

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 61727 B1

ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

6(51) C 07 D 401/06
C 07 D 405/06
C 07 D 409/06
C 07 D 417/06
C 07 D 417/14
A 61 K 31/445

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 98689
(22) Заявено на 31.03.94
(24) Начало на действие
на патента от: 31.08.92

Приоритетни данни

(31) 771283 (32) 03.10.91 (33) US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 3 на 31.03.95
(45) Отпечатано на 31.07.98
(46) Публикувано в бюлетин № 4
на 30.04.98
(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприетател(и):
EISAI CO., LTD., TOKYO (JP)

(72) Изобретател(и):
Yuhpyng L. Chen, Waterford, CT
Arthur A. Nagel, Gales Ferry, CT (US)

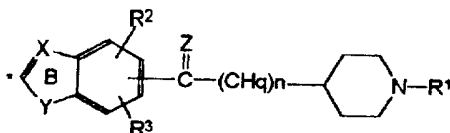
(74) Представител по индустриална
собственост:
Румяна Стефанова Слабова, 1124
София, ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на PCT заявка:
PCT/US92/07230, 31.08.92

(87) № и дата на PCT публикация:
WO93/07140, 15.04.93

(54) ХЕТЕРОАРИЛНИ АМИНИ КАТО НОВИ АЦЕТИЛХОЛИНЕСТЕРАЗНИ ИНХИБИТОРИ

(57) Изобретението се отнася до съединения с формула



в която заместителите имат значенията, посочени в описанието. Съединенията са холинесте-
разни инхибитори и могат да намерят приложение като средство за подобряване паметта на пациенти,
страдащи от деменция и болестта на Алцхаймер.

10 претенции

BG 61727 B1

(54) ХЕТЕРОАРИЛНИ АМИНИ КАТО НОВИ АЦЕТИЛХОЛИНЕСТЕРАЗНИ ИНХИБИТОРИ

Област на техниката

Изобретението се отнася до хетероарилни амини с формула I, посочена по-долу, и до техни фармацевтично приемливи соли. Съединенията с формула I са ацетилхолинестеразни инхибитори и могат да се използват за подобряване на паметта при пациенти, страдащи от деменция и болестта на Алцхаймер.

Болестта на Алцхаймер е свързана с дегенерация на холинергичните неврони в базалната предна част на мозъка, която играе фундаментална роля в познавателните функции, включително паметта. Becker et al., Drug Development Research, 12, 163 - 195 (1988). В резултат на такава дегенерация, пациенти, страдащи от заболяването, значително намаляват ацетилхолиновия синтез, холинацетилтрансферазната активност, ацетилхолинестеразната активност и приемането на холин.

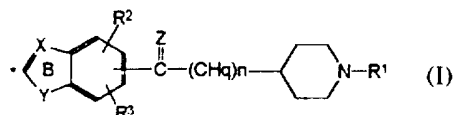
Предшестващо състояние на техниката

Известно е, че ацетилхолинестеразните инхибитори са ефективни при повишаване на холинергичната активност и намират приложение за подобряване паметта на пациенти с болестта на Алцхаймер. Чрез инхибиране на ацетилхолинестеразния ензим тези съединения увеличават нивото на невротрансмитера ацетилхолин в мозъка и по този начин подобряват паметта. Becker et al., цитирани по-горе описват, че промените в поведението след инхибиране на холинестеразата изглежда съвпадат с предсказуеми пикови нива на ацетилхолин в мозъка. Те също разглеждат ефективността на трите известни ацетилхолинестеразни инхибитори физостигмин, метрифонат и тетрахидроаминоакридин.

В US 07/639, 614 и US 07/676, 918, също са описани хетероарилни амини, като ацетилхолинестеразни инхибитори.

Кратко описание на изобретението

Изобретението се отнася до съединения с формула



5 в която един от R^2 , R^3 и страничната

10 верига, съдържаща $\begin{matrix} Z \\ || \\ -C- \end{matrix}$ могат евентуално да са свързани с въглеродния атом, означен със звездичка в пръстена B, вместо към бензоеновото ядро.

15 R^1 означава фенил, фенил- C_{1-4} алкил, цинамил или хетероарилметил, като хетероарилната част в този хетероарилметил може да бъде импидазоло, триазоло, тиено, пиридо или изоксазолов радикал и фениловата и хетероарилната част могат евентуално да са заместени с един или два заместителя, които, независимо един от друг, могат да бъдат C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси или халоген;

20 R^2 и R^3 означават независимо водород, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкил, евентуално заместен с един до три флуорни атома, бензилокси, хидрокси, фенил, бензил, халоген, нитро, циано, $COOR^4$, $CONHR^4$, NR^4R^5 , NR^4COR^5 или SO_2CH_2 -фенил, в която р означава 0,1 или 2;

25 R^4 и R^5 означават, независимо един от друг, водород и C_{1-6} алкил или R^4 и R^5 , когато са част от NR^4R^5 , евентуално образуват заедно с азота, към който са свързани, пръстен, съдържащ четири до осем члена, при което един атом от пръстена е азотен, а другите са въглеродни, кислородни или азотни, или R^4 и R^5 , когато са част от NR^4COR^5 , евентуално образуват заедно с азота и въглерода, към който са свързани, четири - до осемчленен лактамов пръстен; X означава азот; Y означава сяра; R^6 означава водород, C_{1-6} алкил, CO_2C_{1-6} алкил или SO_2 -фенил, където фениловата част в SO_2 -фенила може евентуално да е заместена с един до пет заместителя, избрани независимо един от друг от C_{1-6} алкил; n означава цяло число от 1 до 4; всяко q е независимо 1 или 2 и Z означава кислород или сяра, при условие, че всяка CH_q група, в която q е 1, трябва да бъде свързана с една и само с една друга CH_q група, в която q е 1.

Изобретението се отнася също до фармацевтично приемливи киселинни присъединителни соли на съединенията с формула (I). Примери на такива фармацевтично приемливи киселинни присъединителни соли са солите на хлороводородната киселина, на p-толу-

енсулфоновата киселина, на фумаровата, ма-
леиновата, лимонената, янтърната, салици-
ловата, оксаловата, бромоводородната, фосфор-
ната, метансулфоновата, винената, ди-р-толу-
енвинена киселина и на бадемовата киселина.

Изобретението се отнася също така до
фармацевтични състави за инхибиране на аце-
тилхолинестеразата, съдържащи съединение с
формула (I) или негова фармацевтично при-
емлива киселинна присъединителна сол и фар-
мацевтично приемлив носител.

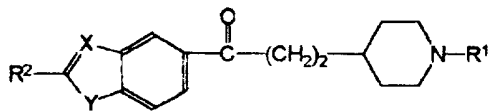
Изобретението се отнася освен това и до
метод за инхибиране на ацетилхолинестераза-
та у бозайници, състоящ се в прилагане към
бозайниците на такова количество от съедине-
ние с формула (I) или на негова фармацев-
тично приемлива киселинна присъединителна
сол, което ефективно инхибира ацетилхоли-
нестеразата.

Изобретението се отнася също така до
метод за подобряване на паметта или за лече-
ние, или за профилактика на болестта на Алц-
хаймер при бозайници, състоящ се в прилага-
не към бозайника на такова количество от съ-
единение с формула (I) или на негова фарма-
цевтично приемлива киселинна присъедини-
телна сол, ефективно за подобряване на па-
метта или за лечение или профилактика на
болестта на Алцхаймер.

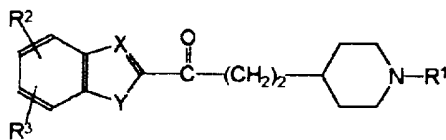
В използвания тук термин "бозайници"
се включват и хората.

Използваният тук термин "халоген"
включва хлор, бром или флуор.

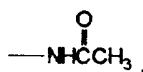
Предпочитани съединения от настоящо-
то изобретение имат формулите:



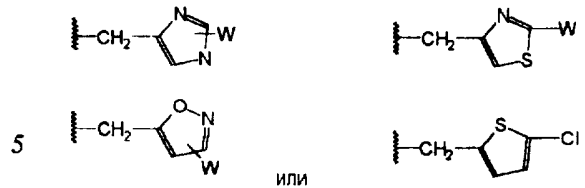
или



в които X означава азот; Y означава сяра;
R² и R³ означават, независимо един от друг,
C₁₋₆ алкил, хлор, флуор, метокси, amino или



и R¹ означава бензил, метоксибензил,
флуоробензил или група с формула



или

в които W означава водород, C₁₋₆ алкил,
фенил или бензил.

Особено предпочитани съединения съг-
ласно изобретението са:

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-етил-2-метил-1Н-бензимидазол-5-
ил)-3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-1-про-
панон;

1- (2-метил-6-бензотиазолил)-3-[1-(фе-
нилметил)-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-(фенилме-
тил)-4-пиперидинил]-1-пропанон;

1- (бензофуран-2-ил)-3-[1-(фенилме-
тил)-4-пиперидинил]-1-пропанон;

1- (1-фенилсулфонил-6-метил-индол-2-
ил)-3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-1-
пропанон;

1- (6-метил-индол-2-ил)-3-[1-(фенилме-
тил)-4-пиперидинил]-1-пропанон;

1- (1-фенилсулфонил-5-амино-индол-2-
ил)-3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-1-
пропанон;

1- (5-амино-индол-2-ил)-3-[1-(фенилме-
тил)-4-пиперидинил]-1-пропанон и

1- (5-ацетиламино-индол-2-ил)-3-[1-
(фенилметил)-4-пиперидинил]-1-пропанон.

