



УКРАЇНА

(19) UA (11) 95255 (13) C2

(51) МПК

C07D 263/32 (2006.01)

C07D 277/30 (2006.01)

A61K 31/421 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) АЗОЛЬНІ І ТІАЗОЛЬНІ ПОХІДНІ І ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

1

(21) а200802945

(22) 08.08.2006

(24) 25.07.2011

(86) PCT/GB2006/002956, 08.08.2006

(31) 0516313.4

(32) 08.08.2005

(33) GB

(46) 25.07.2011, Бюл.№ 14, 2011 р.

(72) РЕЙ НІКОЛАС ЧАРЛЬЗ, GB, БУЛЛ РІЧАРД
ДЖЕЙМС, GB, ФІНЧ ГЕРРІ, GB, ВАН ДЕН ХЕВЕЛ
МАРКО, GB, БРАВО ХОСЕ АНТОНІО, GB

(73) АРДЖЕНТА ДІСКАВЕРІ ЛТД., GB

(56) EP 0 462 573 A1

EP 0 307 141 A2

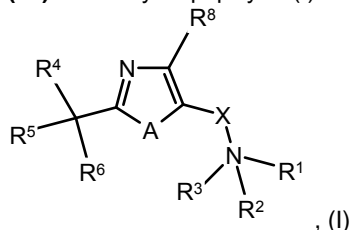
EP 0 323 864 A2

WO 97/30994 A

US 6 242 448 B1

WO 99/19299 A

(57) 1. Сполука формули (I):



обов'язково заміщеного алкокси, галогеналкокси, галогеном, алкілом або галогеналкілом), гетероарилу (необов'язково заміщеного алкокси, галогеналкокси, галогеном, алкілом або галогеналкілом), гетероциклоалкілу, аміноацилу, аміносультонілу, ациламіно, сультоніламіно, гетероарилалкілу, циклічного аміну, арилокси, гетероарилокси, арилалкілокси або гетероарилалкілокси; або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або N-оксид.

2. Сполука за п. 1, де:

R^1 являє собою C_1 - C_6 -алкіл або атом водню;

R^2 являє собою C_1 - C_6 -алкіл, атом водню або групу $-Z-Y-R^7$, і

R^3 являє собою неподілену пару або C_1 - C_6 -алкіл, або

R^1 і R^2 являють собою разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, гетероциклоалкільне кільце, або

R^1 і R^3 утворюють разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, гетероциклоалкільне кільце;

комбінації R^4 і R^5 являють собою комбінації, коли (i) кожний з R^4 і R^5 являє собою моноциклічний гетероарил, який містить 5 або 6 кільцевих атомів;

(ii) кожний з R^4 і R^5 являє собою феніл;

(iii) один з R^4 і R^5 являє собою феніл, а інший являє собою циклоалкіл; і

(iv) один з R^4 і R^5 являє собою моноциклічний гетероарил, який містить 5 або 6 кільцевих атомів, а інший являє собою циклоалкіл;

R^6 являє собою $-OH$, C_1 - C_6 -алкіл, гідроксі- C_1 - C_6 -алкіл або атом водню;

A являє собою атом кисню або сірки;

X являє собою алкіленову, алкеніленову або алкініленову групу;

Z являє собою алкіленову, алкеніленову або алкініленову групу;

Y являє собою зв'язок або атом кисню;

R^7 являє собою арил, гетероарил, гетероциклоалкіл, причому арил, гетероарил або гетероциклоалкіл можуть бути заміщені однією або декількома замісними групами, визначеними в п. 1.

3. Сполука за п. 1 або п. 2, в якій R^1 являє собою метил або етил, або атом водню; R^2 являє собою водень, C_1 - C_6 -алкіл або групу $-R^7$, $-Z-Y-R^7$, $-Z-NR^9R^{10}$, $-Z-CO-NR^9R^{10}$, $-Z-NR^9-C(O)O-R^7$ або $-Z-C(O)-R^7$; і R^3 являє собою неподілену пару або C_1 - C_6 -алкіл, і в цьому випадку атом азоту, до якого він приєднаний, є четвертинним атомом азоту і несе позитивний заряд.

4. Сполука за п. 3, в якій R^3 являє собою метил, тому атом азоту, до якого він приєднаний, є четвертинним атомом азоту і несе позитивний заряд.

5. Сполука за п. 1 або п. 2, в якій R^1 і R^3 утворюють разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, моноциклічне гетероциклоалкільне кільце, що містить від 3 до 7 кільцевих атомів, в якому гетероатоми являють собою атоми азоту; і R^2 являє собою неподілену пару або C_1 - C_6 -алкіл, або групу $-R^7$, $-Z-Y-R^7$, $-Z-NR^9R^{10}$, $-Z-NR^9-C(O)O-R^7$ або $-Z-C(O)-R^7$.

6. Сполука за п. 5, в якій R^1 і R^3 утворюють разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, азетидинільне, піперидинільне, піперазинільне, N-метилпіперазинільне або піролідинільне кільце.

7. Сполука за п. 5, в якій атом азоту, до якого приєднані R^1 і R^3 або R^1 і R^2 , є четвертинним атомом азоту і несе позитивний заряд.

8. Сполуки за п. 1, в якій в будь-якій групі $-R^7$, $-Y-R^7$, $-Z-Y-R^7$, $-Z-NR^9R^{10}$, $-Z-CO-NR^9R^{10}$, $-Z-NR^9-C(O)O-R^7$ або $-Z-C(O)-R^7$:

Z являє собою $-(CH_2)_{1-8}-$, до трьох атомів вуглецю якої необов'язково заміщені метилом;

Y являє собою зв'язок або $-O-$;

R^7 являє собою

метил, етил, н- або ізопропіл, н-, втор- або трет-бутил; або

феніл, 3,4-метилендіоксифеніл, 3,4-етилендіоксифеніл, дигідробензофураніл, нафтил; або

піридил, піроліл, піримідиніл, оксазоліл, ізоксазоліл, бензізоксазоліл, бензоксазоліл, тіазоліл, бензотіазоліл, хіноліл, тієніл, бензотієніл, фурил, бензофурил, імідазоліл, бензімідазоліл, ізотіазоліл, бензізотіазоліл, піразоліл, ізотіазоліл, триазоліл, бензотриазоліл, тіадіазоліл, оксадіазоліл, піридазиніл, триазиніл, індоліл або індазоліл; або

арил(C_1 - C_6 -алкіл), в якому арильна частина являє собою феніл або нафтил, і $-(C_1$ - C_6 -алкіл)- являє собою $-CH_2-$ або $-CH_2CH_2-$; або

гетероарил(C_1 - C_6 -алкіл), в якому гетероарильна частина являє собою піридил, піроліл, піримідиніл, оксазоліл, ізоксазоліл, бензізоксазоліл, бензоксазоліл, тіазоліл, бензотіазоліл, хіноліл, тієніл, бензотієніл, фурил, бензофурил, імідазоліл, бензімідазоліл, ізотіазоліл, бензізотіазоліл, піразоліл, ізотіазоліл, триазоліл, бензотриазоліл, тіадіазоліл, оксадіазоліл, піридазиніл, триазиніл, індоліл або індазоліл, і $-(C_1$ - C_6 -алкіл)- являє собою $-CH_2-$ або $-CH_2CH_2-$; або

інданіл або 1,2,3,4-тетрагідронафталеніл; або

циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил; і

R^9 і R^{10} незалежно являють собою

водень, метил, етил або н- або ізопропіл;

феніл, дигідробензофураніл, нафтил;

піридил, піроліл, піримідиніл, оксазоліл, ізоксазоліл, бензізоксазоліл, бензоксазоліл, тіазоліл, бензотіазоліл, хіноліл, тієніл, бензотієніл, фурил, бензофурил, імідазоліл, бензімідазоліл, ізотіазоліл, бензізотіазоліл, піразоліл, ізотіазоліл, триазоліл, бензотриазоліл, тіадіазоліл, оксадіазоліл, піридазиніл, триазиніл, індоліл або індазоліл; або

арил(C_1 - C_6 -алкіл), в якому арильна частина являє собою феніл або нафтил, і $-(C_1$ - C_6 -алкіл)- являє собою $-CH_2-$ або $-CH_2CH_2-$; або R^9 і R^{10} утворюють разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, азетидинільне, піперидинільне, піперазинільне, N-метилпіперазинільне, піролідинільне, морфолінільне або тіоморфолінільне кільце;

R^9 і R^{10} незалежно вибирають з водню, C_1 - C_6 -алкілу або будь-якого з необов'язково заміщеного арилу, конденсованого з гетероциклоалкілом арилу, гетероарилу або арил(C_1 - C_6 -алкіл)-, значення яких точно визначене в цьому пункті при розгляді R^7 ; або

R^9 і R^{10} утворюють разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, гетероциклічне кільце, яке містить 4-8 кільцевих атомів і яке необов'язково містить додатковий атом азоту або кисню;

і якщо R^7 являє собою гетероарил, циклоалкіл, конденсований з циклоалкілом арил, гетероциклоалкіл або конденсований з гетероциклоалкілом арил, то він може бути заміщений однією або декількома замісними групами, значення яких визначене в п. 1.

9. Сполука за п. 1, в якій в групі $-NR^1R^2R^3$

R^1 являє собою метил або етил, R^2 являє собою $-Z-NR^9R^{10}$ або $-Z-Y-R^7$, Y являє собою зв'язок або $-O-$, і $-Z-$ являє собою нерозгалужений або розгалужений алкіленовий радикал, який зв'язує атом азоту і $-NR^9R^{10}$ або $-YR^7$ ланцюгом, що містить до 16 атомів вуглецю, і R^3 являє собою метил.

10. Сполука за п. 9, в якій R^7 являє собою феніл, бензил, дигідробензофурил або фенілетил, причому феніл, бензил, дигідробензофурил або фенілетил можуть бути заміщені однією або декількома замісними групами, значення яких визначене в п. 1.

11. Сполука за п. 9 або п. 10, в якій значення R^9 і R^{10} визначені вище в п. 8.

12. Сполука за п. 1, в якій в групі $-NR^1R^2R^3$

R^2 являє собою $-Z-NR^9R^{10}$ або $-Z-Y-R^7$, Y являє собою зв'язок або $-O-$, і $-Z-$ являє собою нерозгалужений або розгалужений алкіленовий радикал, який зв'язує атом азоту і $-NR^9R^{10}$ або $-YR^7$, і є ланцюгом, що містить до 16 атомів вуглецю, і R^1 і R^3 утворюють разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, гетероциклічне кільце, яке містить 4-8

кільцевих атомів і яке необов'язково містить додатковий атом азоту або кисню.

13. Сполука за п. 12, в якій R^1 і R^3 утворюють разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, азетидинільне, піперидинільне, піперазинільне, N-метилпіперазинільне, піролідинільне, морфолінільне або тіоморфолінільне кільце.

14. Сполука за п. 12 або п. 13, в якій R^7 переважно являє собою циклічну ліпофільну групу, таку як феніл, бензил, дигідробензофурил або фенілетил, причому фенільна, бензильна, дигідробензофурильна або фенілетильна група може бути заміщена однією або декількома замісними групами, значення яких визначене в п. 1.

15. Сполука за п. 12, в якій значення R^9 і R^{10} визначені в п. 8.

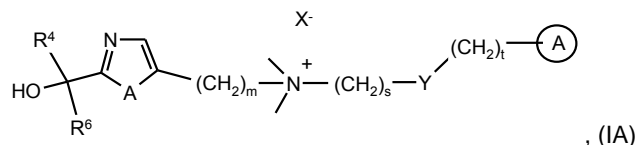
16. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, в якій (i) кожний R^4 і R^5 являє собою тієніл; або (ii) кожний R^4 і R^5 являє собою феніл; або (iii) один з R^4 і R^5 являє собою феніл, а інший являє собою цикlopентил або циклогексил; або (iv) один з R^4 і R^5 являє собою тієніл, а інший являє собою цикlopентил або циклогексил.

17. Сполука за п. 16, в якій R^6 являє собою $-OH$.

18. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, в якій R^8 являє собою водень.

19. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, в якій X являє собою $-CH_2-$ або $-CH_2CH_2-$.

20. Сполука за п. 1, яка має формулу (IA)



в якій A являє собою $-O-$ або $-S-$;

m дорівнює 1 або 2;

кільце A являє собою необов'язково заміщене фенільне кільце або моноциклічне гетероциклічне кільце, яке містить 5 або 6 кільцевих атомів, або систему конденсованого з гетероциклоалкілним кільцем фенілу, де гетероциклоалкілне кільце являє собою моноциклічне гетероциклічне кільце, яке містить 5 або 6 кільцевих атомів;

R^4 являє собою феніл, тієніл, цикlopентил або циклогексил;

R^5 являє собою феніл, тієніл, цикlopентил або циклогексил;

s дорівнює 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7, і

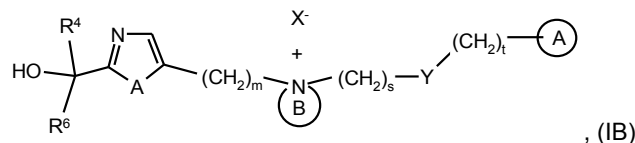
t дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7,

за умови, що $s+t$ не більше 16;

Y являє собою зв'язок або $-O-$, і

X^- являє собою фармацевтично прийнятний аніон.

21. Сполука за п. 1, яка має формулу (IB)



в якій A являє собою $-O-$ або $-S-$; m дорівнює 1 або 2; кільце B являє собою піролідинієве або піперидинієве кільце; кільце A являє собою необов'язково заміщене фенільне кільце або моноциклічне гетероциклічне кільце, яке містить 5 або 6 кільцевих атомів, або систему конденсованого з гетероциклоалкілним кільцем фенілу, де гетероциклоалкілне кільце являє собою моноциклічне гетероциклічне кільце, яке містить 5 або 6 кільцевих атомів; R^4 являє собою феніл, тієніл, цикlopентил або циклогексил; R^5 являє собою феніл, тієніл, цикlopентил або циклогексил; s дорівнює 1, 2,

3, 4, 5, 6 або 7, і t дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7, за умови, що $s+t$ не більше 16; Y являє собою зв'язок або $-O-$, і X^- являє собою фармацевтично прийнятний аніон.

22. Сполука за п. 20 або п. 21, в якій кільце A являє собою (i) необов'язково заміщений феніл, де необов'язкові замісники вибирають з C_1 - C_3 -алкокси, галогену, C_1 - C_3 -алкілу, аміно- C_1 - C_3 -ацилу і аміно- C_1 - C_3 -алкілу, або (ii) систему конденсованого з гетероциклоалкілним кільцем фенілу, де гетероциклоалкілне кільце являє собою моноцик-

лічне гетероциклічне кільце, яке містить 5 або 6 кільцевих атомів.

23. Сполука за будь-яким з пп. 20-22, в якій t дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6, і s дорівнює 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7, і s+t дорівнює 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7.

24. Сполука за п. 20 або п. 21, в якій t дорівнює 0, s дорівнює 3, і Y являє собою -O-.

25. Сполука за п. 20 або п. 21, в якій Y являє собою зв'язок, і s+t дорівнює 2, 3 або 4.

26. Сполука за п. 1, вибрана з групи, що складається з:

солей [2-(гідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметил(3-феноксипропіл)амонію;

солей [2-((R)-

циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметил(3-феноксипропіл)-амонію;

солей [2-((R)-

циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметилфенетиламонію;

солей [2-((R)-

циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметил(4-метилпент-3-еніл)амонію;

солей [2-((R)-

циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]-[2-(2,3-дигідробензофуран-5-іл)етил]диметиламонію;

солей [2-((R)-

циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметил(6-метилпіридин-2-ілметил)амонію;

солей [2-

(циклопентилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметил(3-феноксипропіл)-амонію;

солей [2-

(циклопентилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметил(3-феноксипропіл)-амонію;

солей 1-[2-

(циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]-1-(3-феноксипропіл)-піролідинію;

солей [2-((R)-

циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметил(4-феноксипропіл)-амонію;

солей (2-бензилоксіетил)-[2-((R)-

циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]-диметиламонію;

солей [2-((R)-

циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметил(4-фенілбутил)-амонію;

солей [2-((R)-

циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]-[3-(4-фторфенокси)пропіл]-диметиламонію;

солей [2-((R)-

циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметил(3-фенілпропіл)-амонію;

солей [2-((R)-

циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметил(2-феноксіетил)-амонію;

солей [2-((R)-

циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметил(3-пара-толілоксипропіл)амонію;

солей [3-(4-хлорфенокси)пропіл]-[2-((R)-

циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]-диметиламонію;

солей [2-((R)-

циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]-[3-(3,4-дихлорфенокси)-

пропіл]диметиламонію;

солей [2-((R)-

циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметил(8-метиламінооктил)амонію;

солей [2-((R)-

циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметил-[2-(4-

метиламінометилфеніл)етил]амонію;

солей [2-[(2-

(циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-іл]етил]диметил(3-феноксипропіл)-амонію;

солей [2-[(2-

(циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-іл]етил]диметил(3-феноксипропіл)-амонію;

солей {2-[2-(гідроксифенілметил)оксазол-5-

іл]етил]диметил(3-феноксипропіл)амонію;

солей [2-(гідроксифенілметил)тіазол-5-

ілметил]диметил(3-феноксипропіл)амонію;

солей (3-бензилоксипропіл)-[2-((R)-

циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]-диметиламонію;

солей [2-(4-хлорбензилокси)етил]-[2-((R)-

циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]-диметиламонію.

