединения, указанные в названиях примеров 2-4, были получены способом, аналогичным тому, который описан в примере 1.

Пример 2.

1-/2-/6-метилбензотиенил/-3-/1- /фенилметил/-4-пиперидинил/-2-пропен-1-ол.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): d 1,3-2,0 /м, 7H/, 2,4 /с, 3H/, 2,8-2,95 /м, 2H/, 3,45 /с, 2H/, 5,35 /д, 1H/, 5,6-5,8 /м, 2H/, 7,0-7,6 /м, 9H/, м.д.

Пример 3.

1-/2-/2,5-диметил-бензотиенил/-3- /1- /фенилметил/-4-пиперидинил-2-пропен-1-ол

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): d 1,35-2,0 /м, 7H/, 2,3 /с, 3H/, 2,5 /с, 3H/, 2,8-2,9 /м, 2H/, 3,5 /с, 2H/, 3,7-3,8 /м, 1H/, 5,5-5,9 /м, 3H/, 7,0-7,8 /м, 8H/, м. д.

Пример 4.

1-/2-бензотиенил/-3-/1- /фенилметил /-4-пиперидинил/-2-пропен-1-ол.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): d 1,3-2,0 /м, 7H/, 2,7-2,9 /м, 2H/, 3,45 /с, 2H/, 5,4 /д, 1H/, 5,6-5,8 /м, 2H/, 7,1 /с, 1H/, 7,2-7,3 /м, 7H/, 7,65 /дд, 1H/, 7,72 /дд, 1H/ м.д.

Пример 5. 5-метил-бензотиен-2-ил-2-*l*-*l*-фенилметил/4-пиперидинил/винил кетон.

Раствор неочищенного 1-*l*-2-*l*-метил-бензотиенил/-3-*l*-1-фенилметил/-4-пиперидинил/-2-пропен-1-ола /750 мг, 2,16 ммоль/ из примера 1, в 30 мл бензола обрабатывают двуокисью марганца /1,8 г, 20,7 ммоль/ и полученную суспензию нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч.

Смесь охлаждают до комнатной температуры и фильтруют через целит (Celite®). Фильтрат концентрируют досуха с получением 602 мг неочищенного коричневого полутвердого продукта.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,4-1,9 /м, 4H/, 2,0 /дт, 2H/, 2,15-2,3 /м, 1H/, 2,4 /с, 3H/, 2,8-3,0 /м, 2H/, 3,5 /с, 2H/, 6,8 /с, 0,4H/, 6,85 /с, 0,6H/, 7,0-7,18 /м, 1H/, 7,2-7,9 /м, 9H/, м.д.

Указанные в названии примеров 6 и 7 соединения были получены способом, аналогичным способу, описанному в примере 5.

Пример 6.

2,5-диметил-бензотиен-2-ил-2-*l*-1-фенилметил/4-пиперидинил/винил кетон.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): d 1,5-2,0 /м, 4H/, 2,1 /дт, 2H/, 2,2-2,4 /м, 1H/, 2,56 /с, 3H/, 2,8 /с, 3H/, 2,9-3,05 /м, 2H/, 3,56 /с, 2H/, 6,72 /с, 0,4H/, 6,8 /с, 0,6H/, 7,06 /д, 0,6H/, 7,1 /д, 4H/, 7,3-7,8 /м, 8H/, м.д.

Пример 7.

Бензотиен-2-ил-2-*l*-1-фенилметил/4-пиперидинил/винил кетон.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): d 1,4-1,9 /м, 4H/, 1,95-2,1 /дт, 2H/, 2,2-2,35 /м, 1H/, 2,8-3,0 /м, 2H/, 3,54 /с, 2H/, 6,86 /с, 0,4 H/, 6,9 /с, 0,6H/, 7,1 /д, 0,6H/, 7,15 /д, 0,4H/, 7,2-8,0 /м, 10H/, м.д.

Пример 8.

1-*l*-5-метил-бензо[*b*]тиен-2-ил/-3-*l*-1-фенилметил/4-пиперидинил-1-пропанон.

Раствор неочищенного 5-метил-бензотиен-2-ил-2-*l*-1-фенилметил/4-пиперидинил/винилкетона из примера 5 /600 мг, 1,6 ммоль/ в смеси этанола /20 мл/ и этилацетата /40 мл/ обрабатывают окисью платины /PtO<sub>2</sub> 60мг/ и гидрируют при давлении 3,5 кг/см<sup>2</sup> в течение 2 ч.

(Тонкослойная хроматография указывает на то, что реакция не окончена). Добавляют дополнительно 45 мг PtO<sub>2</sub> и смесь гидрируют дополнительно 1 ч. Смесь фильтруют через Celite®, и фильтрат концентрируют досуха и очищают хроматографией, используя хлороформ с 2% метанола в хлороформе в качестве элюэнта с получением 232 мг указанного в названии соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,2-2,1 /м, 9H/, 2,52 /с, 3H/, 2,9-3,0 /м, 2H/, 3,05 /т, 2H/, 3,52 /с, 2H/, 7,2-7,4 /м, 6H/, 7,7 /с, 1H/, 7,75 /д, 1H/, 7,9 /с, 1H/ м.д.

Указанные в названии примеров 9-11 соединения были получены способом, аналогичным тому, который был описан в примере 8.

Пример 9. 1-*l*-5-метил-бензо[*b*]тиен-2-ил-3-*l*-1-фенилметил/4-пиперидинил-1-пропанон.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): d 1,2-2,05 /м, 9H/, 2,5 /с, 3H/, 2,7-2,8 /м, 2H/, 3,0 /т, 2H/, 3,5 /с, 2H/, 7,2-7,4 /м, 6H/, 7,65 /с, 1H/,

7,8 /д, 1H/, 7,9 /с, 1H/ м.д.

Пример 10.

1-*l*-3,5-диэтил-бензо[*b*]тиен-2-ил/-3-*l*-1-фенилметил/4-пиперидинил-1-пропанон.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): d 1,2-2,0 /м, 9H/, 2,5 /с, 3H/, 2,75 /с, 3H/, 2,8-3,0 /м, 4H/, 3,5 /с, 2H/, 7,2-7,8 /м, 8H/ м.д.

Пример 11. 1-*l*-бензотиен-2-ил/-3-*l*-1-фенилметил/4-пиперидинил/1-пропанон.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): d 1,1-2,0 /м, 9H/, 2,8-2,95 /м, 2H/, 3,05 /т, 2H/, 3,5 /с, 2H/, 7,2-7,5 /7H/, 7,8-7,9 /м, 2H/, 7,95 /с, 1H/ м.д.

Пример 12.

Бензофуран-2-ил-2-*l*-1-фенилметил/4-пиперидинил/винил кетон.

К раствору диизопропиламина /0,5 мл, 3,6 ммоль/ в 15 мл сухого ТГФ добавляют 2,5 М н-бутиллития /1,3 мл, 3,3 ммоль/ при -78 °С. После перемешивания при -78 °С в течение 20 мин добавляют раствор бензофуран-2-ил метилкетона /0,48 г, 3 ммоль/ в 3 мл сухого ТГФ при -78 °С и перемешивают при этой температуре в течение 1,5 ч.

Смесь гасят водой и рассолом и экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат и концентрируют, получая 1,117 г продукта в виде масла. Масло растворяют в 15 мл метилхлорида и обрабатывают мезилхлоридом /0,24 мл, 3 ммоль/ и триэтиламино /0,42 мл, 3 ммоль/ при комнатной температуре.

Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, затем гасят водой и экстрагируют метилхлоридом. Органический слой сушат и концентрируют, получая 0,827 г неочищенного продукта, который очищают хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюэнта хлороформ с 5% метанола в хлороформе, получая 430 мг небелых кристаллов. Т.пл. 186-188 °С.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): d 1,8-3,0 /м, 7H/, 3,1-3,4 /м, 2H/, 4,0 /шр. с, 2H/, 6,9 /с, 0,4H/, 6,96 /с, 0,6H/, 7,1 /д, 0,6H/, 7,15 /д, 0,4 H/, 7,2-7,7 /м, 10H/ м.д.

Пример 13.

Бензофуран-2-ил-3-*l*-1-фенилметил/4-пиперидинил/пропанон.

Раствор бензофуран-2-ил 2-*l*-1-фенилметил/4-пиперидинил/винилкетона /410 мг/ в смеси этанола /70 мл/ и этилацетата /40 мл/ обрабатывают оксидом платины /80 мг/ и гидрируют при 3,1 кг/см<sup>2</sup> в течение 1 ч.

Смесь фильтруют через Celite® и фильтрат концентрируют досуха, получая небелое твердое вещество, которое перекристаллизовывают из этилацетата, получая 162 мг белых кристаллов.

Т.пл. 199-200 °С

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,4-2,2 /м, 7H/, 2,4-2,6 /м, 2H/, 2,97 /т, 2H/, 3,3-3,5 /м, 2H/, 4,01 /ABq, 2H/, 7,1-7,7 /м, 10H/ м.д.

Пример 14.