Примери на други съединения съгласно
изобретението са:

1- (6-хинолил)-3-[1-(фенилметил)-4-пи-
перидинил]-1-пропанон;

1- (5-индолил)-3-[1-(фенилметил)-4-пи-
перидинил]-1-пропанон;

1- (5-бензтиенил)-3-[1-(фенилметил)-4-

- пиперидинил]-1-пропанон;
 1-(6-хиназолил)-3-[1-(фенилметил)-4-
 пиперидинил]-1-пропанон;
 1-(6-бензоксазолил)-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-фе-
 нилметил)-4-пиперидинил]-1-пропанон;
 1-(6-метил-бензимидазол-2-ил)-3-[1- 10
 (фенилметил)-4-пиперидинил]-1-пропанон;
 1-(5-хлор-бензо[b]тиен-2-ил)-3-[1-(фе-
 нилметил)-4-пиперидинил]-1-пропанон;
 1-(5-азаиндол-2-ил)-3-[1-фенилметил)-
 4-пиперидинил]-1-пропанон; 15
 1-(6-азабензо[b]тиен-2-ил)-3-[1-(фе-
 нилметил)-4-пиперидинил]-1-пропанон;
 1-(1H-2-оксо-пироло[2',3',5,6]бензо
 [b]тиено-2-ил)-3-[1-(фенилметил)-4-пипери-
 динил]-1-пропанон; 20
 1-(6-метил-бензотиазол-2-ил)-3-[1-(фе-
 нилметил)-4-пиперидинил]-1-пропанон;
 1-(6-метокси-индол-2-ил)-3-[1-(фенил-
 метил)-4-пиперидинил]-1-пропанон;
 1-(6-метокси-бензо[b]тиен-2-ил)-3-[1- 25
 (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- 30
 [1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-1-пропанон.
 Във формула I се включват също така
 съединения, които са идентични със спомен-
 натите, но при които един или повече водо-
 родни, азотни или въглеродни атоми са заме- 35

нени с техни изотопи (например тритиум, въг-
 лерод-14 или азот-15 изотопи). Такива съеди-
 нения са полезни за изследователски и диаг-
 ностични цели при изследване на фармакоки-
 нетиката на метаболизма и анализирани на
 начина на свързване.

Съединенията с формула I могат да при-
 тежават оптични центрове и поради това могат
 да се явяват в различни изомерни форми. В
 изобретението се включват всички изомери на
 съединенията с формула I, включително смеси
 от тях.

Подробно описание на изобретението

Получаването на съединенията с фор-
 мула I се илюстрира със следните схеми на
 реакции. Освен ако не е казано друго, в схе-
 мите на реакциите и следващото описание R¹,
 R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, n, q, p, X, Y и Z, както и
 структурната формула I, имат значенията, по-
 сочени по-горе.

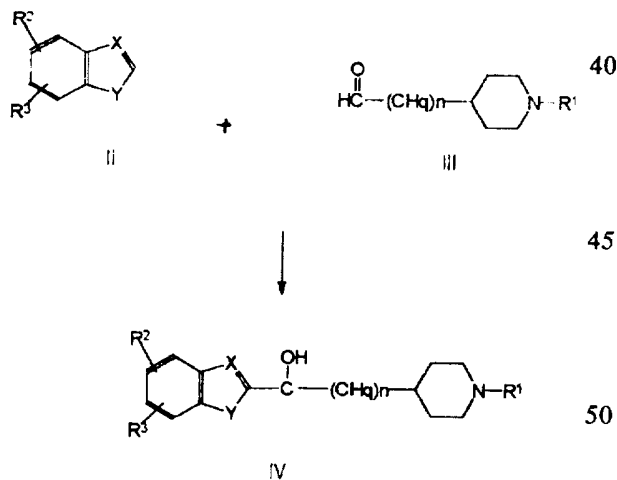
Символът * (т.е. звездичката), който се
 явява в няколко структурни формули в схе-
 мите на реакциите, означава, че страничната
 верига, съдържаща

$$\begin{array}{ccc} \text{O} & \text{Z} & \text{S} \\ || & || & || \\ -\text{C}- & , -\text{C}- & \text{или} -\text{C}- \end{array}$$

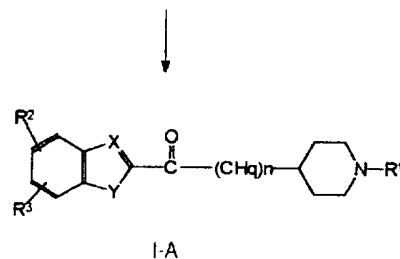
група, може евентуално да е свързана по-скоро към
 означения със звездичка въглероден атом, от-
 колкото към бензеновия пръстен.

Всички публикации, книги, патенти и
 патентни заявки, цитирани в настоящото опи-
 сание, са включени реферативно в него.

Схема 1



Продължение



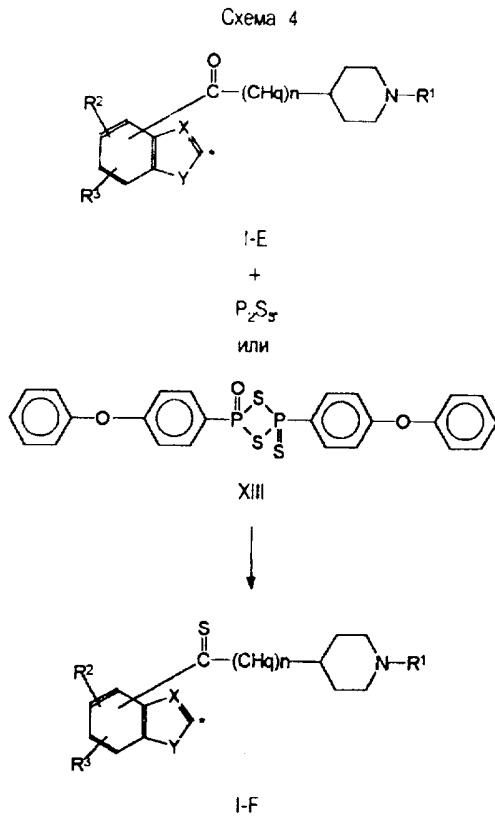


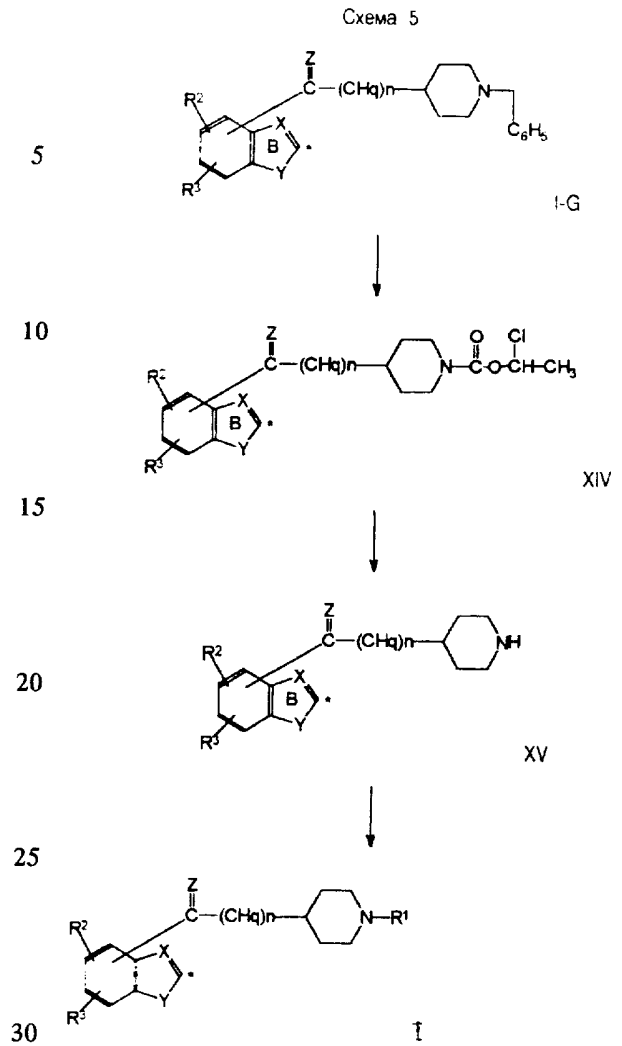
Схема I илюстрира метод за получаване на съединения с формула I, в която Z означава кислород и страничната верига, съдържаща

$$\begin{array}{c} \text{---C---} \\ || \\ \text{Z} \end{array}$$

е свързана към въглеродния атом,

означен със звездичка в пръстена B (по-надолу обозначени като съединения с формула I-A).

Изходните продукти с формула II и III са или търговски продукти или могат да се получат по синтетични методи, описани в литературата. (Виж 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, 223 (1986); Chem. Ber., 88, 34 (1954); Tetrahedron, 28, 2553 (1972); J. Chem. Soc. (C), 1733 (1968); United States Patent 4 902 694; J. Heterocyclic Chem., 25, 1271 (1988);



Bull. Chem. Soc. Japan., 58, 785 (1986); J. Ind. Chem. Soc., 12, 561 (1975); Synthetic Communications, 14, 947 (1984).

В схема I, съединение с формула II взаимодейства с подходящо съединение с формула III в присъствието на база, за да се получи съответното съединение с формула IV. Реакцията обикновено се провежда в среда на инертен за реакцията разтворител при температура от около -78°C до около стайна температура, за предпочитане от около -78°C до около 0°C. Подходящи разтворители са тетрахидрофуран (THF), етер, толуен, метилхлорид, бензен и диоксан. Подходящи бази са литиев бис(триметилсилил)амид, литиев диизопропиламид, натриев диизопропиламид, натриев бис(триметилсилил)амид, n-бутиллитий (n-Buli), сек.бутиллитий (S-Buli) и терц.бутиллитий (терц.-Buli).

Съединението с формула IV, получено в предишния етап, след това се превръща в

съответното съединение с формула I-A чрез взаимодействие с окислително средство. Примери на окислителни средства са манганов диоксид, хромов триоксид и селенов диоксид. Предпочита се манганов диоксид. Най-често, окислението се провежда в среда на инертен за реакцията разтворител при температура от около стайна до около 80°C, за предпочитане около 50 до 80°C. Примери на подходящи разтворители са метиленхлорид, хлороформ, етил-ацетат, бензен и толуен. Предпочита се разтворителят да е метиленхлорид или бензен.

Схема 2 илюстрира метод за получаване на съединения с формула I, в която Z представлява кислород и n е 2,3 или 4 (по-нататък означени като съединения с формула I-A') и съединения с формула I, в която n представлява 2,3 или 4 и (CH₂)_n групата съдържа поне една въглерод-въглерод двойна връзка (по-нататък описани като съединения с формула I-B). При схема 2, изходните продукти с формули V и VI могат да се получат като търговски продукти или да се синтезират по методите, описани в литературата. (J. Org. Chem., 54 4350 (1989); Tetrahedron, 44, 3195 (1988); Chem. Pharm. Bull., 39, 181 (1991); Chem. Ber., 119, 2069 (1986); J. Ind. Chem. Soc., 12, 561 (1975).