27. Сполука за п. 1, яка являє собою сіль [2-((R)-

циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметил(3-феноксипропіл)амонію.

28. Сполука за п. 1, яка являє собою сіль [2-((R)-

циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]-[3-(3,4-дихлорфенокси)пропіл]-

диметиламонію.

29. Сполука за п. 1, яка являє собою сіль [2-(4-

хлорбензилокси)етил]-[2-((R)-

циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметиламонію.

30. Сполука за п. 1, яка являє собою сіль [2-((R)-

циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметил(2-фенетилоксіетил)амонію.

31. Сполука за п. 1, яка являє собою сіль [2-((R)-

циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]-[2-(3,4-дихлорбензилокси)пропіл]-

диметиламонію.

32. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-31 і фармацевтично прийнятний носій або наповнювач.

33. Фармацевтична композиція за п. 32 в формі, придатній для інгаляції.

34. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-31 для отримання лікарського засобу для застосування для лікування або профілактики захворювання або стану, вибраного з порушення дихальних шляхів, порушення шлунково-кишкового тракту і порушення серцево-судинної системи.

35. Застосування за п. 34, де захворювання або стан являє собою порушення дихальних шляхів.

36. Застосування за п. 34, де захворювання або стан являє собою порушення шлунково-кишкового тракту.

37. Застосування за п. 34, де захворювання або стан являє собою порушення серцево-судинної системи.

38. Застосування за п. 34, де захворювання або стан являє собою хронічне неспецифічне захворювання легенів, хронічний бронхіт, бронхіальну астму, хронічну обструкцію дихальних шляхів, бронхіальну гіперактивність, фіброз легенів, емфізему легенів і алергічний риніт.

39. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-31 для отримання лікарського засобу для лікування або профілактики захворювання або стану, де захворювання або стан являє собою синдром подразненої кишки, спастичний коліт, виразки шлунка і дванадцятипалої кишки, спазми або підвищену перистальтику шлунково-кишкового тракту, дивертикуліт, біль, супроводжуваний спазми гладкої мускулатури шлунково-кишкового тракту; супроводжуючі порушення сечовипускання, порушення сечовивідних шляхів, включаючи неврогенне почастішання сечовипускання, неврогенний сечовий міхур, нічне нетримання сечі, психосоматичний сечовий міхур, асоційоване зі спазмами сечового міхура або хронічним циститом нетримання сечі, невідкладний позив до сечовипускання або почастішання сечовипускання; закахування; і порушення серцево-судинної системи, такі як індукована блукаючим нервом синусова брадикардія.

40. Спосіб лікування захворювання або стану, в який залучена активність мускаринового M3 рецептора, що включає введення суб'єкту, який потребує цього, ефективною кількістю сполуки за будь-яким з пп. 1-31.

41. Спосіб за п. 40, де захворювання або стан являє собою порушення дихальних шляхів.

42. Спосіб за п. 40, де захворювання або стан являє собою порушення шлунково-кишкового тракту.

43. Спосіб за п. 40, де захворювання або стан являє собою порушення серцево-судинної системи.

44. Спосіб за п. 40, де захворювання або стан являє собою хронічне неспецифічне захворювання легень, хронічний бронхіт, бронхіальну астму, хронічну обструкцію дихальних шляхів, бронхіальну гіперактивність, фіброз легенів, емфізему легенів і алергічний риніт.

45. Спосіб за п. 40, де захворювання або стан являє собою синдром подразненої кишки, спастичний коліт, виразки шлунку і дванадцятипалої кишки, спазми або підвищену перистальтику шлунково-кишкового тракту, дивертикуліт, біль, супроводжуваний спазми гладкої мускулатури шлунково-кишкового тракту; супроводжуючі порушення сечовипускання, порушення сечовивідних шляхів, включаючи неврогенне почастішання сечовипускання, неврогенний сечовий міхур, нічне нетримання сечі, психосоматичний сечовий міхур, асоційоване зі спазмами сечового міхура або хронічним циститом нетримання сечі, невідкладний позив до сечовипускання або почастішання сечовипускання; закахування; і порушення серцево-судинної системи, такі як індукована блукаючим нервом синусова брадикардія.

Галузь техніки, якої стосується винахід

Даний винахід стосується оксазолних і тіазольних похідних, фармацевтичних композицій, способів їх отримання і застосування для лікування захворювань, в які залучена посилена активація M3 рецептора.

Передумови створення винаходу

Антихолінергічні засоби попереджають проходження імпульсів по парасимпатичних нервах або ефекти, що відбувається внаслідок їх проходження. Це є наслідком здатності цих сполук інгібувати дію ацетилхоліну (ACh) шляхом блокування його зв'язування з мускариновими холінергічними рецепторами.

Існує п'ять підтипів мускаринових холінергічних рецепторів (mAChR), що позначаються M1-M5, і кожний з них є продуктом окремого гена, і кожний їх них володіє унікальними фармакологічними властивостями. mAChR широко поширені в органах хребетних, і ці рецептори можуть опосередковувати як інгібуючу, так і збудливу дію. Наприклад, в гладкій мускулатурі дихальних шляхів, сечового міхура і шлунково-кишкового тракту M3 mAChR опосередковують скорочувальні відповіді (огляд Caulfield, 1993, *Pharmac. Ther.*, 58, 319-379).

Було показано, що в легенях важливі мускаринові M1, M2 і M3 рецептори, які розташовані в трахеї, бронхах, підслизових залозах і парасимпатичних гангліях (огляд представлений в Fryer and Jacoby, 1998. *Am J Resp Crit Care Med.*, 158 (5 part 3), S154-160). M3 рецептори в гладкій мускулатурі

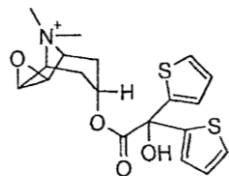
дихальних шляхів опосередковують скорочення, а тому звуження просвіту бронхів. Стимуляція M3 рецепторів, розташованих в підслизових залозах приводить до секреції слизу.

Посилена передача сигналів через мускаринові ацетилхолінові рецептори була відмічена при цілому ряді різних патофізіологічних станів, включаючи астму і ХНЗЛ. При ХНЗЛ тонус блукаючого нерва може бути підвищений (Gross et al., 1989, *Chest*, 96:984-987) і/або може провокувати у високій мірі обструкцію легенів з геометричних міркувань при впливі на поверхню набряклих або просочених слизом стінок дихальних шляхів (Gross et al., 1984, *Am Rev Respir Dis*, 129:856-870). Крім того, запальні стани можуть приводити до втрати інгібуючої активності M2 рецептора, що приводить до збільшення кількості ацетилхоліну, що вивільняється при стимуляції блукаючого нерва (Fryer et al., 1999, *Life Sci.*, 64, (6-7) 449-455). Посилена в результаті активація M3 рецепторів приводить до посилення обструкції дихальних шляхів. Таким чином, визначення можливих антагоністів мускаринових рецепторів може бути застосовне для терапевтичного лікування тих хворобливих станів, в які залучена посилена активність M3 рецептора. Насправді, сучасні стратегії лікування підтримує в цей час регулярне використання бронхолітичних засобів-антагоністів M3 як терапія першого ряду у хворих на ХНЗЛ (Pauwels et al., 2001, *Am Rev Respir Crit Care Med*, 163:1256-1276).

Також було показано, що нетримання сечі внаслідок підвищеної скорочуваності сечового міхура опосередковується підвищеною стимуляцією М3 mAChR рецепторів. Таким чином, антагоністи М3 mAChR можуть бути застосовні як терапевтичні засоби при лікуванні таких mAChR-опосередованих захворювань.

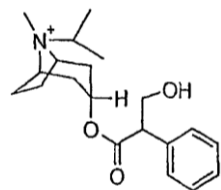
Незважаючи на значне число доказів в підтримку застосування терапії проти мускаринових рецепторів для лікування хворобливих станів дихальних шляхів, порівняно небагато антимускаринових сполук застосовуються в клініці з легеневи показань. Таким чином, залишається потреба в нових сполуках, здатних викликати блокаду мускаринових М3 рецепторів, особливо в сполуках з тривалим періодом дії, що дозволяють застосування схеми однократного прийому лікарського засобу. Оскільки мускаринові рецептори широко розподілені по організму, вигідною є можливість доставки антихолінергічних ліків безпосередньо в дихальні шляхи, оскільки це дозволяє вводити менші дози ліків. Розробка і застосування місцево активних ліків з тривалим періодом дії і ліків, що втримуються на рецепторі або в легенях, могло б знизити небажані побічні ефекти, які можуть спостерігатися при системному введенні тих же ліків.

Тіотропій (Spiriva™) є представленим в цей час на ринку антагоністом мускаринових рецепторів тривалої дії для лікування хронічного неспецифічного захворювання легенів, який вводиться шляхом інгаляції.



Тіотропій

Крім того, іпратропій є представленим на ринку антагоністом мускаринових рецепторів для лікування ХНЗЛ.



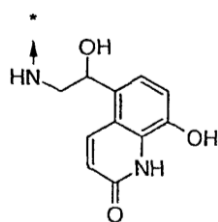
Іпратропій

У Chem. Pharm. Bull., 27(12) 3149-3152 (1979) і J. Pharm. Sci., 69(5) 534-537 (1980) описані фурильні похідні, що володіють атропіно-подібною активністю. У Med. Chem. Res., 10 (9), 615-633 (2001) як антагоністи мускаринових рецепторів описані ізоксазоли і Δ^2 -ізоксазоліни.

У WO97/30994 як антагоністи мускаринових рецепторів описані оксадіазоли і тіадіазоли.

У EP0323864 як антагоністи мускаринових рецепторів описані оксадіазоли, пов'язані в моно- або біциклічному кільці.

Добре відомим є клас агоністів β_2 адренергічного рецептора. Багато які відомі β_2 -агоністи, зокрема β_2 -агоністи тривалої дії, такі як салметерол і формотерол, грають роль при лікуванні астми і ХНЗЛ. Ці сполуки, як правило, також вводять шляхом інгаляції. Сполуки, що знаходяться в цей час на випробуванні як такі, що приймаються один раз на добу β_2 -агоністи, описані в Expert Opin. Investig. Drugs 14 (7), 775-783 (2005). Добре відомим фармакофором з β_2 -агоністичною дією є фрагмент:

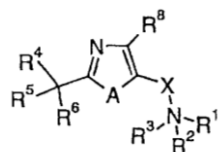


Також відомими в даній галузі техніки є фармацевтичні композиції, що містять і агоніст мускаринових рецепторів, і β_2 -агоніст, для використання при лікуванні респіраторних порушень. Наприклад, в US2005/0025718 описаний β_2 -агоніст в поєднанні з тіотропієм, оксотропієм, іпратропієм і іншими мускариновими антагоністами; в WO02/060532 описано ... поєднання оксотропію з β_2 -агоністами. Інші поєднання М3-антагоністу/ β_2 -агоністу описані в WO04/105759 і WO03/087097.

Також відомими в даній галузі техніки є сполуки, що діють і як антагоніст мускаринових рецепторів, і як β_2 -агоніст. Такі біфункціональні молекули забезпечують бронходилатацію двома різними способами дії, володіючи при цьому фармакокінетикою однієї молекули. У порівнянні з двома окремими сполуками така молекула може бути легше включена в склад для терапевтичного застосування, і може бути легше включена в склад з третім активним інгредієнтом, наприклад, зі стероїдом. Такі молекули описані, наприклад, в WO04/074246, WO04/089892, WO05/111004, WO06/023457 і WO06/023460, в кожній з яких використовуються різні лінкерні радикали для ковалентного зв'язування М3-антагоніста з β_2 -агоністом, вказуючи на те, що структура лінкерного радикала не є критичною для збереження активності. Це не є несподіваним, оскільки молекулі не потрібна одночасна взаємодія з М3- і β_2 -рецепторами.

Короткий опис суті винаходу

Даний винахід стосується сполуки формули (I):



(I)

в якій

(i) R^1 являє собою C_1 - C_6 -алкіл або водень; і R^2 являє собою водень або групу $-R^7$, $-Z-Y-R^7$, $-Z-NR^9R^{10}$, $-Z-CO-NR^9R^{10}$, $-Z-NR^9-C(O)O-R^7$ або $-Z-C(O)-R^7$; і R^3 являє собою невизначену пару або C_1 - C_6 -алкіл; або

(ii) R^1 і R^3 утворюють разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, гетероциклоалکیلне кільце; і R^2 являє собою невизначену пару або групу $-R^7$, $-Z-Y-R^7$, $-Z-NR^9R^{10}$, $-Z-CO-NR^9R^{10}$, $-Z-NR^9-C(O)O-R^7$ або $-Z-C(O)-R^7$; або

(iii) R^1 і R^2 утворюють разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, гетероциклоалکیلне кільце, причому згадане кільце заміщене групою $-Y-R^7$, $-Z-Y-R^7$, $-Z-NR^9R^{10}$, $-Z-CO-NR^9R^{10}$, $-Z-NR^9-C(O)O-R^7$ або $-Z-C(O)-R^7$; і R^3 являє собою невизначену пару або C_1 - C_6 -алкіл;

R^4 і R^5 незалежно вибирають з групи, що складається з арилу, конденсованого з гетероциклоалкілом арилу, гетероарилу, C_1 - C_6 -алкілу, циклоалкілу;

R^6 являє собою $-OH$, C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкокси, гідрокси- C_1 - C_6 -алкіл, нітрil, групу $CONR_{82}$ або атом водню;

А являє собою атом кисню або сірки;

Х являє собою алкіленову, алкеніленову або алкініленову групу;

R^7 являє собою C_1 - C_6 -алکیلну, арильну, конденсовану з циклоалкілом арильну, конденсовану з гетероциклоалкілом арильну, гетероарильну, арил(C_1 - C_6 -алкіл)-, гетероарил(C_1 - C_6 -алкіл)-, циклоалکیلну або гетероциклоалکیلну групу;

R^8 являє собою C_1 - C_6 -алкіл або атом водню;

З являє собою C_1 - C_{16} -алкіленову, C_2 - C_{16} -алкеніленову або C_2 - C_{16} -алкініленову групу;

Y являє собою зв'язок або атом кисню;

R^9 і R^{10} незалежно являють собою атом водню, C_1 - C_6 -алکیلну, арильну, конденсовану з гетероциклоалкілом арильну, конденсовану з циклоалкілом арильну, гетероарильну групу, арил(C_1 - C_6 -алкіл)- або гетероарил(C_1 - C_6 -алкіл)-; або R^9 і R^{10} утворюють разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утримуюче 4-8 атомів гетероциклічне кільце, що необов'язково містить додатковий атом азоту або кисню;

або її фармацевтично прийнятної солі, сольовату, N-оксиду або пролікам.

В одному підкласі сполук згідно з даним винаходом:

R^1 являє собою C_1 - C_6 -алкіл або атом водню; R^2 являє собою C_1 - C_6 -алкіл, атом водню або групу $-Z-Y-R^7$, і R^3 являє собою невизначену пару або C_1 - C_6 -алкіл, або

R^1 і R^2 являють собою разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, гетероциклоалکیلне кільце, або R^1 і R^3 утворюють разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, гетероциклоалکیلне кільце;

R^4 і R^5 незалежно вибирають з групи, що складається з арилу, гетероарилу, C_1 - C_6 -алкілу, циклоалкілу;

R^6 являє собою $-OH$, галоген, C_1 - C_6 -алкіл, гідрокси- C_1 - C_6 -алкіл або атом водню;

А являє собою атом кисню або сірки;

Х являє собою алкіленову, алкеніленову або алкініленову групу;

З являє собою алкіленову, алкеніленову або алкініленову групу;

Y являє собою зв'язок або атом кисню;

R^7 являє собою арил, гетероарил, гетероциклоалкіл.

Потрібно враховувати, що атом вуглецю, до якого приєднані R^4 , R^5 і R^6 , може бути асиметричним центром, тому сполуки згідно з даним винаходом можуть знаходитися в формі окремих енантіомерів або суміші енантіомерів.

Переважний клас сполук згідно з даним винаходом складається з четвертинних амонієвих солей формули (I), в якій представлений в формулі (I) атом азоту являє собою четвертинний атом азоту, несучий позитивний заряд.

Сполуки згідно з даним винаходом можуть бути застосовні при лікуванні або профілактиці захворювань, в які залучена активація мускаринових рецепторів, наприклад, сполуки згідно з даним винаходом застосовні для лікування при цілому ряді показань, включаючи без обмеження

порушення дихальних шляхів, такі як хронічне неспецифічне захворювання легенів, хронічний бронхіт всіх типів (включаючи асоційовану з ними задишку), бронхіальну астму (алергічну і неалергічну; «бронхіт новонароджених»), синдром дихальних розладів дорослих/гострих респіраторний дистрес синдром (ARDS), хронічну обструкцію дихальних шляхів, бронхіальну гіперактивність, фіброз легенів, емфізему легенів і алергічний риніт, загострення гіперреактивності дихальних шляхів внаслідок іншої лікарської терапії, особливо іншої лікарської терапії шляхом інгаляцій, пневмоконіоз (наприклад, алюмініоз, антракоз, асбестоз, халікоз, пtiлоз, сидероз, силікоз, табакоз і біссиноз);

порушення шлунково-кишкового тракту, такі як синдром подразненої кишки, спастичний коліт, виразки шлунка і дванадцятипалої кишки, спазми або підвищена перистальтика шлунково-кишкового тракту, дивертикуліт, біль, супроводжуваний спазми гладкої мускулатури шлунково-кишкового тракту;

супроводжувачі порушення сечовипускання порушення сечовивідних шляхів, включаючи неврогенне частішання сечовипускання, неврогенний сечовий міхур, нічне нетримання сечі, психосоматичний сечовий міхур, асоційоване зі спазмами сечового міхура або хронічним циститом нетримання сечі, невідкладний позив до сечовипускання або частіше сечовипускання;

заколисування; і

порушення серцево-судинної системи, такі як індукована блукаючим нервом синусова брадикардія.