1-*l*-2-*N*-фенилсульфонил-6-метил-индолил/-3-*l*-1-фенилметил/4-пиперидинил-2-пропен-1-ол.

Раствор *N*-фенилсульфонил-6-метилиндола /1,18 г, 4,34 ммоль/ в 30 мл сухого ТГФ охлаждают до -78 °С и обрабатывают 3,5 мл /5,2 ммоль/ 1,5 М литийдиизопропиламида в циклогексане при -78 °С.



После перемешивания при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч раствор 3-1-1-фенилметил-4-пиперидинил-2-пропеналя /1,0 г, 4,36 ммоль/ в 5 мл сухого ТГФ добавляют при  $-78^{\circ}\text{C}$  и перемешивают при этой температуре в течение 40 мин.

Смесь гасят водой и экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат и концентрируют, получая 2,23 г оранжевого масла. Масло очищают хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюэнта 2% метанола в хлороформе, и получают 1,0 г указанного в названии соединения в виде желтого масла.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,4-1,8 /м, 4H/, 1,9-2,1 /м, 3H/, 2,45 /с, 3H/, 2,85-2,95 /м, 2H/, 3,3 /шир. с, 1H/, 3,5 /с, 2H/, 5,6-5,9 /м, 3H/, 6,55 /с, 1H/, 7,02 /дд, 1H/, 7,2-7,9 /м, 12H/ м.д.

Пример 15.

N-фенилсульфонил-6-метил-индол-2-ил-2-1-1-фенилметил-4-пиперидинил/винилкетон.

Раствор 1-1/2-N-фенилсульфонил-6-метил-индолил-3-1-1-фенилметил-4-пиперидинил-2-пропен-1-ола /1,2 г, 2,4 ммоль/ в 30 мл сухого метилхлорида обрабатывают двуокисью марганца / $\text{MnO}_2$ / /1,0 г, 11,5 ммоль/.

Смесь перемешивают в течение 4 ч при кипячении с обратным холодильником, охлаждают до комнатной температуры и фильтруют через Celite®.

Фильтрат концентрируют, получая желтое масло, которое очищают хроматографией на колонке с силикагелем, используя в качестве элюэнта хлороформ с 2,5% метанола в хлороформе, получая 740 мг /выход 62%/ указанного в названии соединения в виде желтого масла.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,4-1,8 /м, 4H/, 1,9-2,1 /м, 2H/, 2,15-2,3 /м, 1H/, 2,5 /с, 3H/, 2,85-3,0 /м, 2H/, 3,5 /с, 2H/, 6,55 /с, 0,45H/, 6,55 /с, 0,55H/, 6,9 /д, 0,55H/, 6,98 /д, 0,45H/, 7,0 /с, 1H/, 7,1 /д, 1H/, 7,25-7,55 /м, 9H/, 7,9-8,1 /м, 3H/ м.д.

Пример 16.

1-1-1-фенилсульфонил-6-метил-индол-2-ил-3-1-1-фенилметил-4-пиперидинил-1-пропанон.

Раствор N-фенилсульфонил-6-метил-индол-2-ил-2-1-1-фенилметил-4-пиперидинил/винилкетона /360 мг, 7,2 ммоль/ в смеси ТГФ/этанол /25 мл/25мл/ обрабатывают пятиокисью платины / $\text{PtO}_2$ / /40 мг/ и гидрируют при  $361\text{ кг/см}^2$  в течение 75 мин.

Смесь фильтруют через целит Celite®. Фильтрат концентрируют досуха, получая темное масло, которое очищают хроматографией на силикагеле, используя хлороформ в качестве элюэнта и получая 200 мг указанного в названии соединения в виде желтого масла.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,2-1,75 /м, 7H/, 1,8-2,0 /м, 2H/, 2,5 /с, 3H/, 2,8-3,0 /м, 4H/, 3,5 /с, 2H/, 7,0 /с, 1H/, 7,1 /д, 1H/, 7,2-8,0 /м, 12H/ м.д.

Пример 17. 1-1/6-метил-индол-2-ил-3-1-1-фенилметил-4-пиперидинил-1-пропанон.

Суспензию N-фенилсульфонил-6-метил-индол-2-ил-2-1-1-фенилметил-4-пиперидинил/этилкетон

на /150 мг/ в 20 мл метанола обрабатывают 1,5 мл раствора 2N гидроокиси натрия / $\text{NaOH}$ /, нагревают при кипячении с обратным холодильником и перемешивают при этой температуре в течение 70 мин.

Смесь гасят водой и экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат и концентрируют, получая 100 мг указанного в названии соединения в виде коричневого твердого вещества.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,2-1,8 /м, 7H/, 1,8-2,0 /м, 2H/, 2,42 /с, 3H/, 2,8-3,0 /м, 4H/, 3,5 /с, 2H/, 6,95 /д, 1H/, 7,1 /с, 1H/, 7,2-7,35 /м, 6H/, 7,55 /д, 1H/ м.д.

Пример 18.

1-1/2-бензотиазолил-3-1-1-фенилметил-4-пиперидинил-2-пропен-1-ол.

Раствор бензотиазола /0,243 г, 1,8 ммоль/ в 5 мл сухого ТГФ обрабатывают 1,5 М литийдиизопропиламида в циклогексане /1,45 мл/ при  $-78^{\circ}\text{C}$  и перемешивают при этой температуре в течение 15 мин. Раствор 3-1-1-фенилметил-4-пиперидинил/пропеналя /452 мг, 1,97 ммоль/ в 3 мл сухого ТГФ добавляют при  $-78^{\circ}\text{C}$  и перемешивают при этой температуре в течение 30 мин.

Смесь гасят водой и экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат и концентрируют, получая желтое вязкое масло с количественным выходом.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,6-2,15 /м, 7H/, 2,85-3,0 /м, 2H/, 3,5 /с, 2H/, 5,5 /д, 1H/, 5,7-6,1 /м, 2H/, 7,2-7,6 /м, 7H/, 7,9 /д, 1H/, 8,0 /д, 1H/ м.д.

Пример 19. 2-1/бензотиазолил-2-1-1-фенилметил-4-пиперидинил-винилкетон

Раствор

1-1/2-бензотиазолил-3-1-1-фенилметил-4-пиперидинил-2-проен-1-ола /654 мг, 1,8 ммоль/ в 25 мл метилхлорида обрабатывают  $\text{MnO}_2$  /0,782 г, 9 ммоль/ и нагревают при кипячении с обратным холодильником. Через 3 ч смесь фильтруют через Celite® и фильтрат концентрируют, получая 0,655 мг темного масла.

Масло очищают хроматографически на силикагеле, используя в качестве элюэнта 2% метанола в хлороформе, получая 0,487 г янтарного масла, которое становится твердым при стоянии в течение ночи.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,5-1,9 /м, 4H/, 2,0-2,15 /м, 2H/, 2,3-2,5 /м, 1H/, 3,5 /с, 2H/, 7,2-7,6 /м, 9H/, 8,0 /дд, 1H/, 8,2 /дд, 1H/ м.д.

Пример 20.

1-1/бензотиазол-2-ил-3-1-1-фенилметил-4-пиперидинил-1-пропанон.

Раствор 2-бензотиазолил-2-1-1-фенилметил-4-пиперидинил/винилкетона /146 мг, 0,4 ммоль/ в смеси этилацетат/этанол /10 мл/10 мл/ обрабатывают  $\text{PtO}_2$  /20 мг/ и гидрируют при  $3,5\text{ кг/см}^2$  в течение 3 ч.

Смесь фильтруют через Celite®, и фильтрат концентрируют досуха, получая 0,154 г темного масла. Масло очищают хроматографией на колонке с силикагелем, используя в качестве элюэнта хлороформ, и получают 37 мг указанного в названии соединения в виде коричневого масла.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,2-1,4 /м, 3H/, 1,7-1,85 /м, 4H/, 1,85-2,1 /м, 2H/, 2,8-3,0 /м, 2H/, 3,3 /дд, 2H/, 3,5 /с, 2H/, 7,2-7,4

/м, 5Н/, 7,45-7,65 /м, 2Н/, 7,95 /дд, 1Н/, 8,2 /д, 1Н/ м.д.

Пример 21.

N-фенилсульфонил-5-нитроиндол

Раствор 5-нитроиндола /1,62 г, 10 ммоль/ в 30 мл диметилформамида /ДМФА/ обрабатывают 60% гидридом натрия /0,44 г, 11 ммоль/ при комнатной температуре. Через 3 мин добавляют бензолсульфонилхлорид /1,766 г, 10 ммоль/.

Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и обрабатывают 250 мл воды. Полученный осадок фильтруют, получают желтое твердое вещество, которое откачивают в вакууме, получая 2,7 г/89%/ указанного в названии соединения.

$^1\text{H-NMR}$  / $\text{CDCl}_3$ : d 6,82 /д, 1Н/, 7,45-7,55 /м, 2Н/, 7,6 /д, 1Н/, 7,72 /д, 1Н/, 7,9 /м, 2Н/, 8,1 /д, 1Н/, 8,2 /дд, 1Н/, 8,5 /д, 1Н/ м.д.