Както е показано на схема 2, съединение с формула V взаимодейства с алдехид с формула VI в присъствието на база, за да се получи съответното съединение с формула VII. Подходящи бази за тази реакция са натриев хидрид, литиев бис(триметилсилил)амид, пиперидин, пиролидин, литиев диизопропиламид, натриев диизопропиламид, n-бутиллитий и сек.-бутиллитий. Реакцията обикновено се провежда в среда на инертен по отношение на реакцията разтворител като тетраhydroфуран, диметилформамид, диоксан, толуен, метиленхлорид или етер, като се предпочитат тетраhydroфуран, етер и толуен. Температурата на реакцията е от порядъка на -78 до 40°C, за предпочитане около -78 до около 0°C.

Ако реакцията между съединения с формули V и VI се провежда в присъствие на натриев или калиев C₁₋₃алкоксид, то за разтворители се предпочита да се използват толуен, диметилформамид тетраhydroфуран или метиленхлорид, със или без C₁₋₄алкохол и реакцията да се провежда при температура от около -40 до 80°C, и за предпочитане от около 0°C до около стайна температура.

Ако така получените съединения с формула VII се подложат на реакция на елиминирание, то се добиват съответните съединения с формула I-B. Елиминиранието обикновено се провежда при взаимодействие на съединение с формула VII, в присъствие на база с реактив, способен да образува отцепваща се група при взаимодействие с хидроксилна група на формула VII. Подходящи реактиви са ацетен анхидрид, R⁷SO₂Cl, R⁷COCl, R⁷OCOCi и R⁷NCO, където R⁷ означава C₁₋₄алкил или фенил, евентуално заместени с C₁₋₆алкил, C₁₋₄алкокси или нитрогрупа. Подходящи бази са, например триетиламин, диизопропилетиламин, диазабициклоундекан и диазабициклононанон. Като разтворител може да се използва всеки инертен по отношение на реакцията разтворител (примерно метиленхлорид, хлороформ, тетраhydroфуран или толуол). Температурата на реакцията е от порядъка на 0 до 60°C, за предпочитане около 0°C до стайна температура.

Алтернативно, съединения с формула I-B могат да се получат при взаимодействие на подходящо съединение с формула VII със сол на Бургес Инер, която може да се получи от хлорсулфонилизоцианат, метанол и триетиламин, както е описано в J. Amer. Chem. Soc., 90, 4744 (1968). Обикновено, тази реакция се провежда в среда на инертен разтворител като тетраhydroфуран, етер, бензен, толуен или диоксан, за предпочитане тетраhydroфуран при температура от около стайна до тази на кипене на разтворителя, за предпочитане от около 50 до около 80°C.

Съответното съединение с формула I-A' след това се получава чрез хидриране на съединение с формула I-B, получено в етапа погоре. Обикновено, хидрирането се провежда, като се използва платинов диоксид или палатдий върху въглен при налягане от около 207 до около 345 kN/m². Подходящи инертни по отношение на реакцията разтворители са тетраhydroфуран, метанол, етанол, етилацетат и смеси от тях. Предпочита се разтворителят да представлява смес от етанол и тетраhydroфуран или смес от етанол и етилацетат. Температурата на реакцията може да е от порядъка на 0 до 60°C. Предпочитаната температура е около стайната.

Получаването на съединения с формули I-C и I-D е илюстрирано в схема 3. Съединенията с формула I-C са такива производни с

формула I, при които пръстенът А е бензолов, У представлява NR^6 , R^6 означава водород, Х - азот, R^3 е водород и R^2 е свързан към въглеродния атом, означен със звездичка в пръстена В. Съединенията с формула I-Д са такива производни с формула I, при които пръстенът А е бензолов, У представлява NR^6 , R^6 е различен от водород, Х е азот, R^3 означава водород и R^2 е свързан към въглеродния атом, означен със звездичка в пръстена В.

В схема 3 реакцията на съединение с формула IX с алдехид с формула X до получаване на съединение с формула XI се провежда, като се прилага начинът на работа, описан в схема 2 и в текста по-горе за етапите на реакцията V - VII - I-B - I-A'.

Полученото съединение с формула XII след това се циклизира в присъствие на киселина, за да се добие съединението с формула I-C. Примери на киселини, които могат да се използват, са оцетна киселина, смес от оцетна киселина и C_{1-4} алкохол, хлороводородна киселина и етер наситен с хлороводород. Тази реакция обикновено се провежда при температура от стайна до около $120^{\circ}C$. Предпочитат се температури около 60 до $90^{\circ}C$.

Към съединението с формула I-C може да се прибави R^6 групата, за да се получи съответното съединение с формула I-Д. Това се осъществява чрез взаимодействие на съединение с формула I-C със съединение с формула R^6 , в която L представлява отцепваща се група. Реакцията се провежда в среда на инертен разтворител в присъствието на база при температура от около $-78^{\circ}C$ до около температурата на кипене на разтворителя. Подходящи бази са натриев хидрид, литиев диизопропилат, терц.бутиллитий и калиев терц.бутилат. Подходящи разтворители са тетраhydroфуран, метиленхлорид, бензен, етер, толуен или диоксан. Предпочита се реакцията да се проведе в среда на тетраhydroфуран в присъствието на натриев хидрид при температура около 0 до около $30^{\circ}C$.

Схема 4 илюстрира получаването на съединения с формула I, в които Z означава сяра (по-надолу описани като съединения с формула I-F) от съединения с формула I-E. Това трансформиране се извършва при взаимодействие на съединение с формула I-E с реактива на Лоусон (2,4-бис(4-метоксифенил)-1,3-дитиа-2,4-дифосфетан-2,4-дисулфид) или с фосфорен петосулфид (P_2S_5). Обикновено реакцията

се провежда в среда на инертен разтворител като тетраhydroфуран, ацетонитрил, хлороформ или толуол при температура от около стайна до около $110^{\circ}C$. Предпочита се като разтворител тетраhydroфуран или толуол при температура от около $60^{\circ}C$ до около $80^{\circ}C$.

Съединения с формула I, в която R^1 е различен от бензил, могат да се получат от съответните съединения с формула I, в която R^1 представлява бензил (по-надолу означени като съединения с формула I-G), както е описано по-долу и илюстрирано на схема 5.

Първоначално съединение с формула I-G взаимодейства с хлорформиат с формула $ClCOR^6$, в която R^6 означава $-ClCH_2$,



$-CH_2CH_3$ или $-CH_2C_6H_5$. Предпочитаният реактив е 1-хлоретилхлорформиат. Тази реакция, от която се получава съответното съединение с формула XIV, обикновено се провежда в среда на инертен разтворител като метиленхлорид, хлороформ, дихлоретан, тетраhydroфуран или толуол, за предпочитане толуол, при температура от около $60^{\circ}C$ до около $100^{\circ}C$, за предпочитане около $80^{\circ}C$ до $85^{\circ}C$.

При нагряване на така полученото съединение с формула XIV в C_{1-4} алкохол, за предпочитане метанол или етанол, се получава съответното съединение с формула XV. Температурата на реакцията може да е от порядъка на 80 до тази на кипене на разтворителя, която се предпочита.

Съединението с формула XV, получено в предишния етап, след това се алкилира и с това се превръща в съответното съединение с формула I чрез въздействие със съединение с формула R^1L , в която L означава отцепваща се група, в присъствието на база. Примери на подходящи отцепващи се групи са хлор, бром, йод, мезилат, тозилат и трифлат. Подходящи бази са пиридин, триетиламин, диметиламинопиридин и калиев карбонат. Предпочита се триетиламин. Обикновено, алкилирането се провежда в среда на инертен по отношение на реакцията разтворител като метиленхлорид или диметилформамид, при температура от около $0^{\circ}C$ до около $100^{\circ}C$, за предпочитане от около стайна температура до около $60^{\circ}C$.

При всяка от горните реакции, налягането не е от критично значение. Подходящо е налягане от порядъка на около 0,5 атм до 3

атм, но за удобство се предпочита налягането на околната среда (обикновено около една атмосфера). Също така, при реакциите, при които предпочитаните температури варират в зависимост от конкретните съединения, не са цитирани предпочитани температури. При такива реакции, предпочитаната температура за дадения реактив може да се определи, като се проследи хода на реакцията чрез използване на тънкослойна хроматография.

Съединенията съгласно изобретението могат да се прилагат към даден пациент по различни начини, например, перорално - под формата на капсули или таблетки, парентерално - под формата на стерилни разтвори или суспензии, и в даден случай, и венозно - под формата на разтвор. Свободните бази на съединенията от изобретението могат да се формулират и прилагат под формата на техни фармацевтично приемливи киселинни присъединителни соли.

Дневната доза на съединенията от изобретението е обикновено от порядъка на около 1 до 300 mg/дневно средно за възрастен човек и може да се приложи наведнъж или разделена на няколко приема.

Когато са формулирани за парентерално приложение като разтвор или суспензия, съединенията от изобретението присъстват в концентрация от поне 1 % тегл., и за предпочитане между около 4 - 70 % тегл. (на база общото тегло на формулировката). Една дозирана единица за парентерално приложение обикновено съдържа между около 5 до 100 ml от едно или повече активни съединения.

Съединенията от настоящото изобретение могат да се прилагат перорално с инертен разредител или с безвреден носител или те могат да се включат в желатинови капсули или да се пресоват в таблетки. Такива препарати трябва да съдържат поне 0,5 % от активното вещество или активните вещества, но концентрацията може да варира в зависимост от конкретната форма и може да е от 4 до 70 % тегл. (на база общото тегло на дозиращата единица). Формулировките за перорален прием обикновено съдържат между 1,0 до 300 mg от активното вещество.

Активността на съединенията от настоящото изобретение като ацетилхолинестеразни инхибитори може да се определи по няколко от стандартните биологични или фармако-

логични тестове. Един такъв метод за определяне на инхибирането на холинестеразата е описан от Ellman et al., "A New and Rapid Colorimetric Determination of Acetylcholinesterase Activity", *Biochem. Pharm.*, 1, 88, (1961).

Настоящото изобретение е илюстрирано със следващите примери. Трябва обаче да се подразбира, че изобретението не се ограничава до специфичните детайли на тези примери. Точките на топене не са коригирани. Протон ядрено магнитния резонансов спектър (^1H ЯМР) и C^{13} ядрено магнитен резонансов спектър (C^{13} ЯМР) са измерени за разтвори в дутерохлороформ (CDCl_3) и позициите на пиковите са изразени в части на милион (ppm) след тетраметилсилан (TMS). Формата на пиковите са означени както следва: s синглет, d дублет, t триплет, q квартет, m мултиплет, b широк.