Для лікування респіраторних станів звичайно переважно інгаляційне введення, і в таких випадках звичайно є переважним введення сполук формули (I), які є четвертинними амонієвими солями. У багатьох випадках тривалість дії четвертинних амонієвих солей згідно з даним винаходом, що вводяться інгаляційним шляхом, може складати більше 12, або більше 24 годин для звичайної дози. Для лікування порушень шлунково-кишкового тракту і порушень серцево-судинної системи пе-

реважним може бути введення парентеральним шляхом, звичайно пероральним шляхом.

Інший аспект даного винаходу стосується фармацевтичної композиції, що містить сполуки згідно з даним винаходом і фармацевтично прийнятний носій або наповнювач.

Інший аспект даного винаходу стосується використання сполуки згідно з даним винаходом для виробництва лікарського засобу для лікування або профілактики захворювання або стану, в який залучена активність мускаринового M3 рецептора.

Опис визначень

Якщо інше не обумовлене інакше в контексті, в якому вони використовуються, то при використанні в цьому документі наступні терміни мають наступні значення:

Термін «ацил» означає -CO-алкільну групу, де значення алкільної групи визначене в цьому документі. Приклади ацильних груп включають -COCH₃ і -COCH(CH₃)₂.

Термін «ациламіно» означає -NR-ацильну групу, в якій значення R і ацилу визначені в цьому документі. Приклади ациламіногруп включають -NHCOCH₃ і -N(CH₃)COCH₃.

Терміни «алкокси» і «алкілокси» означають -O-алкільну групу, в якій значення алкілу описане нижче. Приклади алкоксигруп включають метокси (-OCH₃) і етокси (-OC₂H₅).

Термін «алкоксикарбоніл» означає -COO-алкільну групу, в якій значення алкілу визначене нижче. Приклади алкілкарбонільних груп включають метоксикарбоніл і етоксикарбоніл.

Термін «алкіл», що використовується для позначення як групи, так і частини групи, стосується нерозгалуженої або розгалуженої насиченої вуглеводневої групи, що містить в складі ланцюга від 1 до 12, переважно 1-6, атомів вуглецю. Приклади алкільних груп включають метил, етил, 1-пропіл і 2-пропіл.

Термін «алкеніл», що використовується для позначення як групи, так і частини групи, стосується нерозгалуженої або розгалуженої вуглеводневої групи, що містить в складі ланцюга від 2 до 12, переважно 2-6, атомів вуглецю і один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок. Приклади алкенільних груп включають етеніл, 1-пропеніл і 2-пропеніл.

Термін «алкіламіно» означає -NH-алкільну групу, в якій значення алкілу визначене вище. Приклади алкіламіногруп включають метиламіно і етиламіно.

Термін «алкілен» означає групу -алкіл-, в якій значення алкілу визначене вище. Приклади алкіленових груп включають -CH₂-, -(CH₂)₂- і -C(CH₃)HCH₂-.

Термін «алкенілен» означає групу -алкеніл-, в якій значення алкенілу визначене вище. Приклади алкеніленових груп включають -CH=CH-, -CH=CHCH₂- і -CH₂CH=CH-.

Термін «алкінілен» означає групу -алкініл-, в якій -алкініл- стосується нерозгалуженої або розгалуженої вуглеводневої групи, що містить в складі ланцюга від 2 до 12, переважно 2-6, атомів вуглецю і один вуглець-вуглецевий потрійний зв'язок.

Приклади алкініленових груп включають етиніл і пропаргіл.

Термін «алкілсульфініл» означає -SO-алкільну групу, в якій значення алкілу визначене вище. Приклади алкілсульфінільних груп включають метилсульфініл і етилсульфініл.

Термін «алкілсульфоніл» означає -SO₂-алкільну групу, в якій значення алкілу визначене вище. Приклади алкілсульфонільних груп включають метилсульфоніл і етилсульфоніл.

Термін «алкілтіо» означає -S-алкільну групу, в якій значення алкілу визначене вище. Приклади алкілтіогруп включають метилтіо і етилтіо.

Термін «аміноацил» означає групу -CO-NRR, в якій значення R описане в цьому документі. Приклади аміноацильних груп включають -CONH₂ і -CONHCH₃.

Термін «аміноалкіл» означає групу алкіл-NH₂, в якій значення алкілу описане вище. Приклади аміноалкільних груп включають -CH₂NH₂.

Термін «аміносульфоніл» означає групу -SO₂-NRR, в якій значення R описане в цьому документі. Приклади аміносульфонільних груп включають -SO₂NH₂ і -SO₂NHCH₃.

Термін «арил», що використовується для позначення як групи, так і частини групи, означає необов'язково заміщений моноциклічний або поліциклічний ароматичний карбоциклічний фрагмент, що містить від 6 до 14 атомів вуглецю, переважно від 6 до 10 атомів вуглецю, такий як феніл або нафтил. Арильна група може бути заміщена однією або декількома замісними групами.

Термін «арилалкіл» означає групу арил-алкіл-, в якій значення арильного і алкільного фрагментів описані вище. Переважні арилалкільні групи містять C₁-C₄алкільнийфрагмент. Приклади арилалкільних груп включають бензил, фенетил і нафталіл-метил.

Термін «арилалкілокси» означає арил-алкілокси- групу, в якій значення арильного і алкілокси- фрагментів описані вище. Переважні арилалкілоксигрупи містять C₁-C₄алкільнийфрагмент. Приклади арилалкільних груп включають бензилокси.

Термін «конденсований з циклоалкілом арил» означає моноциклічне арильне кільце, таке як феніл, конденсоване з циклоалкільною групою, де значення арилу і циклоалкілу визначені в цьому документі. Приклади конденсованих з циклоалкілом арильних груп включають тетрагідронафтил і інданіл. Кожне арильне і циклоалкільне кільце може бути заміщене однією або декількома замісними групами. Конденсована з циклоалкілом арильна група може бути приєднана до частини сполуки, що залишилася, через будь-який прийнятний атом вуглецю.

Термін «конденсований з гетероциклоалкілом арил» означає моноциклічне арильне кільце, таке як феніл, конденсоване з гетероциклоалкільною групою, де значення арилу і гетероциклоалкілу визначені в цьому документі. Приклади конденсованих з гетероциклоалкілом арильних груп включають тетрагідрокінолініл, індолініл, бензодіоксиніл, бензодіоксоліл, дигідробензофураніл і ізоіндолоніл. Кожне арильне і гетероциклоалкільне

кільце може бути заміщене однією або декількома замісними групами. Конденсована з гетероциклоалкілом арильна група може бути приєднана до частини сполуки, що залишилася, через будь-який прийнятний атом вуглецю або азоту.

Термін «арилокси» означає -О-арильну групу, в якій значення арилу описане вище. Приклади арилоксигруп включають фенокси.

Термін «циклічний амін» означає необов'язково заміщену 3-8-членну моноциклічну циклоалкілну кільцеву систему, в якій один з кільцевих атомів вуглецю заміщений азотом, і яка може необов'язково містити додатковий гетероатом, вибраний з O, S або NR (де значення R визначене в цьому документі). Приклади циклічних амінів включають піролідін, піперидин, морфолін, піперазин і N-метилпіперазин. Циклічна аміногрупа може бути заміщена однією або декількома замісними групами.

Термін «циклоалкіл» означає необов'язково заміщену насичену моноциклічну або біциклічну кільцеву систему, що містить від 3 до 12 атомів вуглецю, переважно від 3 до 8 атомів вуглецю, і більш переважно від 3 до 6 атомів вуглецю. Приклади моноциклічних циклоалкільних кілець включають, циклопропіл, циклопентил, циклогексил і циклопентил. Циклоалкільна група може бути заміщена однією або декількома замісними групами.

Термін «циклоалкілалкіл» означає циклоалкілалкіл- групу, в якій значення циклоалкільного і алкільного фрагментів описані вище. Приклади моноциклічних циклоалкілалкільних груп включають циклопропілметил, циклопентилметил, циклогексил метил і циклогептилметил.

Термін «дендример» означає центральну групу з декількома функціональними дільницями з приєднаною до кожної функціональної дільниці групою, що відгалужується. Колена дільниці відгалуження може бути сполучена з іншою молекулою, що відгалужується, і цей процес може повторюватися багато разів.

Термін «діалкіламіно» означає -N(алкіл)₂ групу, в якій значення алкілу визначене вище. Приклади діалкіламіногруп включають диметиламіно і діетиламіно.

Терміни «гало» або «галоген» означає фтор, хлор, бром або йод. Переважними є фтор або хлор.

Термін «галогеналкокси» означає -О-алкілну групу, в якій алкіл заміщений одним або декількома атомами галогену. Приклади галогеналкільних груп включають трифторметокси і дифторметокси.

Термін «галогеналкіл» означає алкілну групу, яка заміщена одним або декількома атомами галогену. Приклади галогеналкільних груп включають трифторметил.

Термін «гетероарил», що використовується для позначення як групи, так і частини групи, означає необов'язково незаміщений ароматичний моноциклічний або поліциклічний органічний фрагмент, що містить від 5 до 14 кільцевих атомів, переважно від 5 до 10 кільцевих атомів, в якому один або декілька кільцевих атомів являє (являють собою) собою елемент (елементи), відмінні від вуглецю, наприклад, азот, кисень або сірку. При-

клади таких груп включають бензімідазолільну, бензоксазолільну, бензотіазолільну, бензофуранільну, бензотієнільну, фурильну, імідазолільну, індолільну, індолізинільну, ізоксазолільну, ізохінолінільну, ізотіазолільну, оксазолільну, оксадіазолільну, піразинільну, піридазинільну, піразолільну, піридилільну, піримідинільну, пірол ільну, хіназолінільну, хінолінільну, тетразолільну, 1,3,4-тіадіазолільну, тіазолільну, тієнільну і тριαзолільну групи. Гетероарильна група може бути заміщена однією або декількома замісними групами. Гетероарильна група може бути приєднана до частини, що залишилася, молекули сполуки згідно з даним винаходом по будь-якому прийнятному атому вуглецю або азоту.

Термін «гетероарилалкіл» означає гетероарилалкіл- групу, в якій значення гетероарильного і алкільного фрагментів описані вище. Переважні гетероарилалкільні групи містять фрагмент нижчого алкілу. Приклади гетероарилалкільних груп включають піридилметил.

Термін «гетероарилалкілокси» означає гетероарилалкілокси- групу, в якій значення гетероарильного і алкілокси- фрагментів описані вище. Переважні гетероарилалкілоксигрупи містять фрагмент нижчого алкілу. Приклади гетероарилалкілоксигруп включають піридилметилокси.

Термін «гетероарилокси» означає гетероарилокси- групу, в якій значення гетероарилу описане вище. Приклади гетероарил оксигруп включають піриділокси.

Термін «конденсований з циклоалкілом гетероарил» означає моноциклічну гетероарильну групу, таку як піридил або фураніл, конденсовану з циклоалкільною групою, де значення гетероарилу і циклоалкілу описані вище. Приклади конденсованих з циклоалкілом гетероарильних груп включають тетрагідрохінолініл і тетрагідробензофураніл. Гетероарильне і циклоалкільне кільця можуть бути заміщені однією або декількома замісними групами. Конденсовані з циклоалкілом гетероарильні групи можуть бути приєднані до частини сполуки, що залишилася, по будь-якому прийнятному атому вуглецю або азоту.

Термін «конденсований з гетероциклоалкілом гетероарил» означає моноциклічну гетероарильну групу, таку як піридил або фураніл, конденсовану з гетероциклоалкільною групою, де значення гетероарилу і гетероциклоалкілу описані вище. Приклади конденсованих з гетероциклоалкілом гетероарильних груп включають дигідродіоксинопіридиніл, дигідропіролопіридиніл, дигідрофуранопіридиніл і діоксоліпіридиніл. Гетероарильне і гетероциклоалкільне кільця можуть бути заміщені однією або декількома замісними групами. Конденсовані з гетероциклоалкілом гетероарильні групи можуть бути приєднані до частини сполуки, що залишилася, по будь-якому прийнятному атому вуглецю або азоту.

Термін «гетероциклоалкіл» означає: (i) необов'язково заміщену циклоалкілну групу, що містить від 4 до 8 кільцевих атомів і один або декілька гетероатомів, вибраних з O, S або NR; (ii) циклоалкілну групу, що містить від 4 до 8 кільцевих атомів і CONR і CONR₂ (приклади таких груп включають

сукцинімідил і 2-оксопіролідиніл). Гетероциклоалкільна група може бути заміщена однією або декількома замісними групами. Гетероциклоалкільна група може бути приєднана до частини сполуки, що залишилася, по будь-якому прийнятному атому вуглецю або азоту.

Термін «гетероциклоалкілалкіл» означає гетероциклоалкіл-алкіл-групу, в якій значення гетероциклоалкільного і алкільного фрагментів описані вище.

Якщо інше не вказане інакше, то термін «нижчий алкіл», що використовується для позначення групи означає аліфатичну вуглеводневу групу, яка може бути нерозгалуженою або розгалуженою, що містить в складі ланцюги від 1 до 4 атомів вуглецю, тобто метил, етил, пропіл (пропіл або ізопропіл) або бутіл (бутіл, ізобутіл або трет-бутіл).

Термін «сульфоніл» означає $-\text{SO}_2$ -алкільну групу, в якій значення алкілу визначене в цьому документі. Приклади сульфонільних груп включають метансульфоніл.

Термін «сульфоніламіно» означає $-\text{NR}$ -сульфонільну групу, в якій значення R і сульфонілу визначені в цьому документі. Приклади сульфоніламіногруп включають $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$. R означає алкіл, арил або гетероарил, описані в цьому документі.

Термін «фармацевтично прийнятна сіль» означає фізіологічно або токсикологічно прийнятну сіль і включає, коли це доцільне, фармацевтично прийнятні солі додання основи, фармацевтично прийнятні солі додання кислоти і фармацевтично прийнятні солі четвертинного амонію. Наприклад, (i) якщо сполука згідно з даним винаходом містить одну або декілька кислотних груп, наприклад, карбоксигруп, то фармацевтично прийнятні солі додання основи, які можуть бути утворені, включають солі натрію, калію, кальцію, магнію і амонію, або солі з органічними амінами, такими як діетиламін, N-метил-глюкамін, діетаноламін або амінокислоти (наприклад, лізин), і тому подібне; (ii) якщо сполука згідно з даним винаходом містить основну групу, таку як аміногрупу, то фармацевтично прийнятні солі додання кислоти, які можуть бути утворені, включають гідрохлориди, гідроброміди, сульфати, фосфати, ацетати, цитрати, лактати, тартрати, мезилати, малеати, фумарати, сукцинати, і тому подібне; (iii) якщо сполука містить четвертинну амонієву групу, то відповідними протиіонами можуть бути, наприклад, хлориди, броміди, сульфати, метансульфонати, бензолсульфонати, толуолсульфонати (тозилати), фосфати, ацетати, цитрати, лактати, тартрати, мезилати, малеати, фумарати, сукцинати, і тому подібне.

Потрібно враховувати, що посилання, які використовуються в цьому документі на сполуки згідно з даним винаходом також передбачають включення фармацевтично прийнятних солей.

Термін «проліки» стосується сполуки, яка здатна перетворюватися *in vivo* метаболічним шляхом (наприклад, шляхом гідролізу, відновлення або окислення) в сполуку згідно з даним винаходом. Придатні для утворення проліків групи описані в 'The Practice of Medicinal Chemistry, 2nd Ed. pp 561-

585 (2003) і в F. J. Leinweber, Drug Metab. Res., 18, 379, (1987).

Потрібно враховувати, що посилання, які використовуються в цьому документі на сполуки згідно з даним винаходом також передбачають включення форм проліків.

Термін «насичений» стосується сполук і/або груп, які не містять вуглець-вуглецевих подвійних або вуглець-вуглецевих потрійних зв'язків.

Описані вище циклічні групи, а саме арил, гетероарил, циклоалкіл, конденсований з циклоалкілом арил, конденсований з циклоалкілом гетероарил, гетероциклоалкіл, конденсований з гетероциклоалкілом арил, конденсований з гетероциклоалкілом гетероарил і циклічний амін, можуть бути заміщені однією або декількома замісними групами. Придатні необов'язкові замісні групи включають ацил (наприклад, $-\text{COCH}_3$), алкокси (наприклад, $-\text{OCH}_3$), алкоксикарбоніл (наприклад, $-\text{COOCH}_3$), алкіламіно (наприклад, $-\text{NHCH}_3$), алкілсульфініл (наприклад, $-\text{SOCH}_3$), алкілсульфоніл (наприклад, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$), алкілтіо (наприклад, $-\text{SCH}_3$), $-\text{NH}_2$, аміноацил (наприклад, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$), аміноалкіл (наприклад, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$), арилалкіл (наприклад, $-\text{CH}_2\text{Ph}$ або $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-Ph}$), ціано, діалкіламіно (наприклад, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), галоген, галогеналкокси (наприклад, $-\text{OCF}_3$ або $-\text{OCHF}_2$), галогеналкіл (наприклад, $-\text{CF}_3$), алкіл (наприклад, $-\text{CH}_3$ або $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), $-\text{OH}$, $-\text{CHO}$, $-\text{NO}_2$, арил (необов'язково заміщений алкокси, галогеналкокси, галогеном, алкілом або галогеналкілом), гетероарил (необов'язково заміщений алкокси, галогеналкокси, галогеном, алкілом або галогеналкілом), гетероциклоалкіл, аміноацил (наприклад, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$), аміносульфоніл (наприклад, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$), ациламіно (наприклад, $-\text{NHCOCH}_3$), сульфоніламіно (наприклад, $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$), гетероарилалкіл, циклічний амін (наприклад, морфолін), арилокси, гетероарилокси, арилалкілокси (наприклад, бензилокси) і гетероарилалкілокси.