Пример 22. N-фенилсульфонил-5-нитроиндол-2-ил-2/1-фенилметил-4-пиперидинил/винилкетон.

Раствор N-фенилсульфонил-5-нитроиндола /646 мг, 2,14 ммоль/ в 10 мл сухого ТГФ обрабатывают литийдиизопропиламидом /1,5 М в циклогексане /1,7 мл, 2,6 ммоль/ при  $-78^\circ\text{C}$ .

Через 1 ч добавляют раствор 3-/4-N-фенилметилпиперидинил/пропеналя /490 мг, 2,14 ммоль/ в 2 мл сухого ТГФ при  $-78^\circ\text{C}$ .

Через 40 мин реакции при  $-78^\circ\text{C}$  смесь гасят водой и экстрагируют метилхлоридом. Органический слой сушат и концентрируют, получая 1,149 г желтого масла.

Масло растворяют в 30 мл бензола, обрабатывают  $\text{MnO}_2$  /1,86 г, 21,4 ммоль/ и нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 4 ч. Добавляют дополнительно 900 мг  $\text{MnO}_2$ , и смесь нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение ночи.

Смесь фильтруют через Celite®, и фильтрат концентрируют, получая коричневое масло, которое очищают хроматографией на колонке с силикагелем, используя в качестве элюэнта хлороформ, получая указанное в названии соединения в виде коричневого масла.

$^1\text{H-NMR}$  / $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  1,45-1,95 /м, 4Н/, 1,95-2,1 /м, 2Н/, 2,15-2,4 /м, 1Н/, 2,9-3,05 /м, 2Н/, 3,55 /с, 2Н/, 6,55 /с, 0,5Н/, 6,62 /с, 0,5Н/, 6,98 /д, 0,5Н/, 7,05 /д, 1Н/, 7,1 /с, 1Н/, 7,2-7,4 /м, 4Н/, 7,5-7,7 /м, 4Н/, 8,05-8,15 /м, 2Н/, 8,2-8,4 /м, 2Н/, 8,5 /д, 1Н/ м.д.

Пример 23.

N-фенилсульфонил-5-нитроиндол-2-ил-2-/1-фенилметил-4-пиперидинил/ этилкетон.

Раствор N-фенилсульфонил-5-нитроиндол-2-ил-2/1-фенилметил-4-пиперидинил/винилкетон. /187 мг, 0,35 ммоль/ в смеси этилацетат/этанол /20 мл/8 мл обрабатывают  $\text{PtO}_2$  /50 мг/ и гидрируют при 2,8 кг/см<sup>2</sup> в течение 1,5 ч.

Смесь фильтруют через Celite®, и фильтрат концентрируют, получая 177 мг /100%/ коричневого масла.

$^1\text{H-NMR}$  / $\text{CDCl}_3$ : 1,1-2,0 /м, 9Н/, 2,75-2,9 /м, 2Н/, 2,92 /т, 2Н/, 3,42 /с, 2Н/, 6,68 /д, 1Н/, 6,72 /дд, 1Н/, 6,8 /с, 1Н/, 7,1-7,5 /м, 8Н/, 7,7-7,9 /м, 3Н/ м.д.

Пример 24. 5-нитроиндол-2-ил-2-/1-фенилметил-4-пиперидинил/этилкетон.

Раствор N-фенилсульфонил-5-нитроиндол-2-ил-2-/1-фенилметил-4-пиперидинил/этилкетона /160 мг, 0,32 ммоль/ в 3 мл метанола и 2 мл 2N NaOH нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч.

Смесь концентрируют досуха, и остаток разбавляют рассолом и экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат и концентрируют досуха, получая 144 мг коричневого твердого вещества, которое очищают хроматографически на колонке с силикагелем, получая 31 мг указанного в названии соединения в виде твердого коричневого продукта.

$^1\text{H-NMR}$  / $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  1,1-2,0 /м, 9Н/, 2,8-3,0 /м, 4Н/, 3,5 /с, 2Н/, 6,76 /дд, 1Н/, 6,9 /с, 1Н/, 6,96 /с, 1Н/, 7,1-7,3 /м, 6Н/ м.д.

Пример 25.

1-/1-этил-2-метил-1Н-бензимидазол-5-ил-3-/1-фенилметил-4-пиперидинил-2-пропен-1-он

Смесь 0,1 г /0,5 мМ/ 1-этил-2-метилбензимидазол-5-ил метилкетона и 0,1 г /0,5 мМ/ 4-формил-N-бензилпиперидина в 10 мл тетрагидрофурана /ТГФ/ охлаждают до  $-78^\circ\text{C}$  в атмосфере азота.

К этой смеси по каплям добавляют 0,5 мл /0,5 мМ/ 1M раствора литий бис/триметилсилил/-амида в ТГФ. Реакционную смесь перемешивают при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 1 ч, затем нагревают до комнатной температуры. К реакционной смеси добавляют 10 мл воды и доводят pH до 2,0 1N соляной кислоты /HCl/.

Смесь экстрагируют 15 мл этилацетата. Затем pH водного слоя последовательно доводят до 3,0, 4,0, 5,0, 6,5 1N раствором NaOH, каждый раз экстрагируя 10 мл этилацетата.

Этилацетатные экстракты при pH 5,0 и 6,5 объединяют, сушат над сульфатом натрия / $\text{Na}_2\text{SO}_4$ / и выпаривают, получая 50 мг /26%/ указанного в названии соединения в виде масла.

Проводят тонкослойную хроматографию продукта /10: 1  $\text{CHCl}_3$ : $\text{CH}_3\text{OH}$ /, Rf 0,58.

$^1\text{H-NMR}$  / $\text{CDCl}_3$ : d 8,22 /с, 1Н/, 7,88 /д, 1Н/, 7,30 /м, 5Н/, 6,90 /м, 3Н/, 4,14 /кв, 2Н/, 3,50 /с, 2Н/, 3,05 /м, 2Н/, 2,85 /м, 2Н/, 2,61 /с, 3Н/, 1,4-2,1 /м, 5Н/, 1,40 /т, 3Н/ м.д.

Пример 26.

1-/1-этил-2-метил-1Н-бензимидазол-5-ил-3-/1-фенилметил-4-пиперидинил-1-пропанон гидроксид.

К раствору указанного в названии соединения из примера 25 0,14 г /0,36 мМ/ в 20 мл этанола добавляют 10 мг  $\text{PtO}_2$  и смесь гидрируют при 3,5 кг/см<sup>2</sup> в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтруют, и этанол выпаривают.

Остаток суспендируют в 50 мл 1:1 смеси этилацетат вода и доводят pH до 8,5 раствором 1N гидроксида натрия /NaOH/.

Слой этилацетатный сушат / $\text{Na}_2\text{SO}_4$ / и выпаривают, получая 0,1 г /72%/ свободного основания, указанного в названии соединения в виде масла.

TLC/10:1  $\text{CHCl}_3$ : $\text{CH}_3\text{OH}$ /, Rf 0,64

$^1\text{H-NMR}$  / $\text{CDCl}_3$ : d 8,26 /с, 1/, 7,92 /д, 1Н/, 7,28 /м, 6Н/, 4,18 /кв, 2Н/, 3,48 /с, 2Н/, 3,05 /м, 2Н/, 2,85 /м, 2Н/, 2,54

/с, 3Н/, 1,4-2,0 /м, 9Н/, 1,30 /г, 3Н/.

Масло растворяют в этилацетате и к этому раствору по каплям добавляют раствор HCl, растворенный в эфире. Полученный осадок фильтруют и растирают с гексаном, получая 0,105 г указанного в названии соединения в виде гигроскопичного белого твердого вещества.

Т.пл. 165-167°C.

Масс-спектр: 389,2 /р/, 298,0 /р-91/, 172,0 /р-217/, 90,9 /р-298, основной пик/.

Пример 27. 1-/2-метил-6-бензотиазолил-/3-/1-/фенилметил-/4-пиперидинил-2-пропен-1-он.

Смесь 0,191 г /0,001 М/ 2-метил-6-бензотиазолил метилкетона /полученного как описано S. S. Sawhney, J. Singh and Bansal, J. Ind. Chem. Soc. 12, 561 /1975/ и 0,203 г /0,001 М/ 4-формил-N-бензилпиперидина в 5 мл ТГФ охлаждают до -78°C в атмосфере азота.

К этому раствору по каплям добавляют 0,73 мл /0,001 М/ литийдиизопропиламида /1,5 М раствор в ТГФ/. Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 1 ч и затем нагревают до 0°C.

Реакционную смесь гасят 5 мл воды и экстрагируют этилацетатом. Экстракты этилацетата сушат /Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/ и выпаривают, получая 0,4 г коричневой смолы.

Этот остаток хроматографируют на 30 г силикагеля, используя 98:2 смесь CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH в качестве элюэнта. Соответствующие фракции объединяют, получая 0,122 г /32%/ указанного в названии соединения в виде аморфного твердого вещества. TLC /10:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH/, Rf 0,63.