Пример 1. 1-[2-(5-метил-бензотиенил)]-3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-2-пропен-1-ол

Към разтвор на 5-метил-бензотиофен (356 mg, 2,4 mmol) в 10 ml сух тетраhydroфуран се прибавя n-бутиллитий при -10°C и сместа се бърка при стайна температура в продължение на 30 min. Към реакционната смес се прибавя разтвор на 3-[4-(N-бензилпиперидинил)]пропенал (550 mg, 2,4 mmol) в 5 ml сух тетраhydroфуран при стайна температура. След като се бърка 30 min, към реакционната смес се прибавя вода и се екстрахира с хлороформ. Органичният слой се суши и се концентрира, при което се получават 750 mg (90 %) от желанния продукт.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,3 - 2,1 (m, 7H), 2,3 - 2,5 (m, 3H), 2,7 - 3,0 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 5,37 (d, 1H), 5,6 - 5,8 (m, 2H), 7,0 - 7,7 (m, 9H) ppm.

Съединенията от заглавията на примери 2 - 4 се получават по аналогичен на описания в пример 1 метод.

Пример 2. 1-[2-(6-метил-бензотиенил)]-3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-2-пропен-1-ол

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,3 - 2,0 (m, 7H), 2,4 (s, 3H), 2,8 - 2,95 (m, 2H), 3,45 (s, 2H), 5,35 (d, 1H), 5,6 - 5,8 (m, 2H), 7,0 - 7,6 (m, 9H) ppm.

Пример 3. 1-[2-(2,5-диметил-бензотиенил)]-3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-2-пропен-1-ол

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,35 - 2,0 (m, 7H), 2,3 (s, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,8 - 2,9 (m, 2H), 3,5 (s, 2H), 3,7 - 3,8 (m, 1H), 5,5 - 5,9 (m, 3H), 7,0 - 7,8 (m, 8H) ppm.

Пример 4. 1-(2-бензотиенил)-3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-2-пропен-1-ол

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,3 - 2,0 (m, 7H), 2,7 - 2,9 (m, 2H), 3,45 (s, 2H), 5,4 (d, 1H), 5,6 - 5,8 (m, 2H), 7,1 (s, 1H), 7,2 - 7,3 (m, 7H), 7,65 (dd, 1H), 7,72 (dd, 1H) ppm.

Пример 5. 5-метил-бензотиен-2-ил-2-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил] кетон

Към разтвор на суров 1-[2-(5-метил-бензотиенил)]-3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-2-пропен-1-ол (750 mg, 2,16 mmol) от пример 1 в 30 ml бензен се прибавя манганов диоксид (1,8 g, 20,7 mmol) и получената суспензия се нагрива на обратен хладник при кипене в продължение на 2 h. Сместа се охлажда до стайна температура и се филтрува през Целит. Филтратът се концентрира до сухо, при което се получават 602 mg сурова кафява полутвърда маса.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,4 - 1,9 (m, 4H), 2,0 (dt, 2H), 2,15 - 2,3 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 2,8 - 3,0 (m, 2H), 3,5 (s, 2H), 6,8 (s, 0,4H), 6,85 (s, 0,6H), 7,0 - 7,18 (m, 1H), 7,2 - 7,9 (m, 9H) ppm.

Съединенията от заглавията на примерите 6 и 7 се получават по аналогичен на описания в пример 5 метод.

Пример 6. 2,5-диметил-бензотиен-2-ил-2-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил] винилкетон

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,5 - 2,0 (m, 4H), 2,1 (dt, 2H), 2,2 - 2,4 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,8 (s, 3H), 2,9 - 3,05 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 6,72 (s, 0,4H), 6,8 (s, 0,6H), 7,06 (d, 0,6H), 7,1 (d, 0,4H), 7,3 - 7,8 (m, 8H) ppm.

Пример 7. Бензотиен-2-ил-2-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил] винилкетон

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,4 - 1,9 (m, 4H), 1,95 - 2,1 (dt, 2H), 2,2 - 2,35 (m, 1H), 2,8 - 3,0 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 6,86 (s, 0,4H), 6,9 (s, 0,6H), 7,1 (d, 0,6H), 7,15 (d, 0,4H), 7,2 - 8,0 (m, 10H) ppm.

Пример 8. 1-(5-метил-бензо[b]тиен-2-ил)-3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-1-пропанон

Към разтвор на суров 5-метил-бензотиен-2-ил 2-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил] винилкетон от пример 5 (600 mg, 1,6 mmol) в 50 смес от етанол (20 ml) и етилацетат (40 ml) се прибавя платинов оксид (PtO_2) (60 mg) и се

хидрира при 345 kN/m² в продължение на 2 h. (Чрез тънкослойна хроматография се доказва, че реакцията не е приключила). Прибавят се допълнително още 45 mg PtO_2 и сместа се хидрира още 1 h. Сместа се филтрува през Целит и филтратът се концентрира до сухо и се пречиства чрез хроматографиране, като се използва хлороформ до 2 % метанол в хлороформ като елуент, за да се получат 232 mg от съединението от заглавието.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,2 - 2,1 (m, 9H), 2,52 (s, 3H), 2,9 - 3,0 (m, 2H), 3,05 (t, 2H), 3,52 (s, 2H), 7,2 - 7,4 (m, 6H), 7,7 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,9 (s, 1H) ppm.

Съединенията от заглавията на примери 9 - 11 се получават по аналогичен на описания в пример 8 метод.

Пример 9. 1-(6-метил-бензо[b]тиен-2-ил)-3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-1-пропанон

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,2 - 2,05 (m, 9H), 2,5 (s, 3H), 2,7 - 2,8 (m, 2H), 3,0 (t, 2H), 3,5 (s, 2H), 7,2 - 7,4 (m, 6H), 7,65 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,9 (s, 1H) ppm.

Пример 10. 1-(3,5-диетил-бензо[b]тиен-2-ил)-3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-1-пропанон

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,2 - 2,0 (m, 9H), 2,5 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,8 - 3,0 (m, 4H), 3,5 (s, 2H), 7,2 - 7,8 (m, 8H) ppm.

Пример 11. 1-(бензотиен-2-ил)-3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-1-пропанон

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,1 - 2,0 (m, 9H), 2,8 - 2,95 (m, 2H), 3,05 (t, 2H), 3,5 (s, 2H), 7,2 - 7,5 (7H), 7,8 - 7,9 (m, 2H), 7,95 (s, 1H) ppm.

Пример 12. Бензофуран-2-ил-2-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил] винилкетон

Към разтвор на диизопропиламин (0,5 ml, 3,6 mmol) в 15 ml сух тетраhydroфуран се прибавят 2,5 M н-бутиллитий (1,3 ml, 3,3 mmol) при -78°C . След като се бърка при -78°C в продължение на 20 min, при -78°C се прибавя разтвор на бензофуран-2-ил метилкетон (0,48 g, 3 mmol) в 3 ml сух тетраhydroфуран и при тази температура се бърка 1,5 h. Към сместа се прибавя вода и солна луга и се екстрахира с етилацетат. Органичният слой се суши и се концентрира, за да се получат 1,117 g от продукта под формата на масло. Маслото се разтваря в 15 ml метилхлорид и се прибавя мезилхлорид (0,24 ml, 3 mmol) и триетиламин (0,42 ml, 3 mmol) при стайна температура.

Сместа се бърка при стайна температура една нощ, след това се прибавя вода и се екстрахира с метиленхлорид. Органичният слой се суши и се концентрира, за да се получат 0,827 g суров продукт, който се пречиства чрез хроматографиране върху колона със силикагел, като се използва хлороформ до 5 % метанол в хлороформ за елуент. Получават се 430 mg безцветни кристали.

Т.т. 186 - 188°C

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,8 - 3,0 (m, 7H), 3,1 - 3,4 (m, 2H), 4,0 (br s, 2H), 6,9 (s, 0,4H), 6,96 (s, 0,6H), 7,1 (d, 0,6H), 7,15 (d, 0,4H), 7,2 - 7,7 (m, 10H) ppm.

Пример 13. Бензофуран-2-ил-3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-1-пропанон

Към разтвор на бензофуран-2-ил-2-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]винилкетон (410 mg) в смес от етанол (70 ml) и етилацетат (40 ml) се прибавя платинов оксид (80 mg) и се хидрира при 310,5 kN/m² в продължение на 1 h. Сместа се филтрува през Целит и филтратът се концентрира до сухо, за да се получи безцветна твърда маса, която се прекристализира от етилацетат за да се получат 162 mg бели кристали.

Т.т. 199 - 200°C

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,4 - 2,2 (m, 7H), 2,4 - 2,6 (m, 2H), 2,97 (t, 2H), 3,3 - 3,5 (m, 2H), 4,1 (AB_q, 2H), 7,1 - 7,7 (m, 10H) ppm.

Пример 14. 1-[2-(N-фенилсулфонил-6-метил-индолил)-3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-2-пропен-1-ол

Към разтвор на N-фенилсулфонил-6-метил индол (1,18 g, 4,34 mmol) в 30 ml сух тетраhydroфуран, охладен до -78°C, се прибавят 3,5 ml (5,2 mmol) 1,5 M литиев диизопропиламид в циклохексан при -78°C. След като се бърка 1 h при -78°C, при -78°C се прибавя разтвор на 3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-2-пропенал (1,0 g, 4,36 mmol) в 5 ml сух тетраhydroфуран и при тази температура се бърка още 40 min. Към сместа се прибавя вода и се екстрахира с хлороформ. Органичният слой се суши и се концентрира, при което се получават 2,23 g оранжево масло. Маслото се пречиства чрез хроматографиране върху колона със силикагел, като за елуент се използва 2 % метанол в хлороформ. Получава се 1,0 g от продукта от заглавието като жълто масло.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,4 - 1,8 (m, 4H), 1,9 - 2,1 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,85 - 2,95 (m,

2H), 3,3 (br s, 1H), 3,5 (s, 2H), 5,6 - 5,9 (m, 3H), 6,55 (s, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,2 - 7,9 (m, 12H) ppm.