Алкіленові і алкеніленові групи можуть бути необов'язково заміщені. Придатні необов'язкові замісні групи включають алкокси (наприклад, $-\text{OCH}_3$), алкіламіно (наприклад, $-\text{NHCH}_3$), алкілсульфініл (наприклад, $-\text{SOCH}_3$), алкілсульфоніл (наприклад, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$), алкілтіо (наприклад, $-\text{SCH}_3$), $-\text{NH}_2$, аміноалкіл (наприклад, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$), арилалкіл (наприклад, $-\text{CH}_2\text{Ph}$ або $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-Ph}$), ціано, діалкіламіно (наприклад, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), галоген, галогеналкокси (наприклад, $-\text{OCF}_3$ або $-\text{OCHF}_2$), галогеналкіл (наприклад, $-\text{CF}_3$), алкіл (наприклад, $-\text{CH}_3$ або $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), $-\text{OH}$, $-\text{CHO}$ і $-\text{NO}_2$.

Сполуки згідно з даним винаходом можуть існувати в одній або декількох геометричних, оптичних, енантіомерних, діастереоізомерних і таутомерних формах, включаючи без обмеження цис- і транс-форми, E- і Z-форми, R-, S- і мезо-форми, кето- і енольні форми. Якщо інше не вказується особливо, то посилання на конкретну сполуку включає всі такі ізомерні форми, включаючи їх рацемічні і інші суміші. Коли це доцільне, такі ізомери можуть бути виділені з утримуючих їх сумішей шляхом застосування або модифікації відомих способів (наприклад, хроматографічних методик і методик перекристалізації). Коли це до-

цільне, такі ізомери можуть бути отримані шляхом застосування або модифікації відомих способів (наприклад, асиметричного синтезу).

Групи R^1 , R^2 і R^3

Існують три комбінації груп R^1 , R^2 і R^3 .

У комбінації (i) R^1 являє собою C_1 - C_6 -алкіл або водень; R^2 являє собою водень або групу $-R^7$, $-Z-Y-R^7$, $-Z-NR^9R^{10}$, $-Z-CO-NR^9R^{10}$, $-Z-NR^9-C(O)O-R^7$ або $-Z-C(O)-R^7$; R^3 являє собою невизначену пару або C_1 - C_6 -алкіл, і в цьому випадку атом азоту, до якого він приєднаний, є четвертинним атомом азоту і несе позитивний заряд.

У комбінації (ii) R^1 і R^3 утворюють разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, гетероциклоалкільне кільце, і R^2 являє собою невизначену пару (тобто замісник R^2 відсутній) або групу $-R^7$, $-Z-Y-R^7$, $-Z-NR^9R^{10}$, $-Z-CO-NR^9R^{10}$, $-Z-NR^9-C(O)O-R^7$ або $-Z-C(O)-R^7$. У цьому випадку, зрозуміло, якщо R^2 не являє собою невизначену пару, то атом азоту, до якого він приєднаний, є четвертинним атомом азоту і несе позитивний заряд. Зокрема, R^1 і R^3 утворюють разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утримуюче від 3 до 7 кільцевих атомів моноциклічне кільце, в якому гетероатоми являють собою атоми азоту. Приклади таких кілець включають азетидинільне, піперидинільне, піперазинільне, N-заміщене піперазинільне, таке як метилпіперазинільне, і піролідинільне кільця.

У комбінації (iii) R^1 і R^2 утворюють разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, гетероциклоалкільне кільце, причому згадане кільце замінено групою $-Y-R^7$, $-Z-Y-R^7$, $-Z-NR^9R^{10}$, $-Z-CO-NR^9R^{10}$, $-Z-NR^9-C(O)O-R^7$ або $-Z-C(O)-R^7$, і R^3 являє собою невизначену пару (тобто замісник R^3 відсутній), або C_1 - C_6 -алкіл, зокрема метил. Зокрема, R^1 і R^2 утворюють разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утримуюче від 3 до 7 кільцевих атомів моноциклічне кільце, в якому гетероатоми являють собою атоми азоту. Приклади таких кілець включають азетидинільне, піперидинільне, піперазинільне, N-заміщене піперазинільне, таке як метилпіперазинільне, і піролідинільне кільця. Зрозуміло, якщо R^3 не являє собою невизначену пару, то атом азоту, до якого він приєднаний, є четвертинним атомом азоту і несе позитивний заряд.

Якщо замісник R^2 містить групу $-R^7$, або $-Y-R^7$, $-Z-Y-R^7$, або групу $-Z-NR^9R^{10}$, або групу $-Z-CO-NR^9R^{10}$, або групу $-Z-NR^9-C(O)O-R^7$ або групу $-Z-CO_2-R^7$; або R^1 , R^2 і атом азоту, до якого вони приєднані, утворюють кільце, то:

Z може являти собою, наприклад, $-(CH_2)_{1-8}$, причому до трьох атомів вуглецю в ланцюгу останнього необов'язково заміщені метилом;

Y являє собою зв'язок або $-O-$;

R^7 може являти собою

C_1 - C_6 -алкіл, такий як метил, етил, n - або ізопропіл, n -, втор- або трет-бутил;

необов'язково заміщений арил, такий як феніл або нафтил, або конденсований з гетероциклоалкілом арил, такий як 3,4-метилендіоксифеніл, 3,4-етилендіоксифеніл або дигідробензофураніл;

необов'язково заміщений гетероарил, такий як піридил, піроліл, піримідиніл, оксазоліл, ізоксазоліл, бензізоксазоліл, бензоксазоліл, тіазоліл, бен-

зотіазоліл, хіноліл, тієніл, бензотієніл, фурил, бензофурил, імідазоліл, бензімідазоліл, ізотіазоліл, бензізотіазоліл, піразоліл, ізотіазоліл, триазоліл, бензотриазоліл, тіадіазоліл, оксадіазоліл, піридазиніл, піридазиніл, триазиніл, індоліл і індазоліл;

необов'язково заміщений арил(C_1 - C_6 -алкіл)-, такий як замісник, в якому арильна частина являє собою будь-яку з спеціально згаданих вище арильних груп, і $-(C_1-C_6\text{-алкіл})$ - являє собою $-CH_2-$ або $-CH_2CH_2-$;

необов'язково заміщений конденсований з циклоалкілом арил, такий як інданіл або 1,2,3,4-тетрагідронафталеніл;

необов'язково заміщений гетероарил(C_1 - C_8 -алкіл)-, такий як замісник, в якому гетероарильна частина являє собою будь-яку з спеціально згаданих вище гетероарильних груп, і $-(C_1-C_6\text{-алкіл})$ - являє собою $-CH_2-$ або $-CH_2CH_2-$;

необов'язково заміщений циклоалкіл, такий як циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил; або

необов'язково заміщений гетероциклоалкіл(C_1 - C_8 -алкіл)-, такий як замісник, в якому гетероциклоалкільна частина являє собою азетидиніл, піперидиніл, піперазиніл, N-заміщений піперазиніл, такий як метилпіперазиніл, або піролідиніл, і $-(C_1-C_6\text{-алкіл})$ - являє собою $-CH_2-$ або $-CH_2CH_2-$;

R^9 і R^{10} можуть бути незалежно вибрані з водню; C_1 - C_6 -алкілу, такого як метил, етил або n - або ізопропіл; або будь-якого з необов'язково заміщеного арилу, конденсованого з гетероциклоалкілом арилу, гетероарилу або арил(C_1 - C_8 -алкіл)-, значення яких точно згадане вище при розгляді R^7 ; або

R^9 і R^{10} можуть утворювати разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, гетероциклічне кільце, що містить 4-8 кільцевих атомів, переважно 4-6 кільцевих атомів, і що необов'язково містить додатковий атом азоту або кисню, таке як азетидиніл, піперидиніл, піперазиніл, N-заміщений піперазиніл, такий як метилпіперазиніл, піролідиніл, морфолініл і тіоморфолініл.

В одному переважному прикладі здійснення винаходу в групі $-NR^1R^2R^3$ R^1 являє собою метил або етил, R^2 являє собою визначені або розглянуті вище $-Z-NR^9R^{10}$ або $-Z-Y-R^7$, Y являє собою зв'язок або $-O-$, і $-Z-$ являє собою нерозгалужений або розгалужений алкіленовий радикал, зв'язуючий атом азоту і $-NR^9R^{10}$ або $-YR^7$ ланцюгом, що містить до 16, наприклад, до 10, атомів вуглецю, і R^3 являє собою метил, щоб атом азоту був кватернізований і ніс позитивний заряд. У цих випадках R^7 переважно являє собою циклічну ліпофільну групу, таку як феніл, бензил, дигідробензофурил або фенілетил, а значення R^9 і R^{10} визначені і розглянуті вище.

В іншому переважному прикладі здійснення в групі $-NR^1R^2R^3$ R^2 являє собою визначені або розглянуті вище $-Z-NR^9R^{10}$ або $-Z-Y-R^7$, Y являє собою зв'язок або $-O-$, і $-Z-$ являє собою нерозгалужений або розгалужений алкіленовий радикал, зв'язуючий атом азоту і $-NR^9R^{10}$ або $-YR^7$ ланцюгом, що містить до 16, наприклад, до 10, атомів вуглецю, а R^1 і R^3 утворюють разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, гетероциклічне кільце, що містить

4-8 кільцевих атомів, переважно 4-6 кільцевих атомів, і що необов'язково містить додатковий атом азоту або кисню, таке як азетидинільне, піперидинільне, піперазинільне, N-заміщене піперазинільне, таке як метилпіперазинільне, піролідинільне, морфолінільне і тіоморфолінільне кільце, щоб атом азоту був кватернізований і ніс позитивний заряд. У цих випадках R^7 переважно являє собою циклічну ліпофільну групу, таку як феніл, бензил, дигідробензофурил або фенілетил; значення R^9 і R^{10} визначені вище. В одному підкласі сполук за даним прикладом здійснення R^1 і R^3 утворюють разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, піперидинільне або піролідинільне кільце.

Групи R^4 , R^5 і R^6

R^4 і R^5 можуть бути незалежно вибрані з будь-якої з арильної, конденсованої з гетероциклоалкілом арильної, конденсованої з циклоалкілом арильної, гетероарильної, C_1 - C_6 -алкільної або циклоалкільної груп, значення яких точно згадане вище при розгляді R^5 . R^6 може являти собою -OH, атом водню, C_1 - C_6 -алкіл, такий як метил або етил, C_1 - C_6 -алкокси, таку як метокси або етокси, гідрокси- C_1 - C_6 -алкіл, такий як гідроксиметил, нітрil, або групу $CONR^8_2$, в якій кожний R^8 незалежно являє собою C_1 - C_6 -алкіл, такий як метил або етил, або атом водню. У даному винаході переважним є випадок, коли R^6 являє собою -OH. Переважні поєднання R^4 і R^5 , особливо, якщо R^6 являє собою -OH, включають ті поєднання, коли (i) кожний з R^4 і R^5 являє собою необов'язково заміщений моноциклічний гетероарил, що містить 5 або 6 кільцевих атомів, такий як піридил, оксазоліл, тіазоліл, фурил і, особливо, тієніл, такий як 2-тієніл; (ii) кожний з R^4 і R^5 являє собою необов'язково заміщений феніл; (iii) один з R^4 і R^5 являє собою необов'язково заміщений феніл, а інший являє собою циклоалкіл, такий як циклопропіл, циклобутил або, особливо, циклопентил або циклогексил; і (iv) один з R^4 і R^5 являє собою необов'язково заміщений моноциклічний гетероарил, що містить 5 або 6 кільцевих атомів, такий як піридил, тієніл, оксазоліл, тіазоліл або фурил, а інший являє собою циклоалкіл, такий як циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил.

Кільцевий атом A

A може являти собою атом кисню або сірки.

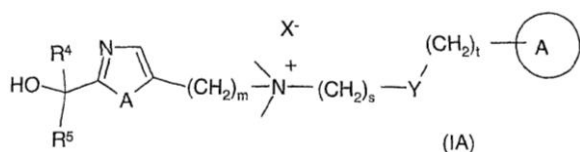
Замісник R^8

Хоч R^8 може являти собою C_1 - C_6 -алкіл, такий як метил або етил, в даному винаході переважно, якщо R^8 являє собою атом водню.

Радикал X

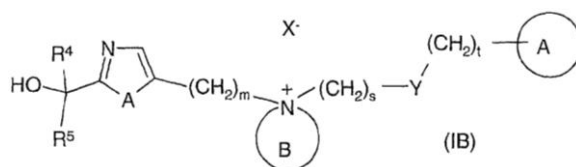
Хоч X може являти собою алкіленовий, алкєніленовий або алкініленовий радикал, в даному винаході переважно, якщо він являє собою алкілен, наприклад, етилен або метилен.

Переважний підклас сполук, до яких належить даний винахід, складається із сполук формули (IA)



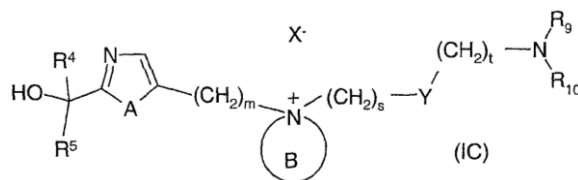
в якій A являє собою -O- або -S-; m дорівнює 1 або 2; кільце A являє собою необов'язково заміщене фенільне кільце, або утримуюче 5 або 6 кільцевих атомів моноциклічне гетероциклічне кільце, або систему конденсованого з гетероциклоалкільним кільцем фенілу, де гетероциклоалкільне кільце являє собою утримуюче 5 або 6 кільцевих атомів моноциклічне гетероциклічне кільце; R^4 являє собою феніл, тієніл, циклопентил або циклогексил; R^5 являє собою феніл, тієніл, циклопентил або циклогексил; s дорівнює 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7, і t дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7, за умови, що s+t не більше 16; Y являє собою зв'язок або -O-, і X⁻ являє собою фармацевтично прийнятний аніон.

Інший переважний підклас сполук, до яких належить даний винахід, складається із сполук формули (IB)



в якій A являє собою -O- або -S-; m дорівнює 1 або 2; кільце B являє собою піролідинієве або піперидинієве кільце; кільце A являє собою необов'язково заміщене фенільне кільце, або утримуюче 5 або 6 кільцевих атомів моноциклічне гетероциклічне кільце, або систему конденсованого з гетероциклоалкільним кільцем фенілу, де гетероциклоалкільне кільце являє собою утримуюче 5 або 6 кільцевих атомів моноциклічне гетероциклічне кільце; R^4 являє собою феніл, тієніл, циклопентил або циклогексил; R^5 являє собою феніл, тієніл, циклопентил або циклогексил; s дорівнює 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7, і t дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7, за умови, що s+t не більше 16; Y являє собою зв'язок або -O-, і X⁻ являє собою фармацевтично прийнятний аніон.

Інший переважний підклас сполук, до яких належить даний винахід, складається із сполук формули (IC)



в якій A являє собою -O- або -S-; m дорівнює 1 або 2; кільце B являє собою піролідинієве або піперидинієве кільце; R^4 являє собою феніл, тієніл, циклопентил або циклогексил; R^5 являє собою феніл, тієніл, циклопентил або циклогексил; R^9 і R^{10} незалежно являють собою атом водню, або необов'язково заміщений C_1 - C_6 -алкіл або арил, такий як необов'язково заміщений феніл; s дорівнює 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7, і t дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7, за умови, що s+t не більше 16; Y являє

собою зв'язок або -O-, і X⁻ являє собою фармацевтично прийнятний аніон.

У сполуках (IA) і (IB) згідно з даним винаходом переважно, якщо кільце А являє собою (i) необов'язково заміщений феніл, де необов'язкові замісники вибрані з алкокси, галогену, особливо, фтору або хлору, C₁-C₃-алкілу, аміноC₁-C₃-ацилу, аміноC₁-C₃-алкілу, або (ii) систему конденсованого з гетероциклоалкільним кільцем фенілу, де гетероциклоалкільне кільце являє собою утримуюче 5 або 6 кільцевих атомів моноциклічне гетероциклічне кільце, таке як дигідробензофураніл.

У кожному з підкласів (IA), (IB) і (IC) s+t може дорівнювати, наприклад, 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7, і може зростати при відповідних поєднаннях t і s, де t дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6, і s дорівнює 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7.

У сполуках (IA) і (IB) згідно з даним винаходом переважним є поєднання t, Y і s, де t дорівнює 0, s дорівнює 3, і Y являє собою -O-. Додатковим переважним згідно з даним винаходом є поєднання, де Y являє собою зв'язок, і s+t дорівнює 2, 3 або 4.

У сполуках (IC) згідно з даним винаходом переважним є поєднання t, Y і s, де Y являє собою зв'язок, і s+t дорівнює 8, 9 або 10.