<sup>1</sup>H-ЯМР /CDCl<sub>3</sub>/: d 8,42 /с, 1Н/, 7,9 /м, 2Н/, 7,35-7,5 /м, 5Н/, 6,8-7,1 /м, 2Н/, 3,52 /с, 2Н/, 2,95 /м, 2Н/, 2,8 /с, 3Н/, 1,4-2,5 /м, 7Н/.

Масс-спектр: 376.1600. Вычислено для C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: ± 2,6 м.д.

Пример 28. 1-/2-метил-6-бензотиазолил-/3-/1-/фенилметил-/4-пиперидинил-1-пропанон гидрохлорид.

Раствор 0,120 г /0,319 мМ/ свободного основания, указанного в названии соединения из примера 27, растворяют в 50 мл этанола. К этому раствору добавляют 50 мг PtO<sub>2</sub> и смесь гидрируют при 3,5 кг/см<sup>2</sup> в течение 1 ч.

Реакционную смесь фильтруют и этанол выпаривают, получая 0,112 г /100%/ указанного в названии соединения /свободное основание/ в виде аморфного твердого вещества.

TLC /10:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH/, Rf 0,5

<sup>1</sup>H-ЯМР /CDCl<sub>3</sub>/: d 8,45 /с, 1Н/, 8,02 /дд, 2Н/, 7,25 /м, 5Н/, 3,5 /с, 2Н/, 3,02 /м, 2Н/, 2,85 /м, 2Н/, 2,83 /с, 3Н/, 1,4-2,0 /м, 9Н/.

Масс-спектр: 378 /р/, 287 /р-91/, 172 /р-206/, 91 /р-287, основной пик/.

Этот остаток растворяют в этилацетате, к которому добавляют HCl, растворенную в этилацетате /EtOAc/. Полученный осадок фильтруют и сушат в вакууме с выходом 92 мг /70%/ указанного в названии соединения.

Т.пл. 110-112°C.

Пример 29. N-ацетил-4-аминоацетофенон.

Смесь 5 г /0,37 М/ 4-аминоацетофенона, 3,8 мл /0,04 М/ уксусного ангидрида и 5,5 /0,04 М/ триэтиламина растворяют в 50 мл метиленхлорида /CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ и перемешивают

при комнатной температуре в течение 18 ч.

Белый твердый осадок из раствора собирают фильтрованием, твердое вещество промывают водой и сушат на воздухе с выходом 3,32 г /49%/ M-ацетил-4-аминоацетофенона.

TLC /1:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOAc/, Rf 0,61

<sup>1</sup>H-ЯМР /CDCl<sub>3</sub>/: d 8,58 /шир. с, 1Н/, 7,90 /д, 2Н/, 7,64 /д, 2Н/, 2,56 /с, 3Н/, 2,19 /с, 3Н/.

10 Пример 30. N-бензоил-4-аминоацетофенон

Смесь 5,0 г /0,37 М/ 4-аминоацетофенона, 4,7 мл /0,04 М/ бензоилхлорида и 5,5 мл /0,04 М/ триэтиламина растворяют в 50 мл метиленхлорида /CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ и перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч.

Полученный осадок фильтруют и промывают водой. Остаток растворяют в хлороформе /CHCl<sub>3</sub>/ и сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Выпаривают CHCl<sub>3</sub>, получая 4,2 г /47%/ N-бензоил-4-аминоацетофенона.

Т.пл. 206-208°C.

<sup>1</sup>H-ЯМР /CDCl<sub>3</sub> + DMSO/: d 9,58 /шир. с, 1Н/, 7,80 /м, 6Н/, 7,34 /м, 3Н/, 2,44 /с, 3Н/.

Пример 31.

25 N-ацетил-2-нитро-4-аминоацетофенон

К 10 мл дымящей азотной кислоты, охлажденной до 0°C, добавляют порциями 1,0 г /5,6 мМ/ N-ацетил-4-аминоацетофенона. Температуру поддерживают ниже 5°C для предотвращения избытка нитрования бензольного кольца.

Раствор перемешивают в течение 15 мин при 0°C и затем осторожно выливают в лед. Осаждается желтое твердое вещество и его собирают фильтрованием, получая 0,42 г /34%/ указанного в названии соединения.

35 TLC /2:1 CHCl<sub>3</sub> EtOAc/, Rf 0,78.

<sup>1</sup>H-ЯМР /CDCl<sub>3</sub>/: d 8,9 /д, 1Н/, 8,77 /с, 1Н/, 8,16 /с, 1Н/, 2,64 /с, 3Н/, 2,34 /с, 3Н/.

Пример 32.

40 N-бензоил-3-нитро-4-аминоацетофенон.

К 10 мл дымящей азотной кислоты, охлажденной до -5°C, добавляют порциями 2,5 г /0,01 М/ N-бензоил-4-аминоацетофенона. Температуру поддерживают ниже 0°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 10 мин и полученный раствор выливают в лед.

Получают осадок желтого твердого вещества, который собирают фильтрованием. Твердое вещество растворяют в CHCl<sub>3</sub> и хроматографируют на силикагеле, используя CHCl<sub>3</sub> в качестве элюэнта.

Соответствующие фракции объединяют и выпаривают, получая 1,0 г /35%/ указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества.

55 <sup>1</sup>H-ЯМР /CDCl<sub>3</sub>/: d 9,12 /д, 1Н/, 8,84 /с, 1Н/, 8,25 /д, 1Н/, 7,96 /д, 2Н/, 7,6 /м, 3Н/, 2,66 /с, 3Н/.

Пример 33.

3-/1-/1-фенилметил-/4-пиперидинил-/1-/3-нитро-4-ацетамидофенил-/2-пропен-1-он.

60 Раствор 2,6 г /11,7 мМ/ N-ацетил-3-нитро-4-аминоацетофенона в 25 мл ТГФ охлаждают до -60°C в атмосфере азота. К раствору добавляют 4,7 мл /11,7 мМ/ N-бутиллития /2,5 М в гексане/, поддерживая температуру ниже -60°C.

Реакционную смесь перемешивают в

течение 15 мин. Добавляют по каплям раствор 4-формил-N-бензилпиперидина, в 5 мл ТГФ, поддерживая температуру реакции ниже -55°C.

Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч и затем нагревают до комнатной температуры. При комнатной температуре реакционную смесь гасят 10 мл воды и экстрагируют этилацетатом. Этилацетатные экстракты объединяют, сушат над /Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/ и выпаривают, получая темное масло.

Это масло хроматографируют на силикагеле, используя 5:1 CHCl<sub>3</sub> EtOAc в качестве элюэнта. Соответствующие фракции объединяют, получая 1,2 г /25%/ указанного в названии соединения в виде масла, которое медленно кристаллизуется.

TLC /10:1 CHCl<sub>3</sub>:CH<sub>3</sub>OH/, Rf 0,45

<sup>1</sup>H-ЯМР /CDCl<sub>3</sub>: d 8,90 /д, 1H/, 8,76 /с, 1H/, 8,14 /д, 1H/, 8,30 /м, 5H/, 3,53 /с, 2H/, 2,94 /м, 2H/, 2,32 /с, 3H/, 1,5-2,15 /м, 5H/.

Пример 34.

3-/1-/фенилметил-/4-пиперидинил-/1-/3-нитро-4-бензоил-амидофенил-/2-пропен-1-он.

Раствор 0,80 г /2,90 мМ/ указанного в названии соединения примера 32 в 30 мл безводного ТГФ охлаждают до -70°C в атмосфере азота.

К раствору по каплям добавляют 1,2 мл /2,9 мМ/ N-бутиллития /2,5 М раствор в гексане/, получая темный раствор. Раствор перемешивают при -70°C в течение 10 мин.

К этой смеси по каплям добавляют раствор 0,6 г /2,9 мМ/ 4-формил-N-бензилпиперидина в 10 мл ТГФ. Реакционной смеси позволяют медленно нагреться до комнатной температуры и перемешивают в течение 18 ч.

Реакционную смесь гасят 25 мл воды и экстрагируют этилацетатом. Этилацетатные экстракты сушат над /Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/ и выпаривают.

Остаток хроматографируют на силикагеле, используя 1:1 CHCl<sub>3</sub> EtOAc в качестве элюэнта. Соответствующие фракции объединяют, получая 0,45 г /34%/ указанного в названии соединения в виде аморфного твердого вещества.

TLC /10:1 CHCl<sub>3</sub>:CH<sub>3</sub>OH/, Rf 0,67

<sup>1</sup>H-ЯМР /CDCl<sub>3</sub>: d 9,14 /д, 1H/, 8,82 /с, 1H/, 8,22 /д, 1H/, 7,98 /д, 2H/, 7,55 /м, 3H/, 7,32 /м, 5H/, 7,10 /м, 1H/, 6,85 /м, 1H/, 3,54 /с, 1H/, 2,95 /м, 2H/, 1,4-2,3 /м, 7H/.

Пример 35.

1-/3-амино-4-ацетидафенил-/3-/1-фенилметил-/4-пиперидинил-/1-пропанон.