Пример 15. N-фенилсулфонил-6-метил-индол-2-ил-2-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]винилкетон

Към разтвор на 1-[2-(N-фенилсулфонил-6-метил-индолил)-3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-2-пропен-1-ол (1,2 g, 2,4 mmol) в 30 ml сух метиленхлорид се прибавя манганов диоксид (MnO_2) (1,0 g, 11,5 mmol). Сместа се бърка 4 h при кипене, охлажда се до стайна температура и се филтрува през Целит. Филтратът се концентрира, за да се получи жълто масло, което се пречиства чрез хроматографиране върху колона със силикагел, като за елуент се използва хлороформ до 2 % метанол в хлороформ. Получават се 740 mg (62 % от теоретичния добив) от съединението от заглавието като жълто масло.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,4 - 1,8 (m, 4H), 1,9 - 2,1 (m, 2H), 2,15 - 2,3 (m, 1H), 2,5 (s, 3H), 2,85 - 3,0 (m, 2H), 3,5 (s, 2H), 6,55 (s, 0,45H), 6,65 (s, 0,55H), 6,9 (d, 0,55H), 6,98 (d, 0,45H), 7,0 (s, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,25 - 7,55 (m, 9H), 7,9 - 9,1 (m, 3H) ppm.

Пример 16. 1-(1-фенилсулфонил-6-метил-индол-2-ил)-3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-1-пропанон

Към разтвор на N-фенилсулфонил-6-метил-индол-2-ил-2-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]винилкетон (360 mg, 7,2 mmol) в смес от тетраhydroфуран/етанол (25 ml/25 ml) се прибавя платинов окис (PtO_2) (40 mg) и се хидрира при 310,5 kN/m² в продължение на 75 min. Сместа се филтрува през Целит. Филтратът се концентрира до сухо, за да се получи тъмно масло, което се пречиства чрез хроматографиране върху колона със силикагел, като се използва хлороформ за елуент. Получават се 200 mg от продукта от заглавието като жълто масло.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,2 - 1,75 (m, 7H), 1,8 - 2,0 (m, 2H), 2,5 (s, 3H), 2,8 - 3,0 (m, 4H), 3,5 (s, 2H), 7,0 (s, 1H), 7,1 (d, 1H), 7,2 - 8,0 (m, 12H) ppm.

Пример 17. 1-(6-метил-индол-2-ил)-3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-1-пропанон

Към суспензия на N-фенилсулфонил-6-метил-индол-2-ил-2-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]етилкетон (150 mg) в 20 ml метанол се прибавят 1,5 ml 2 N натриев хидроксид

(NaOH), кипи се на обратен хладник и се бърка при тази температура в продължение на 70 min. Към сместа се прибавя вода и се екстрахира с хлороформ. Органичният слой се суши и се концентрира, за да се получат 100 mg от съединението от заглавието като кафяво масло.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,2 - 1,8 (m, 7H), 1,8 - 2,0 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,8 - 3,0 (m, 4H), 3,5 (s, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,2 - 7,35 (m, 6H), 7,55 (d, 1H) ppm.

Пример 18. 1-(2-бензотиазолил)-3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-2-пропен-1-ол

Към разтвор на бензотиазол (0,243 g, 1,8 mmol) в 5 ml сух тетраhydroфуран се прибавят 1,5 M литиев диизопропиламид в циклохексан (1,45 ml) при -78°C и се бърка при тази температура 15 min. Прибавя се разтвор на 3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]пропенал (452 mg, 1,92 mmol) в 3 ml сух тетраhydroфуран при -78°C и при тази температура се бърка 30 min. Към сместа се добавя вода и се екстрахира с хлороформ. Органичният слой се суши и се концентрира, при което се добива гъсто жълто масло с количествен добив.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,6 - 2,15 (m, 7H), 2,85 - 3,0 (m, 2H), 3,5 (s, 2H), 5,5 (d, 1H), 5,7 - 6,1 (m, 2H), 7,2 - 7,6 (m, 7H), 7,9 (d, 1H), 8,0 (d, 1H) ppm.

Пример 19. 2-бензотиазолил-2-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-винилкетон

Към разтвор на 1-(2-бензотиазолил)-3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-2-пропен-1-ол (654 mg, 1,8 mmol) в 25 ml метиленхлорид се прибавя манганов диоксид (0,782 g, 9 mmol) и се нагрива при кипене. След 3 h сместа се филтрува през целит и филтратът се концентрира, за да се получат 0,655 mg тъмно масло. Маслото се пречиства чрез хроматографиране върху колона със силикагел, като се използва 2 %-ен метанол в хлороформ за елуент. Добиват се 0,487 g кехлибарено масло, което се втвърдява при престояване една нощ.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,5 - 1,9 (m, 4H), 2,0 - 2,15 (m, 2H), 2,3 - 2,5 (m, 1H), 3,5 (s, 2H), 7,2 - 7,6 (m, 9H), 8,0 (dd, 1H), 8,2 (dd, 1H) ppm.

Пример 20. 1-(бензотиазол-2-ил)-3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-1-пропанон

Към разтвор на 2-бензотиазолил 2-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-винилкетон (146 mg, 0,4 mmol) в смес от етилацетат/етанол (10 ml/10 ml) се прибавя платинов диоксид (20 mg) и

се хидрира при 345 kN/m^2 в продължение на 3 h. Сместа се филтрува през целит и филтратът се концентрира до сухо, за да се получат 0,154 g тъмно масло. Маслото се пречиства чрез колонно хроматографиране върху силикагел, като се използва хлороформ за елуент, при което се получават 37 mg от съединението от заглавието под формата на кафяво масло.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,2 - 1,4 (m, 3H), 1,7 - 1,85 (m, 4H), 1,85 - 2,1 (m, 2H), 2,8 - 3,0 (m, 2H), 3,3 (dd, 2H), 3,5 (s, 2H), 7,2 - 7,4 (m, 5H), 7,45 - 7,65 (m, 2H), 7,95 (dd, 1H), 8,2 (dd, 1H) ppm.

Пример 21. N-фенилсулфонил-5-нитроиндол

Разтвор на 5-нитроиндол (1,62 g, 10 mmol) в 30 ml диметилформамид се третира с 60 %-ен натриев хидрид (0,44 g, 11 mmol) при стайна температура. След 3 min се прибавя бензенсулфонилхлорид (1,766 g, 10 mmol). Сместа се бърка при стайна температура една нощ и към нея се прибавя вода. Образованата утайка се отфилтрува, при което се получава жълта твърда маса, която се изсушава под вакуум, за да се получат 2,7 g (89 %) от съединението от заглавието.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 6,82 (d, 1H), 7,45 - 7,55 (m, 2H), 7,6 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,9 (m, 2H), 8,1 (d, 1H), 8,2 (dd, 1H), 8,5 (d, 1H) ppm.

Пример 22. N-фенилсулфонил-5-нитроиндол-2-ил-2-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-винилкетон

Към разтвор на N-фенилсулфонил-5-нитроиндол (646 mg, 2,14 mmol) в 10 ml сух тетраhydroфуран се прибавя литиев диизопропиламид (1,5 M в циклохексан) (1,7 ml, 2,6 mmol) при -78°C . След 1 h при -78°C се прибавя разтвор на 3-[4-(N-фенилметилпиперидинил)]-пропенал (490 mg, 2,14 mmol) в 2 ml сух тетраhydroфуран. След 40 min при -78°C към сместа се прибавя вода и се екстрахира с метиленхлорид. Органичният слой се суши и се концентрира, при което се добиват 1,149 g жълто масло. Маслото се разтваря в 30 ml бензен, прибавя се манганов диоксид (1,86 g, 21,4 mmol) и сместа се нагрива при кипене 4 h. Прибавят се допълнително още 900 mg манганов диоксид и сместа се нагрива при кипене една нощ. Сместа се филтрува през целит и филтратът се концентрира, за да се получи кафяво масло, което се пречиства чрез конна хроматография върху силикагел, като за елуент се използва хлороформ. Съединението от заг-

лавиеото се получава като кафяво масло.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,45 - 1,95 (m, 4H), 1,95 - 2,1 (m, 2H), 2,15 - 2,4 (m, 1H), 2,9 - 3,05 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 6,55 (s, 0,5H), 6,62 (s, 0,5H), 6,98 (d, 0,5H), 7,05 (d, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,2 - 7,4 (m, 4H), 7,5 - 7,7 (m, 4H), 8,05 - 8,15 (m, 2H), 8,2 - 8,4 (m, 2H), 8,5 (d, 1H) ppm.

Пример 23. N-фенилсулфонил-5-нитроиндол-2-ил-2-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-етилкетон

Към разтвор на N-фенилсулфонил-5-нитроиндол-2-ил-2-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-винилкетон (187 mg, 0,35 mmol) в смес от етилацетат/етанол (20 ml/8 ml) се прибавя платинов диоксид (50 mg) и се хидрира при 276 kN/m² в продължение на 1,5 h. Сместа се филтрува през целит и филтратът се концентрира, за да се добият 177 mg (100 %) кафяво масло.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,1 - 2,0 (m, 9H), 2,75 - 2,9 (m, 2H), 2,92 (t, 2H), 3,42 (s, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,8 (s, 1H), 7,1 - 7,5 (m, 8H), 7,7 - 7,9 (m, 3H) ppm.

Пример 24. 5-нитроиндол-2-ил-2-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-етилкетон

Разтвор на N-фенилсулфонил-5-нитроиндол-2-ил-2-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-етилкетон (160 mg, 0,32 mmol) в 3 ml метанол и 2 ml 2 N натриев хидрооксид се нагрява при кипене в продължение на 2 h. Сместа се концентрира до сухо и остатъкът се разрежда със солна луга и се екстрахира с хлороформ. Органичният слой се суши и концентрира до сухо, за да даде 144 mg кафява твърда маса, която се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел. Добиват се 31 mg от съединението от заглавието като кафява твърда маса.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,1 - 2,0 (m, 9H), 2,8 - 3,0 (m, 4H), 3,5 (s, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,9 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,1 - 7,3 (m, 6H) ppm.