Потрібно розуміти, що визначені поєднання R⁴, R³ і R⁶ можуть приводити до утворення оптичних енантіомерів. У таких випадках, як правило, обидва енантіомери згідно з даним винаходом, володіють спорідненістю до M₃ рецептору, хоч один енантіомер, як правило, є більш переважним по критерію активності відносно M₃ рецептора і/або вибіркової дії проти M₂ рецептора. У декількох прикладах здійснення даного винаходу відома абсолютна стереохімія переважного енантіомеру. Наприклад, в одному переважному прикладі здійснення R⁴ являє собою фенільну групу; R⁵ являє собою циклогексильну або циклопентильну групу; R⁶ являє собою гідроксильну групу; і атом вуглецю, до якого вони приєднані має абсолютну R-конфігурацію, що визначається правилами Кана-Інгольда-Прелога.

Приклади сполук згідно з даним винаходом включають поєднання викладених в цьому документі прикладів.

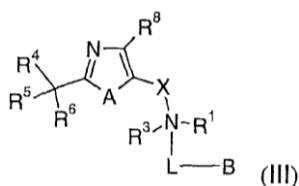
Переважні сполуки згідно з даним винаходом включають:

- солі [2-(гідроксидифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметил(3-феноксипропіл)амонію;
- солі [2-((R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметил(3-феноксипропіл)амонію;
- солі [2-((R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметилфенетиламонію;
- солі [2-((R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметил(4-метилпент-3-еніл)амонію;
- солі [2-((R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]-[2-(2,3-дигідробензофуран-5-іл)етил]диметиламонію;
- солі [2-((R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-

- ілметил]диметил(6-метилпіридин-2-ілметил)амонію;
- солі [2-(циклопентилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметил(3-феноксипропіл)амонію;
- солі 1-[2-(циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]-1-(3-феноксипропіл)піролідинію;
- солі [2-((R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметил(4-феноксипропіл)амонію;
- солі (2-бензилоксietил)-[2-((R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметиламонію;
- солі [2-((R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметил(4-фенілбутил)амонію;
- солі [2-((R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]-[3-(4-фторфеноксипропіл)диметиламонію];
- солі [2-((R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметил(3-фенілпропіл)амонію;
- солі [2-((R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметил(2-феноксietил)амонію;
- солі [2-((R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметил(3-пара-толілоксипропіл)амонію;
- солі [3-(4-хлорфеноксипропіл)-[2-((R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметиламонію];
- солі [2-((R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]-[3-(3,4-дихлорфеноксипропіл)диметиламонію];
- солі [2-((R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметил(8-метиламiнооктил)амонію;
- солі [2-((R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметил-[2-(4-метиламiнометилфеніл)етил]амонію;
- солі {2-[2-(циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-іл]етил]диметил(3-феноксипропіл)амонію};
- солі {2-[2-(гідроксидифенілметил)оксазол-5-іл]етил]диметил(3-феноксипропіл)амонію};
- солі [2-(гідроксидифенілметил)тіазол-5-ілметил]диметил(3-феноксипропіл)амонію;
- солі (3-бензилоксипропіл)-[2-((R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметиламонію;
- солі [2-(4-хлорбензилоксietил)-[2-((R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметиламонію].

Як повідомлялося вище в розділі «Передумови створення винаходу», відомі сполуки, що одночасно є антагоністами M₃ рецептора і агоністами β₂-адренорецептора, і лікування респіраторного захворювання такими сполуками з подвійною активністю є визнаною формою лікування. Відомою стратегією отримання сполук, що володіють такими подвійними механізмами дії, є просте ковален-

тне зв'язування сполуки-антагоніста M3 рецептора із сполукою-агоністом $\beta 2$ -адренорецептора. Такі ковалентні кон'югати сполуки (I), що є агоністом M3 рецептора, яка визначена і розглянута вище, і агоніста $\beta 2$ -адренорецептора також становлять частину даного винаходу. Наприклад, такі кон'югати з подвійною активністю включають сполуки формули (I), визначені і розглянуті вище, модифіковані шляхом заміни групи R^2 групою -L-B, де L являє собою лінкерний радикал, і B являє собою фрагмент, що володіє агоністичною активністю у відношенні $\beta 2$ -адренорецептора. Структурно, такі кон'югати з подвійною активністю можуть бути представлені у вигляді формули (III):



в якій значення R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 і R^8 визначені і розглянуті вище відносно сполук (I) згідно з даним винаходом, L являє собою двовалентний лінкерний радикал, і B являє собою фрагмент, що володіє агоністичною активністю у відношенні $\beta 2$ -адренорецептора, такий як $\beta 2$ -агоністичний фармакофор, про який йде мова вище в розділі «Передумови створення винаходу». Такі сполуки (III) утворюють інший аспект даного винаходу. Прикладом такої сполуки є сполука викладеного в цьому документі прикладу 77.

Даний винахід також стосується фармацевтичних складів, що містять як активний інгредієнт сполуку згідно з даним винаходом. Для профілактики і лікування запальних захворювань легенів інші сполуки можуть бути об'єднані із сполуками згідно з даним винаходом. Тому, даний винахід також стосується фармацевтичних композицій для профілактики і лікування порушень дихальних шляхів, таких як хронічне неспецифічне захворювання легенів, хронічний бронхіт, бронхіальна астма, хронічна обструкція дихальних шляхів, фіброз легенів, емфізема легенів і алергічний риніт, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки згідно з даним винаходом і один або декілька інших терапевтичних засобів.

Для профілактики і лікування запальних захворювань легенів інші сполуки можуть бути об'єднані із сполуками згідно з даним винаходом. Отже, даний винахід включає поєднання засобу згідно з даним винаходом, описаного вище в цьому документі, з одним або декількома протизапальними, бронхолітичними, антигістаміновими, протизастійними або протикашлевими засобами, причому згадані засоби згідно з даним винаходом, описані вище в цьому документі, і згадані засоби, що поєднуються існують в одній і тій же або в різних фармацевтичних композиціях, що вводяться окремо або одночасно. Переважні поєднання повинні включати дві або три різних фармацевтичних композиції. Відповідні терапевтичні засоби для

комбінованої терапії разом із сполуками згідно з даним винаходом включають:

один або декілька бронхолітичних засобів, таких як інгібітори PDE3;

метилксантини, такі як теофілін;

інші інгібітори мускаринових рецепторів;

кортикостероїд, наприклад, флутиказону пропіонат, циклезонід, мометазону фууроат або будесонід, або стероїди, описані в WO02/88167, WO02/12266, WO02/100879, WO02/00679, WO03/35668, WO03/48181, WO03/62259, WO03/64445, WO03/72592, WO04/39827 і WO04/66920;

нестероїдний агоніст глюкокортикоїдного рецептора;

агоніст $\beta 2$ -адренорецептора, наприклад, альбутерол (сальбутамол), сальметерол, метапротеренол, тербуталін, фенотерол, прокатерол, кармолерол, індакатерол, формотерол, арформотерол, пікуметерол, GSK-159797, GSK-597901, GSK-159802, GSK-64244, GSK-678007, TA-2005, а також сполуки за EP1440966, JP05025045, WO93/18007, WO99/64035, US2002/0055651, US2005/0133417, US2005/5159448, WO00/075114, WO01/42193, WO01/83462, WO02/66422, WO02/70490, WO02/76933, WO03/24439, WO03/42160, WO03/42164, WO03/72539, WO03/91204, WO03/99764, WO04/16578, WO04/016601, WO04/22547, WO04/32921, WO04/33412, WO04/37768, WO04/37773, WO04/37807, WO04/39762, WO04/39766, WO04/45618, WO04/46083, WO04/71388, WO04/80964, EP1460064, WO04/087142, WO04/89892, EP01477167, US2004/0242622, US2004/0229904, WO04/108675, WO04/108676, WO05/033121, WO05/040103, WO05/044787, WO04/071388, WO05/058299, WO05/058867, WO05/065650, WO05/066140, WO05/070908, WO05/092840, WO05/092841, WO05/092860, WO05/092887, WO05/092861, WO05/092088, WO05/092087, WO05/080324, WO05/080313, US20050182091, US20050171147, WO05/092870, WO05/077361, DE10258695, WO05/111002, WO05/111005, WO05/110990, US2005/0272769, WO05/110359, WO05/121065, US2006/0019991, WO06/016245, WO06/014704, WO06/031556, WO06/032627, US2006/0106075, US2006/0106213, WO06/051373, WO06/056471;

модулятор лейкотрієнів, наприклад, монтелукаст, зафірлукаст або пранлукаст;

інгібітори протеаз, такі як інгібітори металопроtease матриксу, наприклад, інгібітори MMP12 і TACE, такі як марімастат, DPC-333, GW-3333;

інгібітори еластази нейтрофілів людини, такі як сивелестат і описані в WO04/043942, WO05/021509, WO05/021512, WO05/026123, WO05/026124, WO04/024700, WO04/024701, WO04/020410, WO04/020412, WO05/080372, WO05/082863, WO05/082864, WO03/053930;

інгібітори фосфодіестерази-4 (PDE4), наприклад, рофлуміласт, арофілін, циломіласт, ONO-6126 або IC-485;

інгібітори фосфодіестерази-7;

проти кашлевий засіб, такий як кодеїн або декстроморфан;

інгібітори кіназ, особливо інгібітори P38 MAPK;
антагоністи P2X7;
інгібітори iNOS;
нестероїдний протизапальний засіб (NSAID),
наприклад, ібупрофен або кетопрофен;
антагоніст допамінового рецептора;
інгібітори TNF- α , наприклад анти-TNF моноклональні антитіла, такі як ремікад і CDP-870, і молекули імуноглобуліну TNF-рецептора, такі як енбрел;

агоністи A2a, такі як описані в EP 1052264 і EP 1241176;

антагоністи A2b, такі як описані в WO2002/42298;

функціональні модулятори хемокинових рецепторів, наприклад, антагоністи CCR1, CCR2, CCR3, CXCR2, CXCR3, CX3CR1 і CCR8, такі як SB-332235, SB-656933, SB-265610, SB-225002, MCP-1(9-76), RS-504393, MLN-1202, INCB-3284;

сполуки, що модулюють дію простаноїдних рецепторів, наприклад PGD₂ (DPI або CRTH2), або антагоніст тромбоксану A₂, наприклад, раматробант;

сполуки, що модулюють функції Th1 або Th2, наприклад, агоністи PPAR;

антагоністи рецептору до інтерлейкіну 1, такі як кінерет;

агоністи інтерлейкіну 10, такі як ілодекакін;
інгібітори (статини) HMG-CoA-редуктази, наприклад, розувастатин, мевастатин, ловастатин, симвастатин, правастатин і флувастатин;

регулювальники слизеутворення, такі як INS-37217, диквафосол, сибенадет, CS-003, талнелант, DNK-333, MSI-1956, гефітініб;

протиінфекційні засоби (антибактерійні або противірусні), і протиалергічні засоби, включаючи без обмеження антигістамінні засоби.

Масові частки першого і другого активних інгредієнтів можуть варіювати і залежать від ефектної дози кожного інгредієнта. Як правило, використовують ефективну дозу кожного інгредієнта.

Будь-який придатний шлях введення може використовуватися для забезпечення ссавця, особливо людини, ефективною дозою сполуки згідно з даним винаходом. У терапевтичній практиці активна сполука може вводитися будь-яким зручним, придатним або ефективним шляхом. Придатні шляхи введення відомі фахівцям в даній галузі техніки, і включають пероральний, внутрішньовенний, ректальний, парентеральний, місцевий, офтальмічний, назальний, букальний і пульмональний.

Розміри профілактичної або терапевтичної дози сполуки згідно з даним винаходом, без всякого сумніву, варіюють в залежності від цілого ряду чинників, включаючи активність сполуки, що конкретно використовується, вік, масу тіла, раціон, загальний стан здоров'я і стать пацієнта, час введення, шлях введення, швидкість виведення, застосування інших ліків і тяжкості захворювання, що піддається лікуванню. Як правило, діапазон добової дози для інгаляції лежить в межах від приблизно 0,1 мкг до приблизно 10 мг на кг маси тіла людини, переважно від 0,1 мкг до приблизно 0,5 мг на кг, і більш переважно від 0,1 мкг до 50 мкг на кг, в однократній або дробових дозах. З іншого боку, в

деяких випадках може бути необхідне використання дозування, що виходить за вказані межі. Композиції, придатні для введення шляхом інгаляції, відомі і можуть містити носії і/або розріджувачі, відомі для використання в таких композиціях. Композиція може містити 0,01-99 мас.% активної сполуки. Переважно, однократна доза містить активну сполуку в кількості від 1 мкг до 10 мг. Для перорального введення відповідні дози складають від 10 мкг на кг до 100 мг на кг, переважно від 40 мкг на кг до 4 мг на кг.

Інший аспект даного винаходу стосується фармацевтичних композицій, які містять сполуки згідно з даним винаходом і фармацевтично прийнятний носій. Термін «композиція», як в «фармацевтична композиція», має на меті охопити продукт, що містить активний інгредієнт (інгредієнти) і інертний інгредієнт (інгредієнти) (фармацевтично прийнятні наповнювачі), що складають носій, а також будь-який продукт, є результатом, прямо або опосередковано, поєднання, комплексування або агрегації будь-яких двох або декількох з інгредієнтів, або дисоціації одного або декількох інгредієнтів, або інших типів реакцій або взаємодій одного або декількох з інгредієнтів. Отже, фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом охоплюють будь-яку композицію, отриману шляхом змішування сполуки згідно з даним винаходом, додаткового активного інгредієнта (інгредієнтів) і фармацевтично прийнятних наповнювачів.

Фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом містять сполуку згідно з даним винаходом як активний інгредієнт або її фармацевтично прийнятну сіль, і також можуть містити фармацевтично прийнятний носій і необов'язково інші терапевтичні інгредієнти. Термін «фармацевтично прийнятні солі» стосується солей, отриманих з фармацевтично прийнятних нетоксичних основ або кислот, включаючи неорганічні основи і кислоти і органічні основи і кислоти, і солі четвертинного амонію з фармацевтично прийнятними протиіонами.

Для доставки шляхом інгаляції активна сполука переважно знаходиться в формі мікрочастинок. Вони можуть бути отримані шляхом цілого ряду методик, включаючи сушіння розпиленням, ліофілізацію і мікронізацію.

Як приклад, композиція згідно з даним винаходом може бути приготована у вигляді суспензії для доставки за допомогою небулайзера або у вигляді аерозолі в рідкому пропеленті, наприклад, для використання в дозуючому інгаляторі під тиском (PMDI). Пропеленти, придатні для використання в PMDI, відомі фахівцям і включають CFC-12, HFA-134a, HFA-227, HCFC-22 (CCl₂F₂) і HFA-152 (C₂H₄F₂) і ізобутан.

У переважному прикладі здійснення даного винаходу композиція згідно з даним винаходом являє собою суху порошкову форму для доставки з використанням інгалятора сухого порошку (DPI). Відомо багато типів DPI.

Мікрочастинки для доставки можуть бути включені в склад з наповнювачами, які сприяють доставці і вивільненню. Наприклад, в сухому порошковому складі мікрочастинки можуть бути

включені в склад з великими частинками носія, які сприяють потоку з DPI в легені. Відповідні частинки носія відомі і включають частинки лактози; вони можуть мати середній масовий аеродинамічний діаметр понад 90 мкм.

Приклад складу на основі аерозолію містить наступне:

сполука згідно з даним винаходом - 24 мг/балон;

лецитин, NF рідк. конц. 1,2 мг/балон;

трихлорфторметан, NF 4,025 г/балон;

дихлордиформетан, NF - 12,15 г/балон.

Активні сполуки можуть дозовано вводитися, як це було описане, в залежності від типу інгаляційної системи. У доповнення до активних сполук форми, що вводяться, можуть додатково містити наповнювачі, такі як, наприклад, пропеленти (наприклад, фріген у випадку дозуючих аерозолів), поверхнево-активні речовини, емульгатори, стабілізатори, консерванти, ароматизатори, наповнювачі (наприклад, лактозу у випадку порошкових інгаляторів) або, якщо це доцільне, додаткові активні сполуки.

Для цілей інгаляції доступний великий ряд систем, за допомогою яких аерозолі з оптимальним розміром частинок можуть бути отримані і введені з використанням методики інгаляційного введення, придатної для пацієнта. У доповнення до використання адапторів (роздільників, розширювачів) і грушовидних контейнерів (наприклад, Nebulator®, Volumatic®), і автоматичних пристроїв розпилення (Autohaler®) для дозуючих аерозолів, зокрема, у випадку порошкових інгаляторів, доступним є цілий ряд технічних рішень (наприклад, Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler® або інгалятори, наприклад, описані в EP-A-0505321). Крім того, сполуки згідно з даним винаходом можуть доставлятися в бага-

токамерні пристрої, дозволяючи тим самим доставку поєднання агентів.

Способи синтезу

Сполуки згідно з даним винаходом можуть бути отримані відповідно до методик, представлених на подальших схемах і прикладах, з використанням відповідних матеріалів, і додатково проілюстровані подальшими конкретними прикладами. Більше того з використанням методик, описаних в розкритті, що міститься в цьому документі, фахівець в даній галузі техніки може легко отримати додаткові сполуки згідно з даним винаходом, заявлені в цьому документі. Однак сполуки, проілюстровані прикладами, не повинні тлумачитися як єдиний тип, який розглядається як винахід. Далі в прикладах проілюстровані подробиці отримання сполук згідно з даним винаходом. Фахівці в даній галузі техніки повинні ясно розуміти, що для отримання вказаних сполук можуть використовуватися відомі варіанти умов і процесів подальших методик отримання.