К Раствору 0,9 г /2,2 мМ/ указанного в названии соединения из примера 33 в 50 мл этанола добавляют 20 мг PtO<sub>2</sub>, смесь гидрируют при 3,5 кг/см<sup>2</sup> в течение 1 ч. Смесь фильтруют и этанол выпаривают, получая 0,9 г /100%/ указанного в названии соединения в виде масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР /CDCl<sub>3</sub>: d 7,6 /с, 1H/, 7,2-7,5 /м, 7H/, 3,5 /с, 2H/, 2,85 /м, 4H/, 2,21 /с, 3H/, 1,2-2,0 /м, 9H/.

Масс-спектр: 379,2 /р/, 202,3 /р-176,9/, 172,3 /р-206,9/, 91,0 /-288,3, основной пик/.

Пример 36. 1-/2-метил-1Н-бензимидазол-5-ил-/3-/1-фенилметил-/4-пиперидинил-/1-пропанол гидрохлорид.

Раствор 0,6 г /1,6 мМ/ свободного основания указанного в названии соединения

примера 35 в 10 мл уксусной кислоты нагревают на паровой бане /80-90°C/ в течение 1 ч. Уксусную кислоту выпаривают, и остаток растворяют в 25 мл этилацетата.

5 К этому раствору добавляют 25 мл воды и доводят рН до 3,0. Отделяют слой этилацетата от водного слоя и затем водный слой последовательно доводят до рН 5,0, 6,0 и 9,0, каждый раз экстрагируя этилацетатом.

10 Этилацетатный экстракт с рН 9,0 сушат над /Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/ и выпаривают, получая 0,4 г /69%/ свободного основания, указанного в названии соединения /свободное основание/.

<sup>1</sup>H-ЯМР /CDCl<sub>3</sub>: d 8,08 /с, 1H/, 7,80 /с, 1H/, 7,47 /м, 1H/, 7,25 /м, 6H/, 3,47 /с, 2H/, 2,8-3,0 /м, 4H/, 2,59 /с, 3H/, 1,90 /м, 2H/, 1,64 /м, 4H/, 1,25 /м, 3H/.

15 TLC /10:1:0,1 CHCl<sub>3</sub>:CH<sub>3</sub>OH:NH<sub>4</sub>OH/, Rf /свободное основание/ 0,50.

20 Твердое аморфное вещество растворяют в этилацетате и к нему добавляют раствор хлористого водорода в эфире /HCl/. Полученный осадок фильтруют и сушат, получая 0,26 г /62%/ указанного в названии соединения в виде твердого рыжевато-коричневого продукта.

25 Масс-спектр: 361,3 /р/, 270,2 /р-91,1/, 172,3 /р-189/, 91,1 /0-270,2, основной пик/.

Пример 37.

1-/3-Амино-4-бензоиламидофенил-/3-/1-фенилметил-/4- пиперидинил-1-пропанон.

30 К раствору 0,45 г /1,0 мМ/ соединения, указанного в названии примера 34, в 50 мл этанола добавляют 25 мг PtO<sub>2</sub>, и смесь гидрируют при 3,5 кг/см<sup>2</sup> в течение 1 ч.

35 После фильтрования для удаления катализатора выпаривают этанол, получая указанное в названии соединения в виде аморфного твердого вещества.

40 <sup>1</sup>H-ЯМР /CDCl<sub>3</sub>: d 8,15 /с, 1H/, 7,90 /д, 2H/, 7,2-7,7 /м, 10H/, 3,88 /шир. с, 2H/, 3,50 /с, 2H/, 2,90 /м, 4H/, 1,2-2,0 /м, 9H/. Это вещество используют для получения соединения примера 38 без дальнейшей очистки.

Пример 38.

1-/2-фенил-1Н-бензимидазол-5-ил-/3-/1-фенилметил-/4- пиперидинил-1-пропанон гидрохлорид.

45 Соединение, указанное в названии примера 37, растворяют в 50:50 смеси этанола и уксусной кислоты и нагревают при 75°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и разбавляют водой.

50 рН смеси доводят до 9,5, и смесь экстрагируют этилацетатом. Этилацетатные экстракты сушат над /Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/ и выпаривают, получая 0,19 г /45%/ свободного основания указанного в названии соединения.

55 TLC /10:1:0,1 CHCl<sub>3</sub>:CH<sub>3</sub>OH:NH<sub>4</sub>OH/, Rf 0,40.

<sup>1</sup>H-ЯМР /CDCl<sub>3</sub>: d 8,14 /д, 2H/, 7,86 /д, 1H/, 7,2-7,6 /м, 11H/, 3,58 /с, 2H/, 2,92 /м, 4H/, 1,2-2,1 /м, 9H/.

60 Остаток растворяют в этилацетате и к этому раствору по каплям добавляют эфирный раствор HCl. Полученный осадок собирают фильтрованием и сушат, получая указанное в названии соединения в виде рыжевато-коричневого твердого продукта.

Т.пл. >300°C.

Масс-спектр: 424,2 /р+1/.

Пример 39. 1-/2-метил-6-бензтиазолил-/3-/4-пиперидинил-/1-пропанон.  
Смесь 0,90 г /2,38 мМ/  
1-/2-метил-6-бензтиазолил-/3-/1-фенилметил-/1-пропанона /Пример 27/ и 0,33 мл /3,1 мМ/  
1-хлорэтилхлорформата в 10 мл  
1,2-дихлорэтана кипятят с обратным  
холодильником в течение 2 ч.

Полученный коричневый раствор охлаждают до комнатной температуры и разбавляют 15 мл воды. Эту смесь экстрагируют дважды 20 мл этилацетата.

Этилацетатные экстракты объединяют, сушат над /Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/ и выпаривают, получая 1,0 г /100%/  
1-/2-метил-6-бензтиазолил-/3-/1-хлорэтилформил-/4-пиперидинил-/1-пропанона в виде масла.

TLC /10:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH/, Rf 0,86.

<sup>1</sup>H-ЯМР /CDCl<sub>3</sub>/: d 8,4 /с, 1H/, 7,9 /м, 2H/, 6,55 /кв, 1H/, 2,65-3,2 /м, 4H/, 2,77 /с, 3H/, 1,83 /д, 3H/, 1,4-1,95 /м, 9H/.

<sup>13</sup>C-ЯМР /CDCl<sub>3</sub>, м.д./ 198.1, 171.3, 155.8, 137.4, 135.8, 133.4, 125.9, 122.1, 83.3, 44.2, /2/, 35.7, 35.3, 32.0, 30.4, /2/, 25.4, 20.3.

Метанольный раствор /5 мл/ 0,9 г /2,28 мМ/ вышеуказанного масла кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. При охлаждении образуется желтый осадок. Этот осадок растворяют в 4 N HCl, и раствор экстрагируют эфиром.

Раствор HCl доводят до pH 9 карбонатом натрия /Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/ и экстрагируют этилацетатом. Этилацетатные экстракты сушат над /Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/ и выпаривают, получая 0,250 г /38%/  
указанного в названии соединения в виде аморфного твердого желтого вещества.

TLC /10:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH/, Rf 0,01.

<sup>1</sup>H-ЯМР /CDCl<sub>3</sub>/: d 8,5 /с, 1H/, 7,95 /м, 2H/, 3,2 /м, 2H/, 2,85 /с, 1H/, 2,6 /м, 2H/, 1,1-1,8 /м, 9H/.

<sup>13</sup>C-ЯМР /CDCl<sub>3</sub>, м. д. / 198.1, 156.3, 136.0, /2/, 132.0, 125.9, 122.3, 122.1, 46.4, /2/, 35.8, 35.7, 33.0, 31.4, /2/, 20.5.

Пример 40. 1-/2-метил-6-бензтиазолил-/3-/1-/2-метил-4-тиазолил /метил-/4-пиперидинил-/1-пропанон гидрохлорид.

Смесь 250 мг /0,87 мМ/ соединения, указанного в названии примера 39, 0,160 мг /0,87 мМ/ 2-метил-4-хлорметилтиазола и 0,36 мл /2,60 мМ/ триэтиламина кипятят с обратным холодильником в 5 мл метиленхлорида в течение 12 ч.

Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и разбавляют 10 мл воды. Смесь экстрагируют этилацетатом, и этилацетатные экстракты объединяют и сушат /Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/ и выпаривают, получая 0,27 г желтого смолообразного продукта.

Это вещество хроматографируют на 10 мл силикагеля, используя 98:2 CHCl<sub>3</sub>: CH<sub>3</sub>OH в качестве элюэнта. Соответствующие фракции объединяют и выпаривают, получая 100 мг /29%/  
указанного в названии соединения в виде желтого аморфного вещества.

TLC /10:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH/, Rf 0,21.

<sup>1</sup>H-ЯМР /CDCl<sub>3</sub>/: d 8,50 /с, 1H/, 7,9 /м, 2H/, 6,87 /с, 1H/, 3,62 /с, 2H/, 3,0 /м, 4H/, 2,87 /с, 3H/, 2,69 /с, 3H/, 2,0 /т, 2H/, 1,7 /м, 4H/, 1,35 /м, 3H/.