Пример 25. 1-(1-етил-2-метил-1H-бензимидазол-5-ил)-3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-2-пропен-1-он

Смес от 0,1 g (0,5 mM) 1-етил-2-метил-бензимидазол-5-ил-метилкетон и 0,1 g (0,5 mM) 4-формил-N-бензилпиперидин в 10 ml тетраhydroфуран се охлажда до -78°C в атмосфера на азот. Към тази смес на капки се прибавят 0,5 ml (0,5 mM) 1 M разтвор на литиев бис(триметилсилил)амид в тетраhydroфуран. Реакционната смес се бърка при -78°C 1 h, след това

се затопля до стайна температура. Към сместа се прибавят 10 ml вода и pH се наглася на 2,0 с помощта на 1 N хлороводородна киселина. Сместа се екстрахира с 15 ml етилацетат. pH на водния слой след това се наглася на 3,0, на 4,0, на 5,0, на 6,5 и на 8,5 с 1 N натриева основа, като всеки път се екстрахира с по 15 ml етилацетат. Етилацетатните екстракти при pH = 5,0 и 6,5 се събират, сушат се над натриев сулфат и се изпаряват, за да се получат 50 mg (26 %) от съединението от заглавието като масло.

Тънкослойна хроматография (10:1 CHCl_3 : CH_3OH), $R_f = 0,58$.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,22 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,30 (m, 4H), 6,90 (m, 3H), 4,14 (q, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,4 - 2,1 (m, 5H), 1,40 (t, 3H).

Пример 26. 1-(1-етил-2-метил-1H-бензимидазол-5-ил)-3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-1-пропанон хидрохлорид

Към разтвор на съединението от заглавието на пример 25 0,14 g (0,36 mM) в 20 ml етанол се прибавят 10 mg платинов диоксид и сместа се хидрира при 345 kN/m² в продължение на 1 h. Реакционната смес се отфилтрува и етанолът, използван като разтворител, се изпарява. Остатъкът се суспендира в 50 ml 1 : 1 смес от етилацетат : вода и pH се наглася на 8,5 с 1 N натриева основа. Етилацетатният слой се суши (над натриев сулфат) и се изпарява, за да се добие 0,1 g (72 %) от свободната база на съединението от заглавието под формата на масло.

Тънкослойна хроматография: (10 : 1 хлороформ:метанол), $R_f = 0,64$

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,26 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,28 (m, 6H), 4,18 (q, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,4 - 2,0 (m, 9H), 1,30 (t, 3H).

Маслото се разтваря в етилацетат и към този разтвор на капки се прибавя разтвор на хлороводород в етер. Получената утайка се филтрува и се стрива с хексан, за да се получат 0,105 g от съединението като хигроскопична бяла маса.

Т.т. 165 - 167°C.

Масспектър: 389,2 (p), 298,0 (p-91), 172,0 (p-217), 90,9 (p-298, базов пик).

Пример 27. 1-(2-метил-6-бензотиазол-лил)-3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-2-пропен-1-он

Смес от 0,191 g (0,001 M) 2-метил-6-

бензотиазоллил метилкетон (получен, както е описано от S.S.Sawhney, J. Singh и O.P.Bansal, J. Ind. Chem. Soc., 12, 561 (1975) и 0,203 g (0,001 M) 4-формил-N-бензил пиперидин в 5 ml тетрагидрофуран се охлажда до -78°C в атмосфера на азот. Към този разтвор се прибавят на капки 0,73 ml (0,0011 M) литиев диизопропиламид (1,5 M разтвор в тетрагидрофуран). Реакционната смес се бърка при -78°C още 1 h и се затопля до 0°C. Към реакционната смес се прибавят 5 ml вода и се екстрахира с етилацетат. Етилацетатните екстракти се сушат над натриев сулфат и се изпаряват, за да се получат 0,4 g кафява смола. Този остатък се хроматографира върху 30 g силикагел, като за елуент са използва смес от 98 : 2 метиленхлорид:метанол. Събират се съответните фракции, за да се получат 0,122 g (32 %) от съединението от заглавието като аморфна маса.

Тънкослойна хроматография (10 : 1 метиленхлорид:метанол) Rf = 0,63.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,42 (s, 1H), 7,9 (m, 2H), 7,35 - 7,5 (m, 5H), 6,8 - 7,1 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,8 (s, 3H), 1,4 - 2,5 (m, 7H).

Масспектър: 376,1600. Изчислено за C₂₃H₂₄N₂OS : 2,6 ppm.

Пример 28. 1-(2-метил-6-бензотиазоллил)-3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-1-пропанон хидрохлорид

0,120 g (0,319 mmol) от свободната база от съединението от заглавието на пример 27 се разтварят в 50 ml етанол. Към този разтвор се прибавят 50 mg платинов диоксид и сместа се хидрира при 345 kN/m² в продължение на 1 h. Сместа се филтрува и етанолът се изпарява, за да се получат 0,112 g (100 %) от съединението от заглавието (като свободна база) под формата на аморфна маса.

Тънкослойна хроматография (10 : 1 метиленхлорид:метанол) Rf = 0,5.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,45 (s, 1H), 8,02 (dd, 2H), 7,25 (m, 5H), 3,5 (s, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 1,4 - 2,0 (m, 9H).

Масспектър: 378 (p), 287 (p-91), 172 (p-206), 91 (p-287, базов пик).

Този остатък се разтваря в 15 ml етилацетат, към който се прибавя хлороводород, разтворен в етилацетат. Получената утайка се филтрува и се суши под вакуум, за да се получат 92 mg (70 %) от съединението от заглавието.

Т.т. 110 - 112°C.

Пример 29. N-ацетил-4-аминоацетофе-

нон

Смес от 5,0 g (0,37 M) 4-аминоацетофенон, 3,8 ml (0,04 M) оцетен анхидрид и 5,5 ml (0,04 M) триетиламин се разтварят в 50 ml метиленхлорид и се бъркат при стайна температура 18 h. От разтвора се отделя бяла утайка, която се отделя чрез филтруване. Утайката се промива с вода и се суши на въздух, за да се получат 3,32 g (49 %) N-ацетил-4-аминоацетофенон.

Тънкослойна хроматография (1 : 1 хлороформ:етилацетат) Rf = 0,61.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,58 (br s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,64 (d, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

Пример 30. N-бензоил-4-аминоацетофенон

Смес от 5,0 g (0,37 M) 4-аминоацетофенон, 4,7 ml (0,04 M) бензоилхлорид и 5,5 ml (0,04 M) триетиламин се разтварят в 50 ml метиленхлорид и се бъркат при стайна температура 18 h. Получената утайка се отфилтрува и се промива с вода. Остатъкът се разтваря в хлороформ и се суши над натриев сулфат. След изпаряване на хлороформа се получават 4,2 g (47 %) N-бензоил-4-аминоацетофенон.

Т.т. 206 - 208°C.

¹H NMR (CDCl₃ + DMSO) δ 9,58 (br s, 1H), 7,80 (m, 6H), 7,34 (m, 3H), 2,44 (s, 3H).

Пример 31. N-ацетил-3-нитро-4-аминоацетофенон

Към 10 ml димяща азотна киселина, охладена до 0°C, се прибавя на порции 1,0 g (5,6 mM) N-ацетил-4-аминоацетофенон. Температурата се поддържа под 5°C, за да се избегне излишно нитриране на бензеновия пръстен. Разтворът се бърка 15 min при 0°C и след това внимателно се излива върху лед. Отделя се жълта утайка, която се отфилтрува, при което се получават 0,42 g (34 %) от съединението от заглавието.

Тънкослойна хроматография (2 : 1 хлороформ:етилацетат) Rf = 0,78.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,9 (d, 1H), 8,77 (s, 1H) 8,16 (s, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

Пример 32. N-бензоил-3-нитро-4-аминоацетофенон

Към 10 ml димяща азотна киселина, охладена до -5°C, се прибавят на порции 2,5 g (0,01 M) N-бензоил-4-аминоацетофенон. Температурата се поддържа под 0°C. Реакционната смес се бърка 10 min и полученият разтвор се

излива върху лед. Получава се жълта утайка, която се отделя чрез филтруване. Утайката се разтваря в хлороформ и се хроматографира върху силикагел, като за елуент се използва хлороформ. Събират се подходящите фракции и се изпаряват, при което се получава 1,0 g (35 %) от съединението от заглавието като жълта твърда маса.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 9,12 (d, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,96 (d, 2H), 7,6 (m, 3H), 2,66 (s, 3H).

Пример 33. 3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-1-(3-нитро-4-ацетамидо-фенил)-2-пропен-1-он

Разтвор на 2,6 g (11,7 mmol) N-ацетил-3-нитро-4-аминоацетофенон в 25 ml тетрахидрофуран се охлажда до -60°C в атмосфера на азот. Към разтвора се прибавят 4,7 ml (11,7 mmol) N-бутиллитий (2,5 M в хексан), като температурата се поддържа под -60°C . Реакционната смес се бърка 15 min. На капки се прибавя разтвор на 4-формил-N-бензилпиперидин, разтворен в 5 ml тетрахидрофуран, като температурата се поддържа под -55°C . Реакционната смес се бърка 1 h и след това се затопля до стайна температура. при стайна температура към сместа се прибавя вода 10 ml и се екстрахира с етилацетат. Етилацетатните екстракти се събират, сушат се над натриев сулфат и се изпаряват, за да се получи тъмно масло. Това масло се хроматографира върху силикагел, като за елуент се използва 5 : 1 хлороформ:етилацетат. Събират се подходящите фракции, при което се получават 1,2 g (25 %) от съединението от заглавието като масло, което бавно изкрystalизира.

Тънкослойна хроматография (10 : 1) хлороформ:метанол) $R_f = 0,45$.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,90 (d, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,30 (m, 5H), 3,53 (s, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,5 - 2,15 (m, 5H).

Пример 34. 3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-1-(3-нитро-4-бензоил-амидофенил)-2-пропен-1-он

Разтвор на 0,80 g (2,90 mmol) от съединението от заглавието на пример 32 в 30 ml безводен тетрахидрофуран се охлажда до -70°C в атмосфера на азот. Към разтвора се прибавя на капки 1,2 ml (2,9 mmol) N-бутиллитий (2,5 M разтвор в хексан), при което разтворът се оцветява в тъмно. Разтворът се бърка при -70° в продължение на 10 min. Към тази смес се при-

бавя на капки разтвор на 0,6 g (2,9 mmol) 4-формил-N-бензилпиперидин в 10 ml тетрахидрофуран. Реакционната смес бавно се затопля до стайна температура и се бърка 18 h. Към реакционната смес се прибавят 25 ml вода и се екстрахира с етилацетат. Етилацетатните екстракти се сушат над натриев сулфат и се изпаряват. Остатъкът се хроматографира върху силикагел, като за елуент се използва 1 : 1 хлороформ:етилацетат. Подходящите фракции се събират, за да се получат 0,45 g (34 %) от съединението от заглавието като аморфна твърда маса.