Сполуки згідно з даним винаходом можуть бути виділені в формі їх фармацевтично прийнятних солей, таких як описані раніше в цьому документі. Щоб уникнути їх небажаної участі в реакції, що приводить до утворення сполук, може бути необхідно захистити реакційноспроможні функціональні групи (наприклад, гідрокси, аміно, тіо або карбокси) в проміжних продуктах, що використовуються для отримання сполуки згідно з даним винаходом. Можуть використовуватися захисні групи, що традиційно застосовуються, наприклад, описані в T. W. Greene and P. G. M. Wuts in «Protective groups in organic chemistry» John Wiley and Sons, 1999.

Сполуки згідно з даним винаходом можуть бути отримані відповідно до шляхів синтезу, проілюстрованих на схемах 1-4.

Схема 1

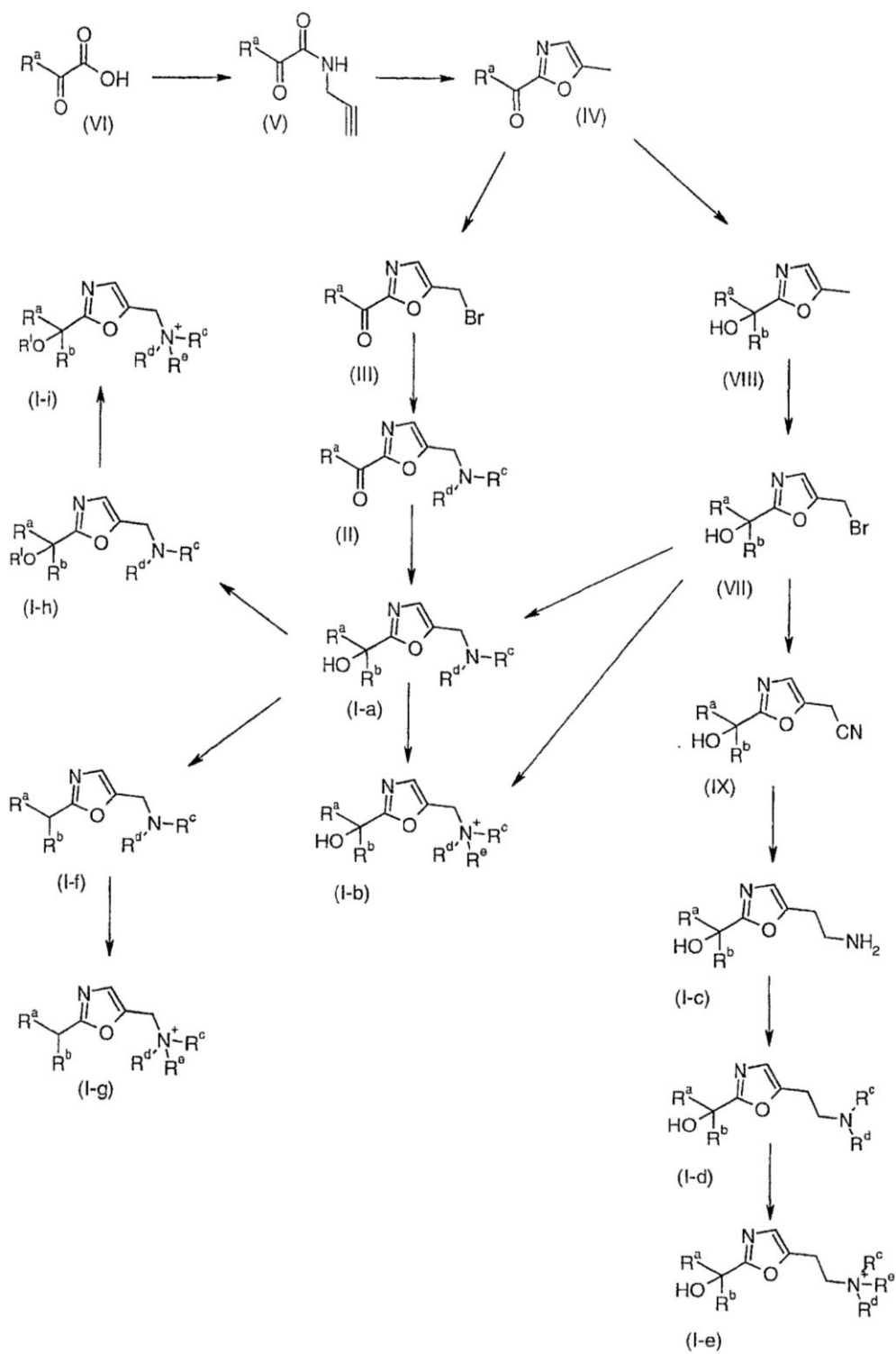


Схема 2

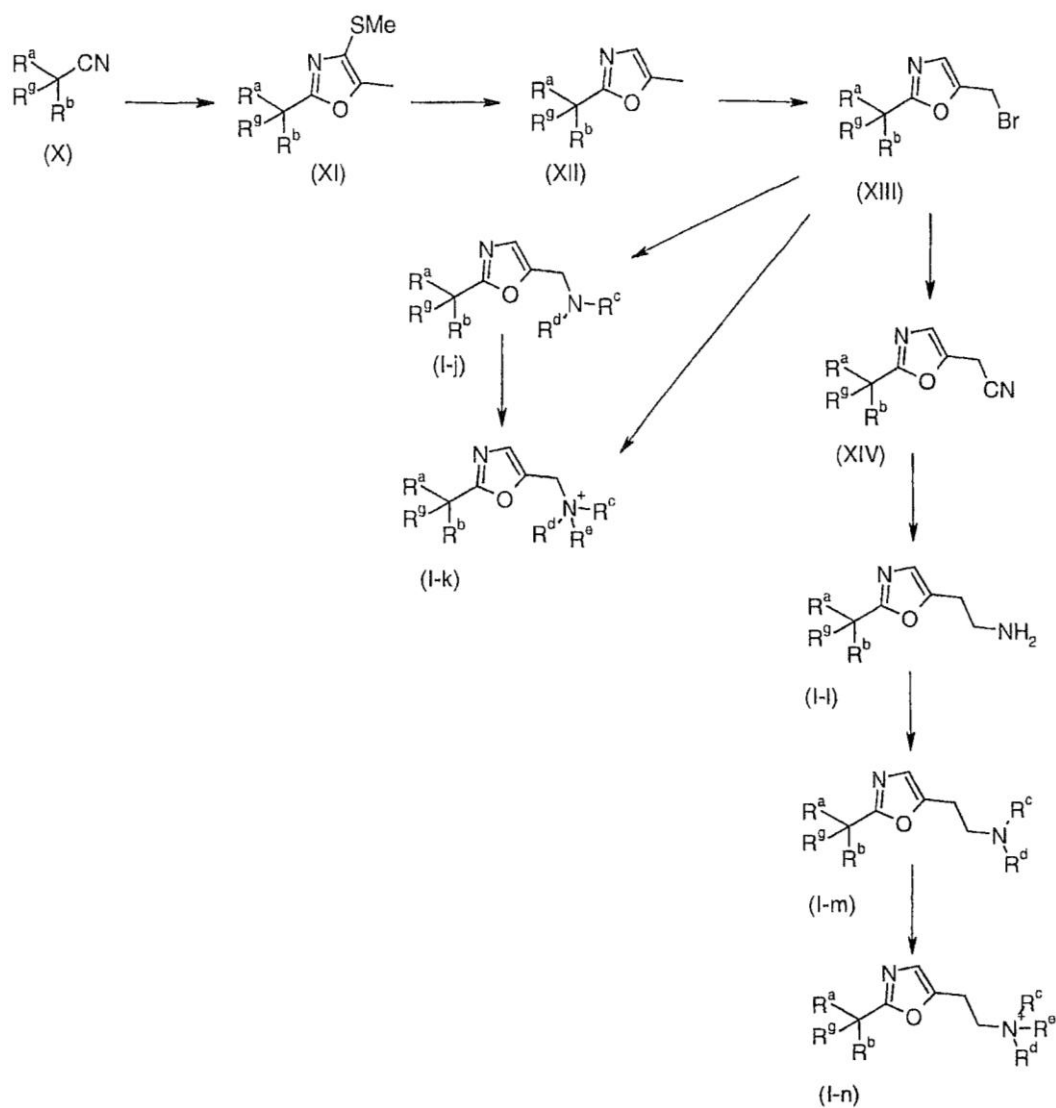
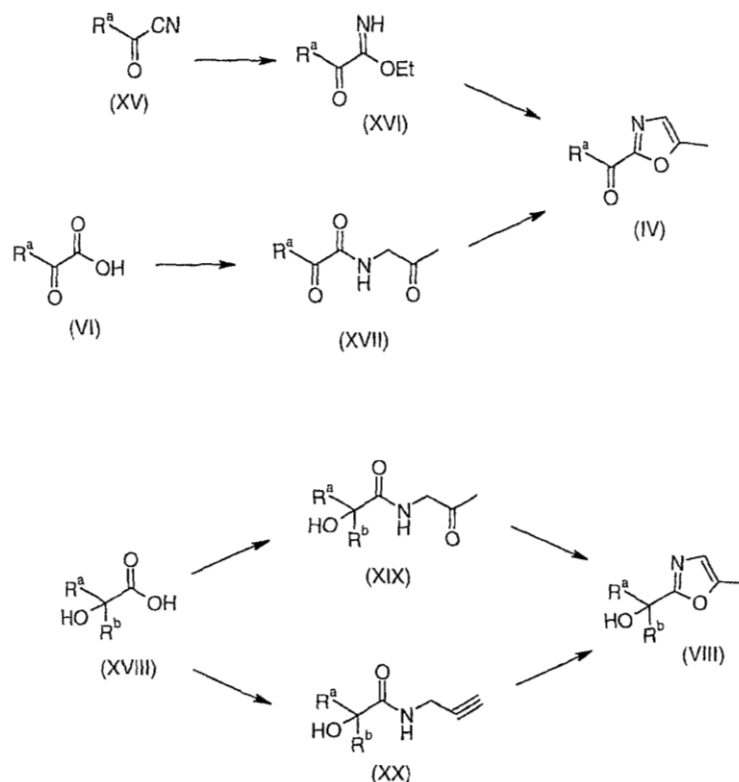


Схема 3



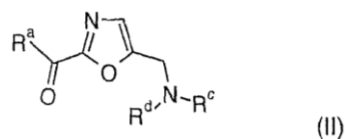
Сполуки формули (I-b), в якій значення R^c , R^d і R^e визначені для R^1 , R^2 і R^3 і не являють собою атом водню, можуть бути отримані із сполук формули (I-a) шляхом взаємодії з алкілюючим агентом формули (XXI):



в якій W являє собою відхідну групу, таку як галоген, тозилат, мезилат. Взаємодія може проводитися в ряді розчинників, переважно в DMF, хлороформі або ацетонітрилі, при температурі від 0°C до температури сублімації розчинника. Аналогічно, сполуки формули (I-e), (I-g), (I-i), (I-k) і (I-n) можуть бути отримані із сполук формули (I-d), (I-f), (I-h), (I-j) і (I-m), відповідно.

Повинно бути зрозуміло, що деякі сполуки можуть містити хіральний центр, а тому існувати в енантімерних формах, які можуть бути розділені за допомогою методик хіральної препаративної ВЕРХ з використанням умов, відомих фахівцям в даній галузі техніки і проілюстрованих нижче.

Сполуки загальної формули (I-a) можуть бути отримані із сполук загальної формули (II):



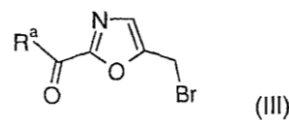
шляхом взаємодії із сполукою загальної формули (XXII):



в якій значення R^a і R^b визначені для R^4 і R^5 в загальній формулі (I), і M являє собою протиіон металу, такий як Li або MgBr. Реакція може бути проведена в апротонному органічному розчиннику, такому як THF або діетиловий ефір, в діапазоні температур переважно від -78°C до температури сублімації розчинника.

Сполуки загальної формули (XXII) добре відомі в даній галузі техніки і є легкодоступними, або можуть бути отримані відомими способами.

Сполуки загальної формули (II) можуть бути отримані із сполук загальної формули (III):



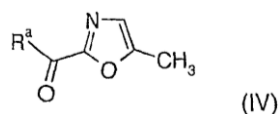
шляхом взаємодії з аміном формули (XXIII):



в якій значення R^c і R^d визначені для R^1 і R^2 в загальній формулі (I). Реакцію проводять в ряді розчинників, переважно в THF/DCM, в діапазоні температур, переважно від 0 до 100°C .

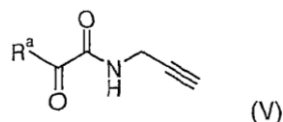
Сполуки загальної формули (XXIII) є добре відомими в даній галузі техніки і можуть бути отримані відомими способами, або є комерційно доступними.

Сполуки формули (III) можуть бути отримані із сполук загальної формули (IV):



шляхом взаємодії з бромуючим агентом, таким як N-бромсукцинімід в присутності ініціатора вільнорадикальних реакцій, такого як AIBN або перекис бензоїлу. Реакція може проводитися у відповідних розчинниках, таких як CCl₄, в діапазоні температур, переважно від температури навколишнього середовища до температури сублімації розчинника.

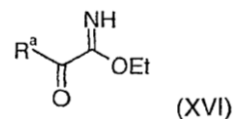
Сполуки формули (IV) можуть бути отримані із сполук загальної формули (V):



шляхом взаємодії з кислотою, такою як соляна кислота, сірчана кислота, метансульфонова або трифторметансульфонова кислота, в ряді розчинників, таких як THF, DCM, вода і, переважно, 1,4-діоксан, в діапазоні температур, переважно від температури навколишнього середовища до температури сублімації розчинника.

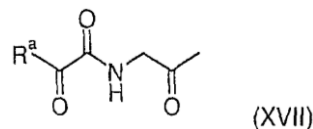
Як альтернатива, сполуки формули (IV) можуть бути отримані із сполук загальної формули (V) шляхом каталізованої паладієм циклізації з використанням паладієвого каталізатора, такого як біс(добензиліденацетон)паладій, в присутності ліганда, такого як трифенілфосфін, і основи, такої як трет-бутоксид натрію, в розчиннику, такому як THF, при температурі від кімнатної температури до температури сублімації розчинника.

Як альтернатива, сполуки формули (IV) можуть бути отримані із сполук формули (XVI):



відповідно до способу, описаного в J. Chem. Soc. 1948, 1960. Сполуки загальної формули (XVI) є відомими в даній галузі техніки і можуть бути отримані відомими способами, такими як описані в Tetrahedron 2002, 58(14). 2813.

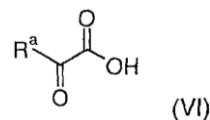
Як альтернатива, сполуки формули (IV) можуть бути отримані із сполук формули (XVII):



відповідно до способу, описаного в J. Org. Chem., 1938, 2, 319. Сполуки загальної формули

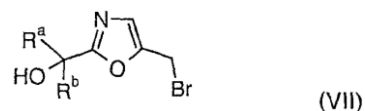
(XVII) є добре відомими в даній галузі техніки і можуть бути отримані відомими способами, такими як описані в GB2214180.

Сполуки загальної формули (V) можуть бути отримані із сполук загальної формули (VI):



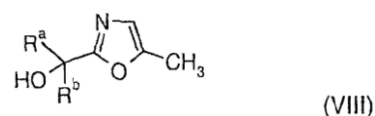
шляхом взаємодії з пропаргиламіном в присутності відповідного агента реакції поєднання, такого як DCC/HOBt, або іншими відомими методиками поєднання. Як альтернатива, сполуки формули (VI) можуть бути перетворені, наприклад, в хлорангідрид, і в добре відомих умовах відбувається утворення амідів, необов'язково в присутності відповідної нуклеофільної основи і відповідного розчинника. Сполуки загальної формули (VI) є легкодоступними або можуть бути отримані відомими способами.

Як альтернатива, сполуки загальної формули (I-a) можуть бути отримані із сполук загальної формули (VII):



відповідно до способів, описаних вище для отримання сполук формули (II) із сполук формули (III).

Сполуки загальної формули (VII) можуть бути отримані із сполук формули (VIII):

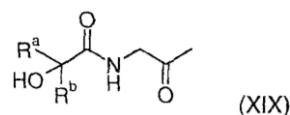


відповідно до способів, схожих з описаними для отримання сполук формули

(III) із сполук формули (IV), як описано вище.

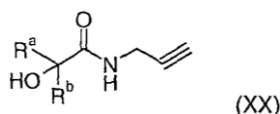
Сполуки загальної формули (VIII) можуть бути отримані із сполук формули (IV) з використанням способів, описаних вище для отримання сполук формули (I-a) із сполук формули (II).

Як альтернатива, сполуки формули (VIII) можуть бути отримані із сполук формули (XIX):



з використанням способів, описаних вище для отримання сполук формули (IV) із сполук формули (XVII). Сполуки загальної формули (XIX) можуть бути отримані відомими способами, такими як описані в GB2214180.

Як альтернатива, сполуки формули (VIII) можуть бути отримані із сполук формули (XX):



з використанням способів, описаних вище для отримання сполук формули (IV) із сполук формули (V).

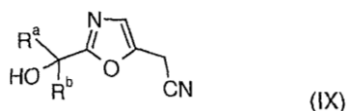
Сполуки загальної формули (XX) можуть бути отримані із сполук формули (XVIII) з використанням способів, описаних вище для отримання сполук формули (V) із сполук формули (VI).

Як альтернатива, сполуки формули (I-b) можуть бути отримані безпосередньо із сполук формули (VII) шляхом кватернізації описаним вище і відповідним чином заміщеним третинним аміном.