Масс-спектр: 399,2 /р/, 287,2 /р-112, основной пик/, 223,1 /р-176,1/, 193,1 /р-206,1/, 176,0 /р-223/, 112,0 /р-287/, 71,0 /р-328/.

Это вещество растворяют в этилацетате и к нему добавляют эфирный раствор газообразного HCl. Полученный осадок фильтруют и перекристаллизовывают из CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/эфир, получая 92 мг указанного в названии соединения.

Т.пл. 184-186°C.

Пример 41. 1-/5-амино-индол-2-ил-/3-/1-фенилметил-/4-пиперидинил-/1-пропанон.

Раствор 1-/1-фенилсульфонил-5-амино-индол-2-ил-/3-/N-фенилметилпиперидин-4-ил-/1-пропанона /160 мг, 0,32 ммоль/ в 3 мл метанола и 2 мл 2N раствора NaOH нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч.

Смесь концентрируют досуха, и остаток разбавляют рассолом и экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат и концентрируют досуха, получая 144 мг коричневого твердого продукта, который очищают хроматографией на колонке с силикагелем, получая 31 мг указанного в названии соединения в виде коричневого твердого продукта.

<sup>1</sup>H-ЯМР /CDCl<sub>3</sub>/: d 1,1-2, 0/м, 9H/, 2,8-3,0 /м, 4H/, 3,5 /с, 2H/, 6,76 /дд, 1H/, 6,9 /с, 1H/, 6,96 /с, 1H/, 7,1-7,3 /м, 6H/ м.д.

Пример 42. 1-/5-N-ацетиламино-индол-2-ил-/3-/фенилметил-/4-пиперидинил-/1-пропанон.

Раствор 1-/5-амино-индол-2-ил-/3-/1-фенилметил-/4-пиперидинил-/1-пропанона /18 мг, 0,05 ммоль/ в 0,5 мл метиленхлорида обрабатывают раствором триэтиламина /6 мг, 0,06 ммоль/ в 0,5 мл метиленхлорида и раствором ацетилхлорида /4,7 мг, 0,06 ммоль/ в 0,5 мл метиленхлорида при комнатной температуре, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч.

Смесь гасят водой и экстрагируют метиленхлоридом. Органический слой сушат и концентрируют, получая 11 мг указанного в названии соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР /CDCl<sub>3</sub>/: d 1,2-2,1 /м, 9H/, 2,2 /с, 3H/, 2,8- 3,0 /м, 4H/, 3,5 /с, 2H/, 7,07-7,65 /м, 9H/, 8,0 /с, 1H/, 9,35 /с, 1H/ м.д.

Примечание:

(а) В расчете на теоретическую активность лекарственного вещества от 76,4%

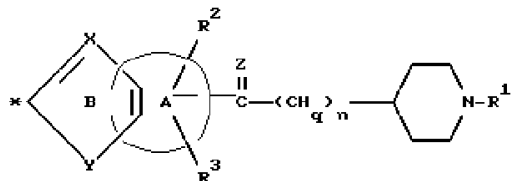
(б) Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH102) добавляется в соответствии с малым изменением активности с целью поддержания постоянного веса таблетки.

Для соединения примера 28 приводятся данные по токсичности. LD<sub>14</sub> определяется как оральная доза, летальная для 50% испытываемых животных в течение 1 ч после приема.

Для соединения примера 28 LD<sub>14</sub> равна 57 мг/кг при испытании на мышах. На крысах LD<sub>14</sub> выше самой высокой дозы, используемой в этих экспериментах. К примеру, оральная LD<sub>14</sub> Согпех (такрин гидрохлорид) USFDA, известного лекарства при лечении болезни Альцгеймера, равна 56 мг/кг для мышей и 70 мг/кг для крыс.

### Формула изобретения:

1. Гетероариламины общей формулы



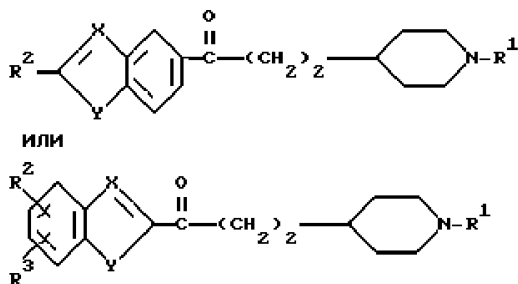
где кольцо А бензол;  
 R<sup>1</sup> бензил или алкилтиазолилалкил;  
 R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> независимо выбраны из водорода,  
 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>-алкила, фенила, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub> или  
 CH<sub>3</sub>C(O)-NH группы, причем один из R<sup>2</sup>,  
 R<sup>3</sup> и боковая цепь,

содержащая  $\text{C}=\text{Z}-$  группу, могут быть  
 присоединены как к бензольному кольцу, так и  
 к кольцу В;

X азот или CH;  
 Y кислород, сера или NR<sup>6</sup>;  
 R<sup>6</sup> водород, C<sub>1</sub> C<sub>6</sub>-алкил или NO<sub>2</sub>-фенил;  
 n целое число от 1 до 4;  
 q каждый независимо равен 1 или 2;  
 Z кислород при условии, что любая  
 CH<sub>q</sub>-группа, где q 1, должна быть  
 присоединена к одной и только такой другой  
 CH<sub>q</sub>-группе, где q 1;

\* указывает на атом углерода, к которому  
 может быть присоединена боковая цепь,  
 или их фармацевтически приемлемые  
 соли.

2. Соединение по п. 1, имеющее формулу



где X CH или N;  
 Y NH, NCH<sub>3</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, S, O или  
 NSO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>;

R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> независимо выбраны из группы,  
 состоящей из C<sub>1</sub> C<sub>4</sub>-алкила, амина и  
 $-\text{NH}-\text{C}-\text{CH}_3$ ;

R<sup>1</sup> бензил.

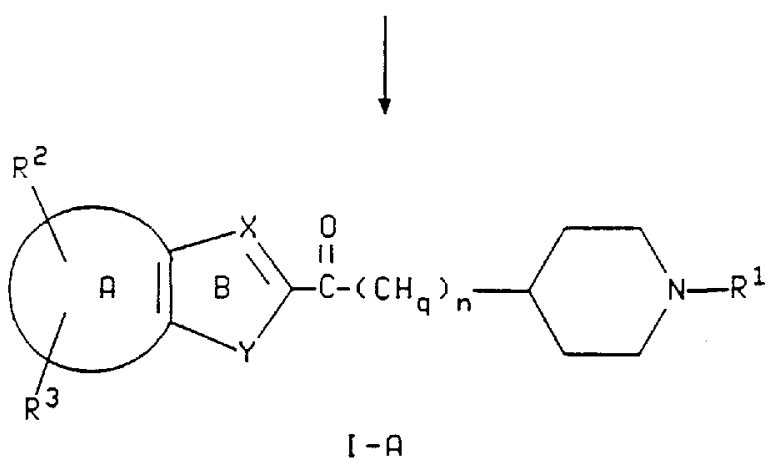
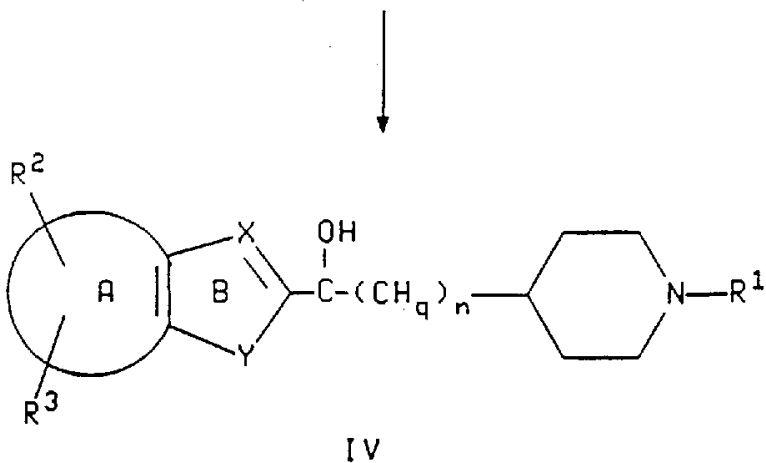
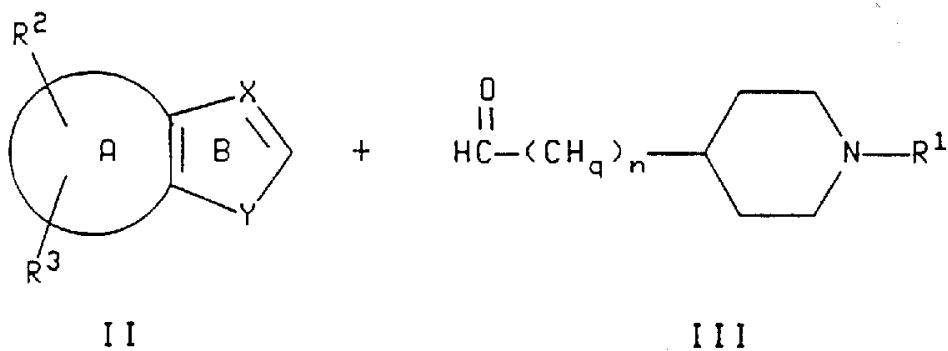
3. Соединение по п. 2, в котором X CH или  
 N, Y NH, N-CH<sub>3</sub>, сера или кислород, R<sup>2</sup> и  
 R<sup>3</sup> независимо выбраны из группы,  
 состоящей из C<sub>1</sub> C<sub>4</sub>-алкила, амина и  
 $-\text{NH}-\text{C}-\text{CH}_3$  и R<sub>1</sub> бензил.