Тънкослойна хроматография (10 : 1 хлороформ:метанол), $R_f = 0,67$.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 9,14 (d, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,55 (m, 3H), 7,32 (m, 5H), 7,10 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 3,54 (s, 1H), 2,95 (m, 2H), 1,4 - 2,3 (m, 7H).

Пример 35. 1-(3-амино-4-ацетамидофенил)-3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-1-пропанон

Към разтвор на 0,9 g (2,2 mmol) от съединението от заглавието на пример 33 в 50 ml етанол се прибавят 20 mg платинов диоксид и сместа се хидрира при 345 kN/m^2 в продължение на 1 h. Сместа се филтрува и етанолът се изпарява, за да се получат 0,9 g (100 %) от съединението от заглавието под формата на масло.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,6 (s, 1H), 7,2 - 7,5 (m, 7H), 3,5 (s, 2H), 2,85 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,2 - 2,0 (m, 9H).

Масспектър: 379,2 (p), 202,3 (p-176,9), 172,3 (p-206,9), 91,0 (p-288,3, базов пик).

Пример 36. 1-(2-метил-1H-бензимидазол-5-ил)-3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-1-пропанол хидрохлорид

Разтвор на 0,6 g (1,6 mmol) от свободната база на съединението от заглавието на пример 35 в 10 ml оцетна киселина се загрява на парна баня ($80 - 90^\circ\text{C}$) в продължение на 1 h. Оцетната киселина се изпарява и остатъкът се разтваря в 25 ml етилацетат. Към него се прибавят 25 ml вода и рН се наглася на 3,0. Етилацетатният слой се отделя от водния слой и водният слой след това се наглася на рН = 5,0, 6,0 и 9,0, като всеки път се екстрахира с етилацетат. Етилацетатните екстракти при рН 9,0 се сушат върху натриев сулфат и се изпаряват, като се получават 0,4 g (69 %) от свободната база на съединението от заглавието.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,08 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,25 (m, 6H), 3,47 (s, 2H), 2,8 - 3,0 (m, 4H), 2,59 (s, 3H), 1,90 (t, 2H), 1,64 (m, 4H), 1,25 (m, 3H).

Тънкослойна хроматография (10:1:0,1) 5
хлороформ:метанол:амоняк, R_f (свободна база) = 0,50.

Аморфната твърда маса се разтваря в етилацетат и към разтвора се прибавя етерен разтвор на хлороводород. Получената утайка се отфилтрува и се суши, за да се добият 0,26 g (62 %) от съединението от заглавието като жълтеникавокафява твърда маса.

Масспектър: 361,3 (p), 270,2 (p-91,1), 172,3 (p-189), 91,1 (0-270,2, базов пик). 15

Пример 37. 1-(3-амино-4-бензоиламидо-фенил)-3-[(1-фенилметил)-4-пиперидинил]-1-пропанон

Към разтвор на 0,45 g (1,0 mM) от съединението от заглавието на пример 34 в 50 ml 20
етанол се прибавят 25 mg платинов диоксид и сместа се хидрира при 345 kN/m² в продължение на 1 h. Филтрува се, за да се отстрани катализаторът и етанолът се изпарява, при което се добива съединението от заглавието като аморфна твърда маса. 25

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,15 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,2 - 7,7 (m, 10H), 3,88 (br s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,90 (m, 4H), 1,2 - 2,0 (m, 9H).

Този продукт се използва в пример 38, 30
без да се пречиства допълнително.

Пример 38. 1-(фенил-1H-бензимидазол-5-ил)-3-[(1-фенилметил)-4-пиперидинил]-1-пропанон хидрохлорид

Съединението от заглавието на пример 35
37 се разтваря в смес от 50 : 50 етанол и оцетна киселина и се нагрява при 75°C в продължение на 3 h. Реакционната смес се охлажда до стайна температура и се разрежда с вода. pH на сместа се наглася на 9,5 и сместа се екстрахира 40
с етилацетат. Етилацетатните екстракти се сушат над натриев сулфат и се изпаряват, при което се получават 0,19 g (45 %) от свободната база на съединението от заглавието.

Тънкослойна хроматография (10 : 1 : 0,1 45
хлороформ:метанол:амоняк), R_f = 0,40.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,14 (d, 2H), 7,86 (d, 1H), 7,2 - 7,6 (m, 11H), 3,58 (s, 2H), 2,92 (m, 4H), 1,2 - 2,1 (m, 9H).

Остатъкът се разтваря в етилацетат и към 50
този разтвор на капки се прибавя етерен разтвор на хлороводород. Получената утайка се от-

филтрува и се суши, при което се добива съединението от заглавието като кафявожълта твърда маса.

Т.т. над 300°C.

Масспектър: 424,2 (p + 1).

Пример 39. 1-(2-метил-6-бензтиазолил)-3-(4-пиперидинил)-1-пропанон

Смес от 0,90 g (2,38 mmol) 1-(2-метил-6-бензтиазолил)-3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-1-пропанон (пример 27) и 0,33 ml (3,1 mmol) 1-хлоретил-хлорформиат се кипят в 10 ml 1,2-дихлоретан в продължение на 2 h. Полученият кафяв разтвор се охлажда до стайна температура и се разрежда с 15 ml вода. Тази смес се екстрахира двукратно с по 20 ml етилацетат. Етилацетатните екстракти се събират, сушат се над натриев сулфат и се изпаряват, при което се добива 1,0 g (100 %) 1-(2-метил-6-бензтиазолил)-3-[(1-хлоретил-формил)-4-пиперидинил]-1-пропанон под формата на масло.

Тънкослойна хроматография (10 : 1 метиленхлорид:метанол), R_f = 0,86.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,4 (s, 1H), 7,9 (m, 2H), 6,55 (q, 1H), 2,65 - 3,2 (m, 4H), 2,77 (s, 3H), 1,83 (d, 3H), 1,4 - 1,95 (m, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , ppm) 198,1, 171,3, 155,8, 137,4, 135,8, 133,4, 125,9, 122,1, 122,0, 83,3, 44,2 (2), 35,7, 35,3, 32,0, 30,4 (2), 25,4, 20,3.

Метанолов разтвор на горното масло (5 ml) 0,9 g (2,28 mmol) се кипи на обратен хладник 1 h. След охлаждане се образува жълта утайка. Тази утайка се разтваря в 4 N солна киселина и разтворът се екстрахира с етер. Хлороводородният разтвор се нагласява на pH 9 с натриев карбонат и се екстрахира с етилацетат. Етилацетатните екстракти се сушат над натриев сулфат и се изпаряват, при което се добиват 0,250 g (38 %) от съединението от заглавието като аморфна жълта твърда маса.

Тънкослойна хроматография (10 : 1 метиленхлорид:метанол), R_f = 0,01.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,5 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 2,85 (s, 1H), 2,6 (m, 2H), 1,1 - 1,8 (m, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , ppm) 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 хидрохлорид

Смес от 250 mg (0,87 mmol) от съедине-

нието от заглавието на пример 39, 0,160 mg (0,87 mmol) 2-метил-4-хлорметил тиазол и 0,36 ml (2,60 mmol) триетиламин се кипи в 5 ml метиленхлорид в продължение на 12 h. Реакционната смес се охлажда до стайна температура и се разрежда с 10 ml вода. Сместа се екстрахира с етилацетат и етилацетатните екстракти се събират, сушат се над натриев сулфат и се изпаряват, за да се получат 0,27 g жълт смолист продукт. Този продукт се хроматографира върху 10 g силикагел, като за елуент се използва 98:2 хлороформ:метанол. Събират се подходящите фракции и се изпаряват, при което се добиват 100 mg (29 %) от съединението от заглавието като жълта аморфна твърда маса.

Тънкослойна хроматография (10 : 1) метиленхлорид:метанол, Rf = 0,21.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,50 (s, 1H), 7,9 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,0 (m, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,0 (t, 2H), 1,7 (m, 4H), 1,35 (m, 3H).

Масспектър: 399,2 (p), 287,2 (p-112, базов пик), 223,1 (p-176,1), 193,1 (p-206,1), 176,0 (p-223), 112,0 (p-287), 71,0 (p-328).

Този продукт се разтваря в етилацетат и към него се прибавя етерен разтвор на хлороводороден газ. Получената утайка се отфильтрува и се прекристализира от метиленхлорид/етер, за да се добият 92 mg от съединението от заглавието.

Т.т. 184 - 186°C.

Пример 41. 1-(5-амино-индол-2-ил)-3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-1-пропанон

Разтвор на 1-(1-фенилсулфонил-5-амино-индол-2-ил)-3-(N-фенилметилпиперидин-4-ил)-1-пропанон (160 mg, 0,32 mmol) в 3 ml метанол и 2 ml 2 N разтвор на натриева основа се нагряват при кипене за 2 h. Сместа се концентрира до сухо и остатъкът се разрежда със солна луга и се екстрахира с хлороформ. Органичният слой се суши и се концентрира до сухо, за да се добият 144 mg кафява твърда маса, която се пречиства чрез колонна хроматография върху силикагел до получаване на 31 mg от съединението от заглавието като кафява твърда маса.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,1 - 2,0 (m, 9H), 2,8 - 3,0 (m, 4H), 3,5 (s, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,9 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,1 - 7,3 (m, 6H) ppm.

Пример 42. 1-(5-N-ацетиламино-индол-2-ил)-3-[-фенилметил]-4-пиперидинил]-1-

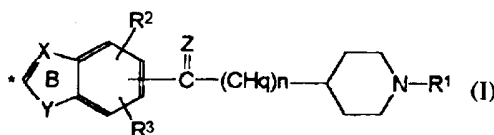
пропанон

Към разтвор на 1-(5-амино-индол-2-ил)-3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-1-пропанон (18 mg, 0,05 mmol) в 0,5 ml метиленхлорид се прибавя разтвор на триетиламин (6 mg, 0,06 mmol) в 0,5 ml метиленхлорид и разтвор на ацетилхлорид (4,7 mg, 0,06 mmol) в 0,5 ml метиленхлорид при стайна температура. Сместа се бърка при стайна температура 4 h. Към нея се прибавя вода и се екстрахира с метиленхлорид. Органичният слой се суши и се концентрира, при което се получават 11 mg от съединението от заглавието.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,2 - 2,1 (m, 9H), 2,2 (s, 3H), 2,8 - 3,0 (m, 4H), 3,5 (s, 2H), 7,0 - 7,65 (m, 9H), 8,0 (s, 1H), 9,35 (s, 1H) ppm.