Як альтернатива, сполуки формули (I-a), в якій $-NR^cR^d$ являє собою вторинний амін (тобто один з R^c або R^d являє собою атом водню), можуть бути отримані із сполук формули (I-a), в якій $-NR^cR^d$ являє собою групу $-NH_2$, шляхом відновного алкілювання відповідним чином заміщеним альдегідом. Взаємодію проводять в присутності відновника, такого як ціаноборгідрид або боргідрид натрію, переважно триацетоксиборгідрид натрію, в ряді органічних розчинників, переважно в дихлоретані.

Сполуки формули (I-d) і (I-e) можуть бути отримані із сполук формули (I-e) методами описаного вище алкілювання або відновного алкілювання і відповідно до стандартних способів, добре відомих фахівцям в даній галузі техніки.

Сполуки формули (I-e) можуть бути отримані із сполук загальної формули (IX):



шляхом здійснення взаємодії з відновником, таким як літійалюмінійгідрид, діізобутилалюмінійгідрид або боран, в ряді апротонних розчинників, таких як діетиловий ефір або THF, або, переважно, шляхом гідратування в присутності каталізатора, такого як нікель Ренея, у відповідному розчиннику, такому як EtOAc або EtOH, в діапазоні температур від кімнатної температури до температури сублімації розчинника.

Сполуки загальної формули (IX) можуть бути отримані із сполук загальної формули (VIII) шляхом здійснення взаємодії з джерелом ціаніду-іону, таким як ціангидрин ацетону або неорганічний ціанід, переважний ціанід натрію, в присутності нуклеофільної основи, такої як тетраметилгуанідин, в ряді розчинників, переважно в етанолі, в діапазоні температур переважно від температури навколишнього середовища до температури сублімації розчинника.

Сполуки формули (I-f) можуть бути отримані із сполук формули (I-a) шляхом здійснення взаємодії з відновником, таким як триетилсилан, в присутності кислоти, такої як трифтороцтова кислота, в розчиннику, такому як DCM, при температурі від

кімнатної температури до температури сублімації розчинника.

Сполуки формули (I-h) можуть бути отримані із сполук формули (I-a) шляхом взаємодії з алкілюючим агентом формули (XXIV):



в якій значення R^f визначене для R^6 в загальній формулі (I), і Y являє собою відхідну групу, таку як галоген, тозилат, мезилат. Реакцію проводять в присутності основи, такої як гідрид натрію, в розчиннику, такому як THF, при температурі від 0°C до температури сублімації розчинника.

Сполуки загальної формули (I-m) можуть бути отримані із сполук формули (I-l) з використанням способів, описаних вище для отримання сполук формули (I-d) із сполук формули (I-e).

Сполуки загальної формули (I-l) можуть бути отримані із сполук формули (XIV) з використанням способів, описаних вище для отримання сполук формули (I-c) із сполук формули (IX).

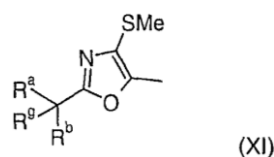
Сполуки загальної формули (XIV) можуть бути отримані із сполук формули (XIII) з використанням способів, описаних вище для отримання сполук формули (IX) із сполук формули (VII).

Як альтернатива, сполуки формули (I-k) можуть бути отримані безпосередньо із сполук формули (XIII) шляхом кватернізації описаним вище і відповідним чином заміщеним третинним аміном.

Сполуки загальної формули (I-j) можуть бути отримані із сполук формули (XIII) з використанням способів, описаних вище для отримання сполук формули (I-a) із сполук формули (VII).

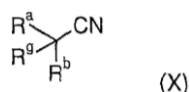
Сполуки загальної формули (XIII) можуть бути отримані із сполук формули (XII) з використанням способів, описаних вище для отримання сполук формули (III) із сполук формули (IV).

Сполуки загальної формули (XII) можуть бути отримані із сполук загальної формули (XI):



шляхом здійснення взаємодії з відновником, таким як нікель Ренея, в розчиннику, такому як етанол, при температурі від кімнатної температури до температури сублімації розчинника відповідно до способу, описаного в J. Org. Chem. 2006, 71(8), 3026.

Сполуки загальної формули (XI) можуть бути отримані із сполук загальної формули (X):



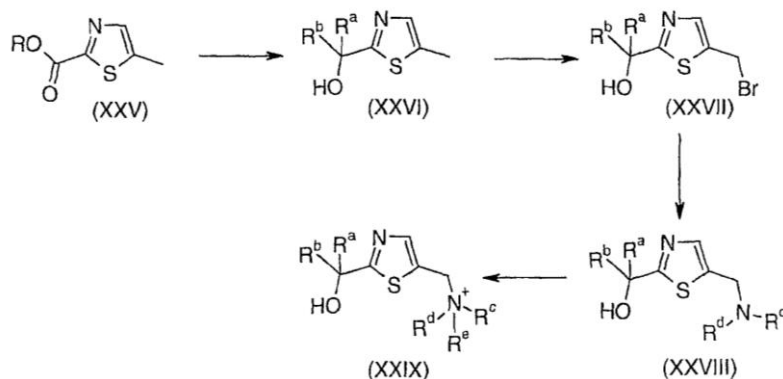
шляхом здійснення взаємодії з 1-(метилтіо)ацетоном в присутності ангідрида трифторметансульфонової кислоти, в розчиннику, такому як DCM, при температурі від 0°C до темпе-

ратури сублімації розчинника відповідно до способу, описаного в J. Org. Chem. 2006, 71(8), 3026.

Сполуки загальної формули (X) є добре відомими в даній галузі техніки і можуть бути отримані

відомими способами, або є комерційно доступними.

Схема 4



Сполуки формули (XXIX) можуть бути отримані із сполук формули (XXVI) з використанням послідовності реакцій, схожої з тією, що використовується для отримання сполук формули (I-b) із сполук формули (VIII) на представлений вище схемі 1.

Сполуки формули (XXVI), в якій R^a і R^b є однаковими, можуть бути отримані із сполук формули (XXV), в якій R являє собою відповідну алкілну групу (таку як етил або метил), шляхом обробки відповідною металоорганічною сполукою, такою як реактив Грін'єра, у відповідному розчиннику, такому як THF або діетиловий ефір. Сполуки формули (XXVI), в якій R^a і R^b є різними, можуть бути отримані із сполук формули (XXV) шляхом перетворення в проміжний амід, переважно в амід Вайнреба, і проведення поетапного введення R^a і R^b за допомогою їх відповідних металоорганічних сполук.

Сполуки формули (XXV) добре відомі з літератури, наприклад, з *Helv. Chim. Acta* 1946, 29, 1957.

Подальші необмежувальні приклади ілюструють даний винахід. Загальні деталі проведення експериментів:

Всі реакції проводили в атмосфері азоту, якщо інше не вказане особливо.

ЯМР-спектри отримували на спектрометрі Varian Unity Inova 400 з реєстрацією інверсно-детектованого потрійного резонансу в зразку (5 мм), працюючому при 400 МГц, або на спектрометрі Bruker Avance DRX 400 з реєстрацією інверсно-детектованого потрійного резонансу в зразку (5 мм), працюючому при 400 МГц, або на спектрометрі Bruker Avance DPX 300 зі стандартною реєстрацією подвійного резонансу в зразку (5 мм), працюючому при 300 МГц. Зсуви представлені в м.ч. відносно тетраметилсилану.

Якщо продукти очищали по методу колонкової хроматографії, то термін «флеш-хроматографія на силікагелі» стосується силікагелю для хроматографії з розміром частинок від 0,035 до 0,070 мм (220-440 mesh) (наприклад, силікагель 60 виробництва Fluka) і прискорене елюювання під впли-

вом тиском азоту до 10 фунтів/дюйм². Якщо використовувалася тонкошарова хроматографія (ТШХ), то вона стосується ТШХ на силікагелі з використанням пластин (звичайно 3x6 см) силікагелю на алюмінієвій фользі з флуоресцентним індикатором (254 нм), (наприклад, Fluka 60778). Всі розчинники і комерційні реагенти використали в стані постачання.

Всі сполуки, що містили основний центр (центри), які очищали по методу ВЕРХ, отримували у вигляді ТФА-солі, якщо інше не вказане особливо.

Умови проведення препаративної ВЕРХ:

С18-зворотно-фазна колонка (колонка 100x22,5 мм Genesis з розміром частинок 7 мкм). УФ-детекція при 230 нм.

РХ/МС системи

Використані системи для проведення рідинної хроматографії/мас-спектрометрії (РХ/МС):

Спосіб проведення РХ/МС № 1

Waters Platform LCT з С18-зворотно-фазною колонкою (100x3,0 мм Higgins Clireus з розміром частинок 5 мкм), елюювання А: вода + 0,1% мурашина кислота; В: ацетонітрил + 0,1% мурашина кислота. Градієнт:

Градієнтний час	потік мл/хв	%А	%В
0,00	1,0	95	5
1,00	1,0	95	5
15,00	1,0	5	95
20,00	1,0	5	95
22,00	1,0	95	5
25,00	1,0	95	5

Виявлення - МС, ELS, УФ (відбір 100 мкл для проведення МС і вбудований УФ-детектор при 254 нм)

Метод іонізації при проведенні МС - електро-розпиленням (позитивний іон)

Спосіб проведення РХ/МС № 2

Waters Platform LC з С18-зворотно-фазною колонкою (30x4,6 мм Phenomenex Luna з розміром частинок 3 мкм), елюювання А: вода + 0,1% мура-

шина кислота; В: ацетонітрил + 0,1% мурашина кислота. Градієнт:

Градієнтний час	потік мл/хв.	%А	%В
0,00	2,0	95	5
0,50	2,0	95	5
4,50	2,0	5	95
5,50	2,0	5	95
6,00	2,0	95	5

Виявлення - МС, ELS, УФ (відбір 100 мкл для проведення МС і вбудований УФ-детектор)

Метод іонізації при проведенні МС - електро-розпиленням (позитивний і негативний іон)

Спосіб проведення РХ/МС № 3

Waters Micromass ZQ з C18-зворотно-фазною колонкою (30×4,6 мм Phenomenex Luna з розміром частинок 3 мкм), елюювання А: вода + 0,1% мурашина кислота; В: ацетонітрил + 0,1% мурашина кислота. Градієнт:

Градієнтний час	потік мл/хв.	%А	%В
0,00	2,0	95	5
0,50	2,0	95	5
4,50	2,0	5	95
5,50	2,0	5	95
6,00	2,0	95	5

Виявлення - МС, ELS, УФ (відбір 100 мкл для проведення МС і вбудований УФ-детектор)

Метод іонізації при проведенні МС - електро-розпиленням (позитивний і негативний іон)

Спосіб проведення РХ/МС № 4

Waters ZMD з C18-зворотно-фазною колонкою (30×4,6 мм Phenomenex Luna з розміром частинок 3 мкм), елюювання розчинником А (вода з 0,1% мурашиною кислотою) і розчинником В (ацетонітрил з 0,1% мурашиною кислотою). Ерадієнт:

Градієнтний час	потік мл/хв.	%А	%В
0,00	2,0	95	5
0,50	2,0	95	5
4,50	2,0	5	95
5,50	2,0	5	95
6,00	2,0	95	5

Виявлення - МС, ELS, УФ (відбір 200 мкл для проведення МС і вбудований діодно-матричний детектор Waters 996)

Метод іонізації при проведенні МС - електро-розпиленням (позитивний і негативний іон)

Спосіб проведення РХ/МС № 5

Waters Micromass ZQ з C18-зворотно-фазною колонкою (100×3,0 мм Higgins Clipseus з розміром частинок 5 мкм), елюювання А: вода + 0,1% мурашина кислота; В: ацетонітрил + 0,1% мурашина кислота. Градієнт:

Градієнтний час	потік мл/хв.	%А	%В
0,00	1,0	95	5
1,00	1,0	95	5
15,00	1,0	5	95
20,00	1,0	5	95
22,00	1,0	95	5
25,00	1,0	95	5

Виявлення - МС, ELS, УФ (відбір 100 мкл для проведення МС і вбудований УФ-детектор при 254 нм)

Метод іонізації при проведенні МС - електро-розпиленням (позитивний іон)

Спосіб проведення РХ/МС № 6

Waters Micromass ZQ з C18-зворотно-фазною колонкою (100×3,0 мм Higgins Clipseus з розміром частинок 5 мкм), елюювання А: вода + 0,1% мурашина кислота; В: ацетонітрил + 0,1% мурашина кислота. Градієнт:

Градієнтний час	потік мл/хв.	%А	%В
0,00	1,0	95	5
1,00	1,0	95	5
15,00	1,0	5	95
20,00	1,0	5	95
22,00	1,0	95	5
25,00	1,0	95	5

Виявлення - МС, ELS, УФ (відбір 100 мкл для проведення МС і вбудований УФ-детектор при 254 нм)

Метод іонізації при проведенні МС - електро-розпиленням (позитивний іон)

Скорочення, що використовуються в експериментальному розділі:

DCM=дихлорметан

DIPEA=діізопропілетиламін

DMAP=диметиламінопіридин

DMF=диметилформамід

EtOAc=етилацетат

EtOH=етанол

IMS=промисловий денатурований спирт

MeOH=метанол

RT=кімнатна температура (к.т.)

Rt=час втримання

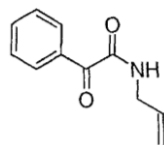
TFA=трифтороцтова кислота

THF=тетрагідрофуран

Sat=насичений (нас.)

Отримання проміжних продуктів

Проміжний продукт 1



2-Оксо-2-феніл-N-проп-2-інілацетамід (V):
R^a=Ph

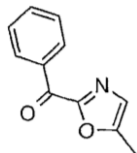
До розчину фенілглюксілової кислоти (6,0 г, 40 ммоль) і 3 крапель DMF в безводному DCM (50 мл) додавали оксалілхлорид (6,1 г, 48 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, а потім видаляли розчинник. Залишок поглинали безводним DCM (50 мл), і охолоджували розчин до 0°C. Обережно протягом 10 хвилин додавали суміш пропаргіламіну (2,2 г, 40 ммоль) і триетиламіну (4,05 г, 40 ммоль), а потім залишали суміш нагріватися до кімнатної температури. Продовжували перемішування протягом 2,5 годин, а потім додавали воду (10 мл). Суміш промивали 1M HCl (2×20 мл), нас.

гідрокарбонатом натрію (водн.) (2×20 мл), а потім сольовим розчином. Потім органічну фазу сушили (Na_2SO_4), і видаляли розчинник. Залишок кристалізували з циклогексану з отриманням продукту у вигляді ясно-коричневої твердої речовини.

Вихід: 5,75 г, 76%.

PX/MC (Спосіб 3): Rt 2,47 хв., m/z 188 [MH^+].

Проміжний продукт 2



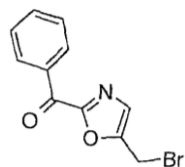
(5-Метилотсазол-2-іл)фенілметанон (IV):
 $\text{R}^a=\text{Ph}$

До розчину 2-оксо-2-феніл-N-проп-2-инілацетаміду (проміжний продукт 1) (2,4 г, 12,83 ммоль) в 1,4-діоксані (20 мл) по краплях додавали метансульфонову кислоту (10 г, 104 ммоль). Отриманий розчин нагрівали при 90°C протягом 66 годин. Реакційну суміш охолоджували і видаляли розчинник. Темний залишок розподіляли між DCM і водою. DCM фракцію промивали 1M HCl (2×), нас. гідрокарбонатом натрію (2×), а потім сольовим розчином. Розчин сушили (Na_2SO_4) і видаляли розчинник з отриманням неочищеного продукту. Проводили очищення по методу колонкової хроматографії, елюючи циклогексаном/етилацетатом (4/1). Отримували продукт у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

Вихід: 1,0 г (41%).

PX/MC (Спосіб 3): Rt 2,94 хв., m/z 188 [MH^+].

Проміжний продукт 3



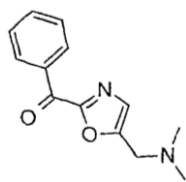
(5-Бромметилоксазол-2-іл)фенілметанон (III):
 $\text{R}^a=\text{Ph}$

Суміш (5-метилоксазол-2-іл)фенілметанону (проміжний продукт 2) (0,8 г, 4,28 ммоль), N-бромсукциніміду (0,9 г, 5,06 ммоль) і 2,2'-азобіс(2-метилпропіонітрилу) (56 мг, 0,34 ммоль) в тетрагидрофурані (8 мл) нагрівали із зворотним холодильником протягом 1,5 год. Реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища і фільтрували. Фільтрат розбавляли DCM (20 мл) і промивали водою, нас. гідрокарбонатом натрію і сольовим розчином. Сушили (Na_2SO_4) і видаляли розчинник. Проводили очищення по методу колонкової хроматографії, елюючи циклогексаном/етилацетатом (4/1). Отримували продукт у вигляді жовтої твердої речовини.

Вихід: 0,9 г (79%).

PX/MC (Спосіб 3): Rt 3,26 хв., m/z 266, 268 [MH^+].

Проміжний продукт 4



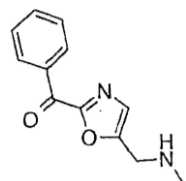
(5-Диметиламінометилоксазол-2-іл)фенілметанон (II): $\text{R}^a=\text{Ph}$, R^c , $\text{R}^d=\text{CH}_3$

(5-Бромметилоксазол-2-іл)фенілметанон (проміжний продукт 3) (0,18 г, 0,68 ммоль) розчиняли в 2M розчині диметиламіну в THF (3 мл, 6 ммоль). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 1 год., при цьому майже відразу утворювався осад. Видаляли розчинник і розподіляли залишок між DCM і насиченим гідрокарбонатом натрію (водн., 5 мл). Водну фазу екстрагували DCM, об'єднану органічну фазу сушили (Na_2SO_4) і видаляли розчинник з отриманням продукту у вигляді оранжевого масла, яке кристалізувалося при відстоюванні.