4. Соединение по п. 3, в котором R<sup>2</sup> и  
 R<sup>3</sup> независимо выбраны из группы,  
 состоящей из C<sub>1</sub> C<sub>4</sub>-алкила, амина и  
 $-\text{NH}-\text{C}-\text{CH}_3$ .

5. Соединение по п. 1, выбранное из  
 группы, состоящей из  
 1-(2-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)-3-[1-(фенил  
 метил) 4-пиперидинил]-1-пропанон  
 гидрохлорида, 1-(2-фенил-1Н-бензимидазол  
 -5-ил)-3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-1-пр  
 опанон гидрохлорида,  
 1-(1-этил-2-метил-1Н-бензимидазол-5-ил)-3-[1  
 -(фенилметил) -4-пиперидинил]-1-пропанон  
 гидрохлорида, 1-(2-метил-6-бензотиазолил)  
 -3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]  
 -1-пропанон гидрохлорида,  
 1-(2-метил-6-бензотиазолил)-3-[1-(2-метил-4-т  
 изолил)метил-4 -пиперидинил]-1-пропанаона,  
 1-(5-метил-бензо[b]тиен  
 -2-ил)-3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-1-пр  
 опанона,  
 1-(6-метил-бензо[b]тиен-2-ил)-3-[1-(фенилмети  
 л)-4-пиперидинил]-1 -пропанаона,  
 1-(3,5-диметил-бензо[b]  
 тиен-2-ил)-3-[1-(фенилметил) -4-пиперидинил]  
 -1-пропанаона,  
 1-(бензо[b]тиен-2-ил)-3-[1-(фенилметил)  
 -4-пиперидинил] -1-пропанаона,  
 1-(бензофуран-2-ил)-3-[1-(фенилметил)-4  
 -пиперидинил]-1-пропанаона,  
 1-(1-фенилсульфонил-6-метил-индол-2-ил)-3  
 -[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-1-пропанаона  
 , 1-(6-метил-индол-2-ил)  
 -3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-1-пропано  
 на, 1-(1-фенилсульфонил-5  
 -амино-индол-2-ил)-3-[1-(фенилметил)-4-пипе  
 ридинил] -1-пропанаона,  
 1-(5-амино-индол-2-ил)-3-[1-(фенилметил)-4-п  
 иперидинил] -1-пропанаона и  
 1-(5-ацетиламино-индол-2-ил)-3-[1-(фенилмет  
 ил)-4-пиперидинил]-1-пропанаона.

6. Фармацевтическая композиция,  
 ингибирующая ацетилхолинэстеразу и  
 содержащая активный компонент и  
 фармацевтически приемлемый носитель,  
 отличающаяся тем, что в качестве активного  
 компонента она содержит эффективное  
 количество соединения по п. 1.

*Chemical*  
Scheme 1



RU 2100357 C1

RU 2100357 C1

Таблица 1

Рецептура 1	
Ингредиенты	Вес (мг/табл.)
активный агент-соединение пр.28*	1,309 (а)
микрористаллич.целлюлоза	63,691 (в)
двухосновой безводный кальций фосфат	32,000
крахмал натрий гликолята	2,000
стеарат магния	1,000
Общий: 100,000	
Рецептура 2	
Ингредиенты	Вес (мг/табл.)
активный агент * соедин. пр.28	0,393 (а)
микрористаллич.целлюлоза	64,607 (в)
двухосновой безводный кальций фосфат	32,000
крахмал гликолята натрия	2,000
стеарат магния	1,000
Общий: 100,000	
Рецептура 3	
Ингредиенты	Вес (мг/табл.)
активный агент * соедин. пр.28	0,131 (а)
микрористаллич.целлюлоза	64,869 (в)
двухосновой безводный кальций фосфат	32,000
крахмал гликолята натрия	2,000
стеарат магния	1,000
Общий: 100,000	

\* 1-(2-метил-6-бензотиазолил)-3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-1-пропанон гидрохлорид

RU 2100357 C1

RU 2100357 C1



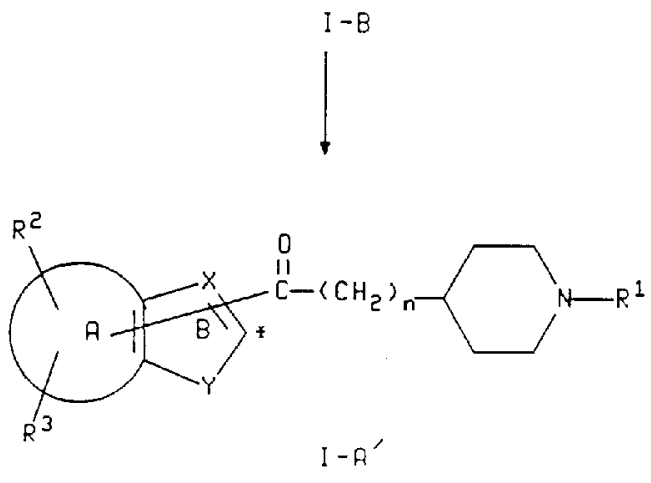
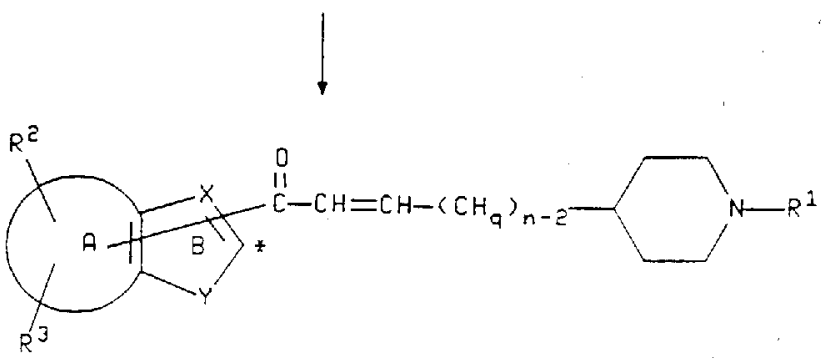
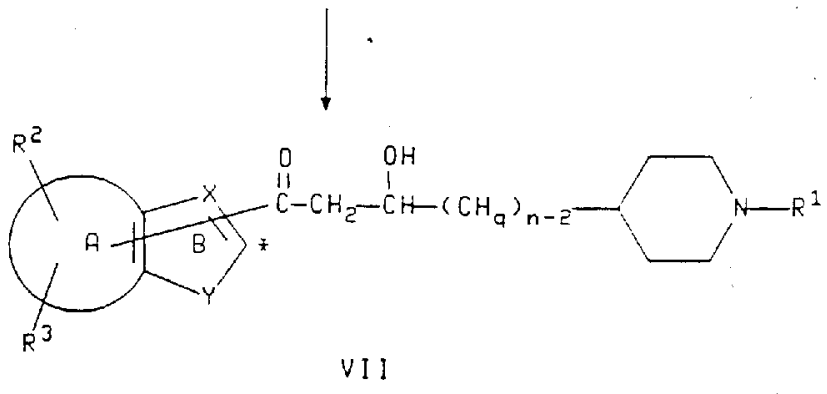
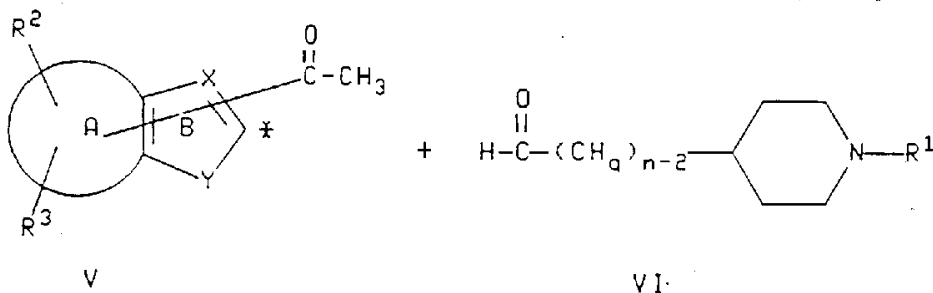
Таблица 2

Пример N	IC <sub>50</sub> (концентрации)
1	не испыт.
2	---
3	---
4	---
5	---
6	---
7	111
8	19
9	11
10	15,5
11	21
12	не испыт.
13	81,5
14	1000
15	280
16	83
17	40
18	не испыт.
19	---
20	71,5
22	не испыт.
23	---
24	---
25	---
26	12
27	не испыт.
28	6,4
36	7,15
38	13
40	24,5
41	19
42	10