Патентни претенции

1. Съединение с формула



в която един от R^2 , R^3 и страничната верига, съдържаща



могат евентуално да са свързани с въглеродния атом, означен със звездичка в пръстена B, вместо към бензолното ядро.

R^1 означава фенил, фенил- C_{1-4} алкил, цианамил или хетероарилметил, като хетероарилната част в този хетероарилметил може да бъде имидазоло, тиазоло, тиено, пиридо или изоксазолов радикал и фениловата и хетероарилната част могат евентуално да са заместени с един или два заместителя, които, независимо един от друг, могат да бъдат C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси или халоген;

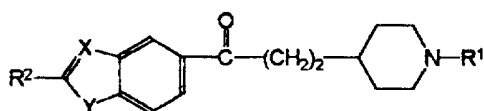
R^2 и R^3 означават независимо водород, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкил, евентуално заместен с един до три флуорни атома, бензилокси, хидрокси, фенил, бензил, халоген, нитро, циано, COOR^4 , CONHR^4 , NR^4R^5 , NR^4COR^5 или SO_pCH_2 фенил, в която p означава 0, 1 или 2;

R^4 и R^5 означават, независимо един от друг, водород и C_{1-6} алкил или R^4 и R^5 , когато са част от NR^4R^5 , евентуално образуват заедно с азота, към който са свързани, пръстен, съдържащ четири до осем члена, при което

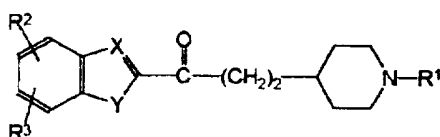
един атом от пръстена е азотен, а другите са въглеродни, кислородни или азотни, или R⁴ и R⁵, когато са част от NR⁴COR⁵, евентуално образуват заедно с азота и въглерода, към който са свързани, четири до осем членен лактамов пръстен;

X означава азот; Y означава сяра; R⁶ означава водород, C₁₋₆ алкил, COC₁₋₆ алкил или SO₂-фенил, където фениловата част в SO₂-фенила може евентуално да е заместена с един до пет заместителя, подбрани независимо един от друг от C₁₋₆ алкил; p означава цяло число от 1 до 4; всяко q е независимо 1 или 2 и Z означава кислород или сяра, при условие, че всяка CNq група, в която q е 1, трябва да бъде свързана с една и само с една друга CNq група, в която q е 1 и фармацевтично приемлива сол на съединението.

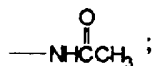
2. Съединение съгласно претенция 1, с формула



или



в които X означава азот; Y означава сяра; R² и R³ означават, независимо един от друг, C₁₋₆ алкил, хлор, флуор, метокси, amino или

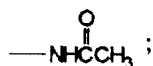


и R¹ означава бензил, метоксибензил, флуорбензил или група с формула



в които W означава водород, C₁₋₆ алкил, фенил или бензил.

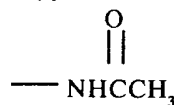
3. Съединение съгласно претенция 2, в което X означава азот; Y означава сяра; R² и R³ са, независимо един от друг, C₁₋₆ алкил, хлор, флуор, метокси, amino или



и R¹ означава бензил.

4. Съединение съгласно претенция 3, в

което R² и R³ означават, независимо един от друг, C₁₋₆ алкил, хлор, amino или



5. Съединение съгласно претенция 1, избрано от:

1-(2-метил-6-бензотиазолил)-3-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]-1-пропанон хидрохлорид;

1-(2-метил-6-бензотиазолил)-3-[1-[(2-метил-4-тиазолил)метил]-4-пиперидинил]-1-пропанон или фармацевтично приемлива сол на едно от тези съединения.

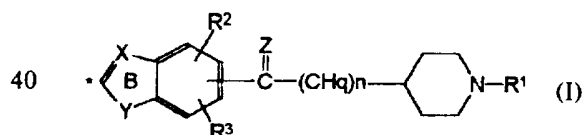
6. Фармацевтичен състав, подобряващ паметта или за лечение, или профилактика на болестта на Алцхаймер, характеризиращ се с това, че съдържа съединение съгласно претенция 1 и фармацевтично приемлив носител.

7. Фармацевтичен състав за инхибиране на холинестеразата при бозайници, характеризиращ се с това, че съдържа съединение съгласно претенция 1 и фармацевтично приемлив носител.

8. Метод за инхибиране на холинестераза в бозайник, характеризиращ се с това, че бозайникът приема холинестеразно инхибиращо количество от съединение съгласно претенция 1.

9. Метод за подобряване на паметта или за лечение или профилактика на болестта на Алцхаймер, характеризиращ се с това, че на пациента се дава подобряващо паметта ефективно количество от съединение съгласно претенция 1.

10. Метод за получаване на съединение с формула



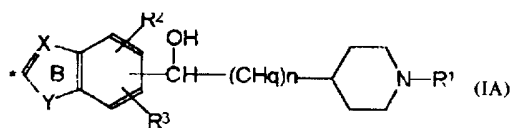
в която един от R², R³ и страничната верига, съдържаща



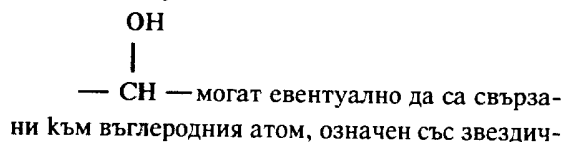
могат евентуално да са свързани с въглеродния атом, означен със звездичка в пръстена B, вместо към бензолното ядро, R¹ означава фенил, фенил-C₁₋₄ алкил, цинамил или хетероарилметил, като хетероарилната част на този хетероарилметил може да бъде

имидазола, триазола, тиено, пиродо или изоксазолов радикал и фениловата и хетероарилловата част могат евентуално да са заместени с един или два заместителя, които, независимо един от друг, могат да бъдат C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси или халоген; R^2 и R^3 означават независимо водород, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкил, евентуално заместен с един до три флуорни атома, бензилокси, хидрокси, фенил, бензил, халоген, нитро, циано, $COOR^4$, $CONHR^4$, NR^4R^5 , NR^4COR^5 или SO_pCH_2 -фенил, в която p означава 0, 1 или 2; R^4 и R^5 означават, независимо един от друг, водород и C_{1-6} алкил или R^4 и R^5 , когато са част от NR^4R^5 , евентуално образуват заедно с азота, към който са свързани, пръстен, съдържащ четири до осем члена, при което един атом от пръстена е азотен, а другите са въглеродни, кислородни или азотни, или R^4 и R^5 , когато са част от NR^4COR^5 , евентуално образуват заедно с азота и въглерода, към които са свързани, четири до осем членен лактамов пръстен; X е азот; Y е сяра; R^6 означава водород, C_{1-6} алкил, CO_{1-6} алкил или SO_2 -фенил, където фениловата част в SO_2 -фенила може евентуално да е заместена с един до пет заместителя, подбрани независимо един от друг от C_{1-6} алкил; n е цяло число от 1 до 4; всяко q е независимо 1 или 2 и Z е кислород или сяра; при условие, че всяка CH_q група, в която q е 1, трябва да бъде свързана с една и само с една друга CH_q група, в която q е 1 или фармацевтично приемлива сол на съединението, характеризира се с това, че:

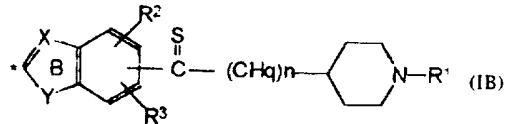
а) съединение с формула IA



в която един от R^2 , R^3 и страничната верига, съдържаща

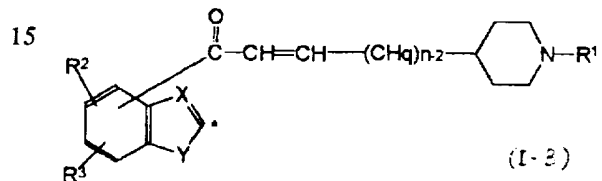


ка в пръстена B, вместо към бензолното ядро и където B, R^1 , R^2 , R^3 , X, Y, q и n имат значенията, посочени по-горе, взаимодействие с оксидиращо средство и при желание така полученото съединение взаимодейства с реактив, способен да образува съединение с формула IB



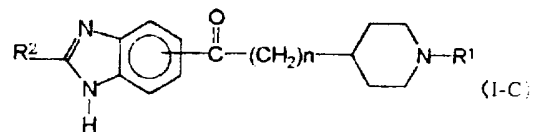
в която B, R^1 , R^2 , R^3 , X, Y, q и n имат значенията, посочени по-горе; I-B

б) съединение с формула I-B



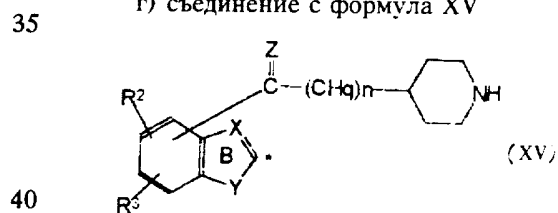
в която n означава 2, 3 или 4 и групата $(CH_q)_n$ съдържа поне една въглерод-въглерод двойна връзка и B, R^1 , R^2 , R^3 , X, Y и q имат значенията, посочени по-горе, взаимодействие с водород в присъствие на катализатор или

в) съединение с формула I-C



в която R^1 и R^2 имат значенията, посочени по-горе, взаимодействие със съединение с формула R^6L , в която R^6 има значенията, дадени по-горе, а L е отцепваща се група или

г) съединение с формула XV



в която B, R^1 , R^2 , R^3 , X, Y, Z, q и n имат значенията, посочени по-горе, взаимодействие със съединение с формула R^1L , в която L е отцепваща се група, в присъствието на база.

Издание на Патентното ведомство на Република България

1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: И. Михайлова

Редактор: Е. Синкова

Пор. № 39053

Тираж: 40 MB