RU 2100357 C1

RU 2100357 C1

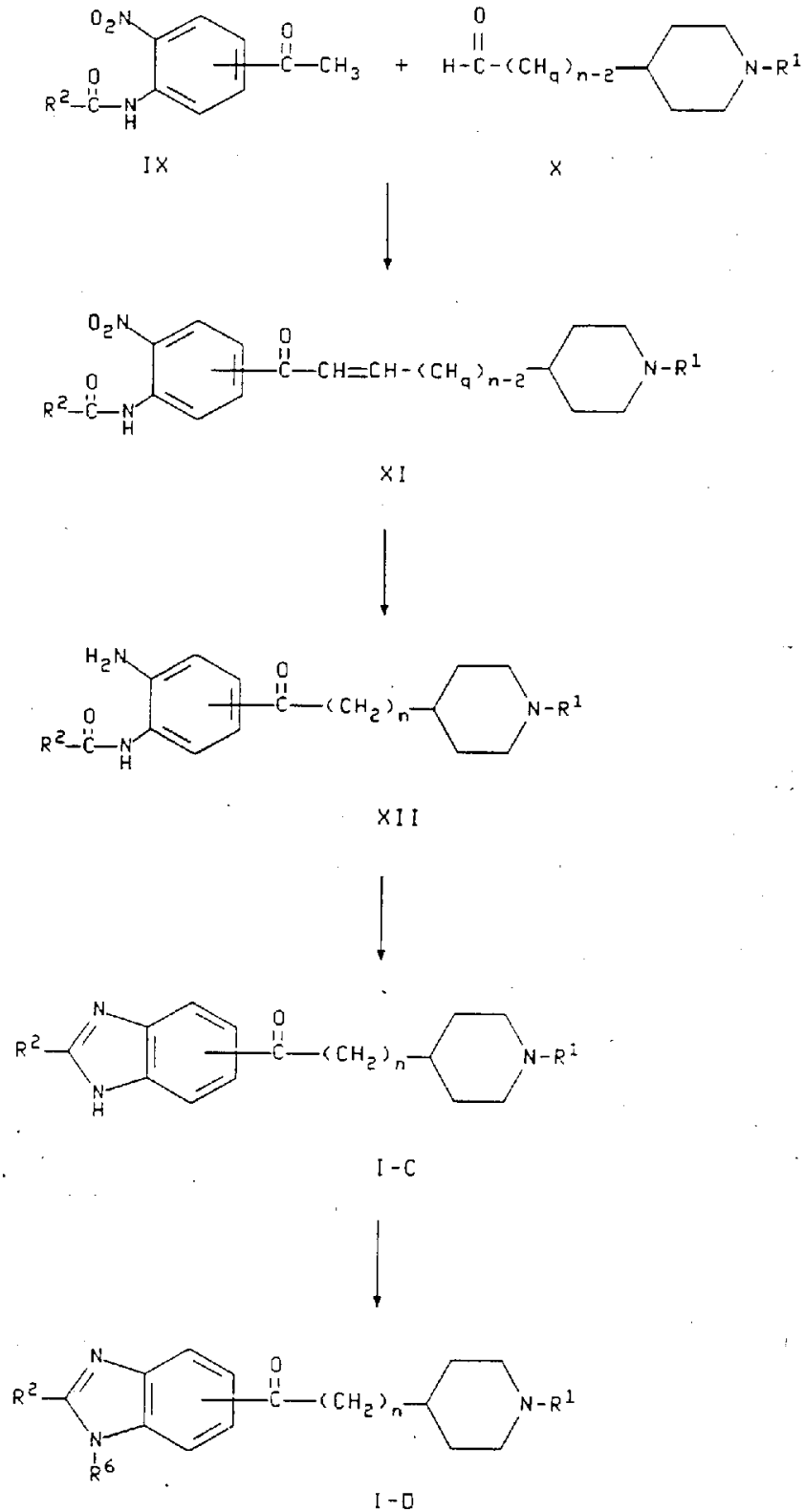
EX-1119 2  
Scheme 2



RU 2100357 C1

RU 2100357 C1

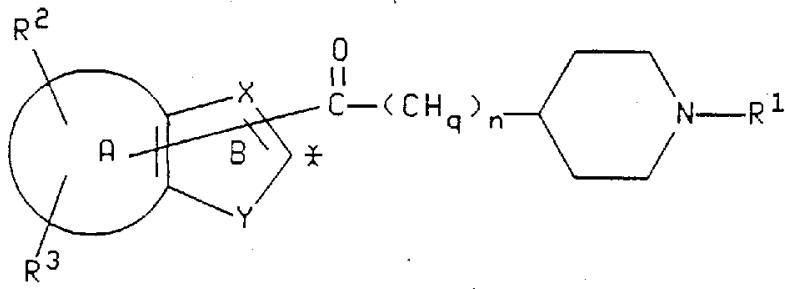
*Chem 3*  
Scheme 3



RU 2100357 C1

RU 2100357 C1

Example 4  
Scheme 4

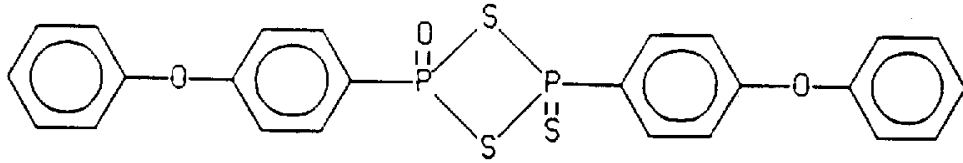


I-E

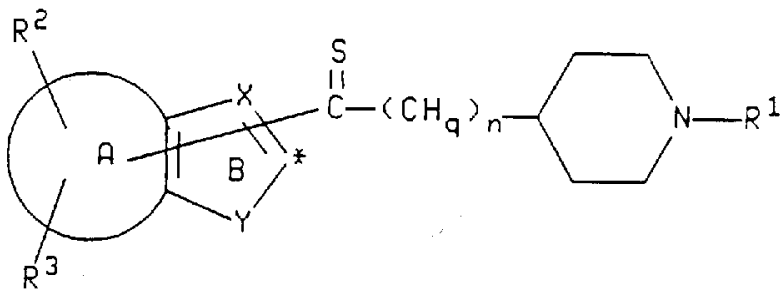
+

P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>

or



XIII

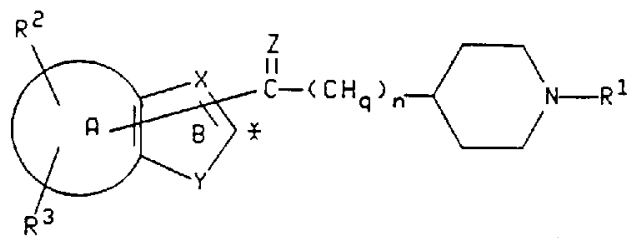
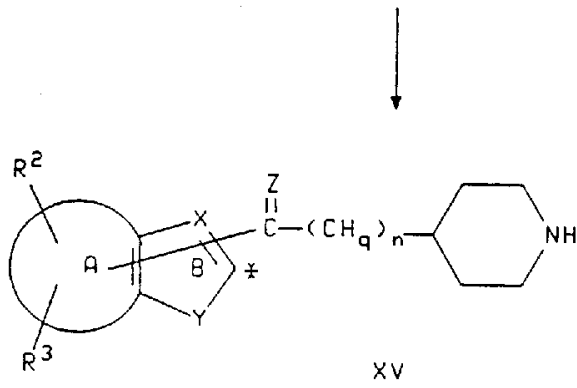
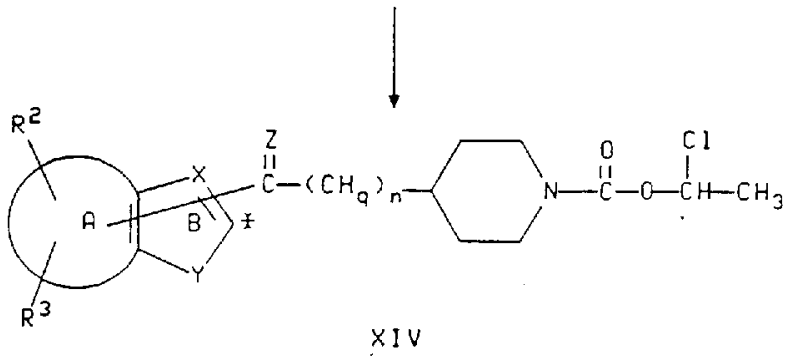
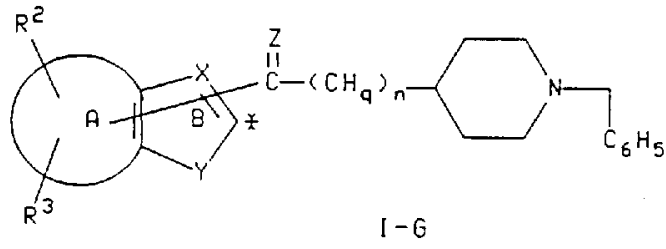


I-F

RU 2100357 C1

RU 2100357 C1

Example 5  
Scheme 5



RU 2100357 C1

RU 2100357 C1