Вихід: 0,16 г (99%).

PX/MC (Спосіб 2): Rt 1,22 хв, m/z 231 [MH^+].

Аналогічним способом шляхом здійснення взаємодії проміжного продукту 3 з метиламіном також отримували проміжний продукт 5

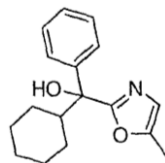


(5-Метиламінометилоксазол-2-іл)фенілметанон (II): $\text{R}^a=\text{Ph}$, $\text{R}^c=\text{CH}_3$, $\text{R}^d=\text{H}$

Вихід: 2,37 г (83%)

PX/MC (Спосіб 3): Rt 0,26 і 1,44 хв., m/z 217 [MH^+].

Проміжний продукт 6



Циклогексил(5-метилоксазол-2-іл)фенілметанол (VIII): $\text{R}^a=\text{Ph}$, $\text{R}^b=\text{циклогексил}$

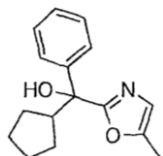
Розчин (5-метилоксазол-2-іл)фенілметанону (проміжний продукт 2) (3,0 г, 16 ммоль) в 32 мл безводного THF при 0°C в атмосфері азоту протягом 10 хвилин по краплях обробляли 2M розчином циклогексилмагнійхлориду в діетиловому ефірі (10 мл, 20 ммоль). Отриманий темно-жовтий розчин перемішували при 0°C протягом приблизно 30 хв., в процесі чого утворювався осад, а потім при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Реакційну суміш знов охолоджували до 0°C і обережно обробляли нас. розчином хлориду амонію (водн.) (10 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв., а потім розбавляли водою (10 мл). Фази розділяли, і промивали органічну фазу

сольовим розчином. Об'єднану водну фазу екстрагували DCM (3×20 мл), об'єднану органічну фазу сушили (MgSO₄) і концентрували у вакуумі з отриманням неочищеного продукту, який розтирали з ефіром (10 мл), відфільтровувати і сушили.

Вихід: 3,65 г (84%).

PX/MC (Спосіб 3): Rt 3,78 хв., m/z 272 [M⁺].

Аналогічним способом шляхом здійснення взаємодії проміжного продукту 2 з циклопентилмагнійхлоридом отримували проміжний продукт 7

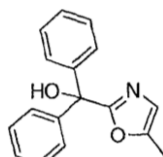


Циклопентил(5-метилоксазол-2-іл)фенілметанол (VIII): R^a=Ph, R^b=циклопентил

Вихід: 3,82 г (70%)

PX/MC (Спосіб 2): Rt 3,68 хв., m/z 258 [M⁺].

Аналогічним способом шляхом здійснення взаємодії проміжного продукту 2 з фенілмагнійбромідом отримували проміжний продукт 8.

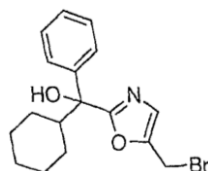


(5-Метилоксазол-2-іл)дифенілметанол (VIII): R^a, R^b=Ph

Вихід: 2,06 г (73%)

PX/MC (Спосіб 3): Rt 3,78 хв., m/z 272 [M⁺].

Проміжний продукт 9



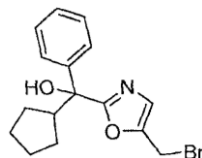
(5-Бромметилоксазол-2-іл)циклогексилфенілметанол (VII): R^a=Ph, R^b=циклогексил

Розчин циклогексил(5-метил оксазол-2-іл)фенілметанолу (проміжний продукт 6) (3,0 г, 11,1 ммоль) в 1,2-дихлоретані (22 мл) обробляли N-бромсукцинімідом (2,16 г, 12,2 ммоль), а потім 2,2'-азобіс(2-метилпропіонітрилом) (0,18 г, 2,1 ммоль). Суміш нагрівали до 80°C протягом 2,5 год., а потім залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Додавали нас. розчин гідрокарбонату натрію, і розділяли фази. Органічний шар промивали сольовим розчином, і екстрагували об'єднані водні шари DCM. Об'єднану органічну фазу сушили (MgSO₄) і концентрували у вакуумі з отриманням неочищеного продукту у вигляді коричневого масла. Проводили очищення по методу колонкової хроматографії, елюючи 33-100% DCM/циклогексаном, а потім 25% EtOAc/DCM.

Вихід: 1,85 г (48%).

PX/MC (Спосіб 3): Rt 4.27 хв., m/z 350, 352 [M⁺].

Аналогічним способом з проміжного продукту 7 отримували проміжний продукт 10

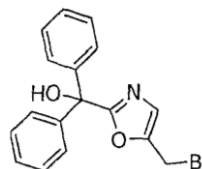


(5-Бромметилоксазол-2-іл)циклопентилфенілметанол (VII): R^a=Ph, R^b=циклопентил

Вихід: 10,7 г (83%)

PX/MC (Спосіб 3): Rt 3,90 хв., m/z 336, 338 [M⁺].

Аналогічним способом з проміжного продукту 8 отримували проміжний продукт 11

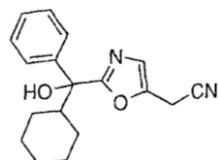


(5-Бромметилоксазол-2-іл)дифенілметанол (VII): R^a, R^b=Ph

Вихід: 1,63 г (63%)

PX/MC (Спосіб 4): Rt 3,53 хв., m/z 326, 328 [M⁺-H₂O].

Проміжний продукт 12



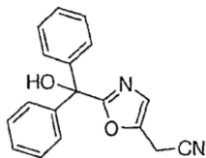
[2-(Циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-іл]ацетонітрил (IX): R^a=Ph, R^b=циклогексил

До розчину ±(5-бромметилоксазол-2-іл)циклогексилфенілметанолу (проміжний продукт 9) (1,05 г, 3,0 ммоль) в IMS (15 мл) додавали ціанід натрію (169 мг, 3,45 ммоль). Суміш нагрівали при 70°C протягом 1 години, потім концентрували у вакуумі і розподіляли між етилацетатом (30 мл) і водою (30 мл). Водну фазу екстрагували етилацетатом (2×30 мл), об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію, фільтрували і упарювали до отримання оранжевого масла. Використовуючи як елюент суміш 40% етилацетат/60% циклогексан, проводили очищення по методу колонкової флеш-хроматографії на силікагелі, а потім перекристалізацію з DCM з використанням гексана з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої кристалічної твердої речовини.

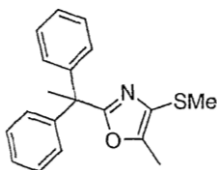
Вихід: 700 мг (79%).

PX/MC (Спосіб 3): Rt 3,66 хв., m/z 279 [M⁺-H₂O].

Аналогічним способом з проміжного продукту 11 отримували Проміжний продукт 13



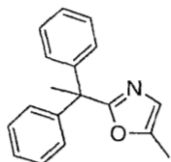
[2-(Гідроксидифенілметил)оксазол-5-іл]ацетонітрил (IX): $R^a, R^b = \text{Ph}$
 Вихід: 0,11 г (54%)
 РХ/МС (Спосіб 3): Rt 2,96 хв., m/z 291 $[\text{MH}^+]$.
 Проміжний продукт 14



2-(1,1-Дифенілетил)-5-метил-4-метилсульфанілоксазол (XI): $R^a, R^b = \text{Ph}$, $R^g = \text{CH}_3$

До безбарвного розчину 1-метилтіо-2-пропанону (0,98 мл, 9,7 ммоль) в 13 мл безводного DCM при 0°C в атмосфері азоту по краплях додавали розчин ангідриду трифторметансульфонові кислоти (1,62 мл, 9,7 ммоль) в 10 мл безводного DCM. Отриманий жовтий розчин перемішували при 0°C протягом 1 год., а потім швидко по краплях додавали розчин 2,2-дифенілпропіонітрилу (1 г, 4,8 ммоль) в 10 мл безводного DCM. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 2 год., потім протягом 5 діб при температурі від 0°C до кімнатної температури, і вона ставала темно-червоною. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і обережно обробляли нас. розчином бікарбонату натрію. Фази розділяли, і екстрагували водний шар DCM ($\times 2$). Об'єднану органічну фазу промивали водою, нас. розчином бікарбонату натрію і сольовим розчином, сушили (Na_2SO_4) і упарювали до отримання темного в'язкого масла (1,67 г). Неочищений продукт очищали по методу хроматографії на силікагелі, елюючи 5% діетиловим ефіром/циклогексаном ($R_f = 0,25$), з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтого масла, яке кристалізувалося при відстоюванні.

Вихід: 0,79 г (53%).
 РХ/МС (Спосіб 2): Rt 4,37 хв., m/z 310 $[\text{MH}^+]$.
 Проміжний продукт 15

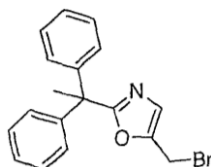


2-(1,1-Дифенілетил)-5-метилоксазол (XII): $R^a, R^b = \text{Ph}$, $R^g = \text{CH}_3$

Суспензію 2-(1,1-дифенілетил)-5-метил-4-метилсульфанілоксазолу (проміжний продукт 14) (0,70 г, 2,3 ммоль) в 15 мл IMS нагрівали до роз-

чинення. Додавали нікель Ренея 2800 (~3 г), що спричиняло швидке виділення газу. Реакційну суміш перемішували при нагріванні із зворотним холодильником в атмосфері азоту. Через 1,25 год. по методу РХ/МС була показана наявність суміші вихідний матеріал/продукт (1/1), а ще через 1 год. ніяких змін не спостерігалось. Додавали ще 3 г нікеля Ренея 2800 і перемішували реакційну суміш при нагріванні із зворотним холодильником протягом 1 год. По методу ТШХ було показано, що весь вихідний матеріал прореагував. Каталізатор відфільтровували через високопродуктивний фільтр, і випаровували леткі речовини з отриманням безбарвного в'язкого масла (0,57 г). Масло очищали по методу хроматографії на силікагелі, елюючи 15% EtOAc/циклогексаном ($R_f = 0,36$), з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

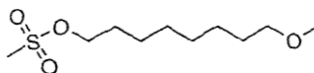
Вихід: 0,57 г (89%).
 РХ/МС (Спосіб 2): Rt 3,96 хв., m/z 264 $[\text{MH}^+]$.
 Проміжний продукт 16



5-Бромметил-2-(1,1-дифенілетил)оксазол (XIII): $R^a, R^b = \text{Ph}$, $R^g = \text{CH}_3$

Отримували з проміжного продукту 15 відповідно до способу, що використовується для отримання проміжного продукту 9.

Вихід: 0,75 г (кількісн.)
 РХ/МС (Спосіб 2): Rt 4,06 хв., m/z 342, 344 $[\text{MH}^+]$.
 Проміжний продукт 17



Складний 8-метоксіоктиловий ефір метансульфонові кислоти

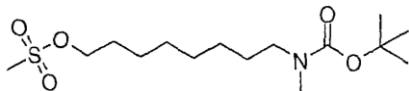
До розчину 8-метоксіоктан-1-олу (217 мг, 1,35 ммоль) в безводному DCM (1 мл) додавали діізопропілетиламін (170 мг, 1,49 ммоль). Розчин охолоджували на бані з льодом і додавали в атмосфері азоту метансульфонілхлорид (170 мг, 1,49 ммоль). Розчин залишали нагріватися протягом ночі до температури навколишнього середовища. По методу ТШХ була показана наявність деякої кількості вихідного матеріалу. Додатково додавали метансульфонілхлорид (231 мг, 2,01 ммоль), і перемішували розчин при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Реакційну суміш обробляли водою, і розділяли фази. Органічний шар сушили (MgSO_4), і випаровували розчинник. Неочищений продукт очищали по методу хроматографії на силікагелі, елюючи діетиловим ефіром/циклогексаном (1/1), а потім діетиловим ефіром/циклогексаном (2/1), з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла. 8-

Метоксіоктан-1-ол може бути отриманий відповідно до способів, описаних в Synthesis 2004, 4, 595.

Вихід: 135 мг (42%).

PX/МС (Спосіб 2): Rt 3,14 хв., іона молекули не спостерігали.

Проміжний продукт 18



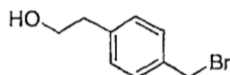
Складний 8-(трет-бутоксикарбонилметиламіно)октиловий ефір метансульфонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку отримували відповідно до методики, описаної для отримання проміжного продукту 17, з використанням складного трет-бутилового ефіру (8-гідроксіоктил)метилкарбамінової кислоти замість 8-метоксіоктан-1-олу. Складний трет-бутиловий ефір (8-гідроксіоктил)метилкарбамінової кислоти може бути отриманий відповідно до способів, описаних в US2005277688 або US2004254219.

Вихід: 225 мг (71%).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 1,20-1,57 (м, 19H), 1,75 (м, 2H), 2,83 (с, 3H), 3,01 (с, 3H), 3,19 (т, 2H), 4,22 (т, 2H).

Проміжний продукт 19



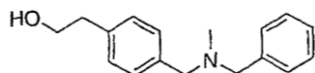
2-(4-Бромметилфеніл)етанол

Розчин 4-(бромметил)фенілоцтової кислоти (458 мг, 2,0 ммоль) в 10 мл толуолу і 8 мл THF в атмосфері азоту обробляли 2М розчином борандиметилсульфідного комплексу в THF (2 мл, 4,0 ммоль), і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом ночі. По методу PX/МС взаємодія не спостерігалася. Додатково додавали 1,5 мл (3,0 ммоль) борандиметилсульфідного комплексу, і перемішували реакційну суміш протягом 2 год. Додавали EtOAc і воду, і розділяли фази. Органічний шар сушили (MgSO₄), і випаровували розчинник з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

Вихід: 347 мг (81%).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 2,89 (т, 2H), 3,49 (с, 1H), 3,86 (т, 2H), 4,49 (с, 2H), 7,21 (д, 2H), 7,35 (д, 2H).

Проміжний продукт 20



2-[4-[(Бензилметиламіно)метил]феніл]етанол

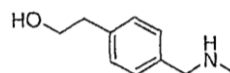
Розчин 2-(4-бромметилфеніл)етанолу (проміжний продукт 19) (347 мг, 1,6 ммоль) в 15 мл ацетонітрилу обробляли карбонатом калію (557 мг, 4,0 ммоль), а потім N-метилбензиламіном (293 мг, 2,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували при нагріванні із зворотним холодильником протягом 6 год., коли по методу PX/МС було показане повне перетворення вихідного матеріалу. Реакційну су-

міш залишали охолоджуватися до кімнатної температури і випаровували розчинник. Залишок розподіляли між EtOAc і водою, і розділяли фази. Органічний шар сушили (MgSO₄) і випаровували розчинник. Неочищений продукт очищали по методу хроматографії на силікагелі, елюючи від DCM до 1% MeOH/DCM, з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла.

Вихід: 258 мг (63%).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 2,09 (ушир.с, 1H), 2,16 (с, 3H), 2,81 (т, 2H), 3,48 (с, 2H), 3,50 (с, 2H), 3,79 (т, 2H), 7,15 (д, 2H), 7,20-7,25 (м, 1H), 7,26-7,37 (м, 6H).

Проміжний продукт 21



2-(4-Метиламінометилфеніл)етанол

Розчин

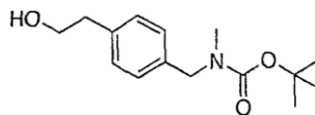
2-[4-

[(бензилметиламіно)метил]феніл]етанолу (проміжний продукт 20) (258 мг, 1,0 ммоль) в 10 мл IMS обробляли 20% гідроксидом паладію на вугіллі (50 мг). Реакційну суміш перемішували в атмосфері водню протягом 3 год., коли по методу PX/МС було показане повне перетворення вихідного матеріалу. Реакційну суміш фільтрували через целіт і випаровували розчинник. Неочищений продукт наносили на картридж SCX-2, використовувачи 10% MeOH/DCM, і видаляли домішки шляхом промивання колонки MeOH/DCM. Елюювали 2М аміаком в метанолі/DCM (1/1), і видаляли розчинник з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

Вихід: 91 мг (55%).

¹H-ЯМР (MeOD): δ 2,35 (с, 3H), 2,79 (т, 2H), 3,65 (с, 2H), 3,72 (т, 2H), 7,18-7,25 (м, 4H).

Проміжний продукт 22



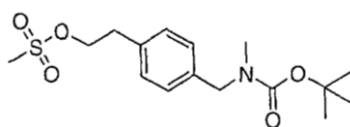
Складний трет-бутиловий ефір [4-(2-гідроксіетил)бензил]метилкарбамінової кислоти

Розчин 2-(4-метиламінометилфеніл)етанолу (проміжний продукт 21) (91 мг, 0,55 ммоль) в 3 мл безводного DCM при 0°C по краплях обробляли розчином ди-трет-бутилкарбонату (144 мг, 0,66 ммоль) в 2 мл безводного DCM, і залишали реакційну суміш нагріватися до кімнатної температури. Через 2 год. додавали воду, і перемішували суміш протягом 10 хв. Розділяли два шари, органічний шар сушили (MgSO₄), і випаровували розчинник з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

Вихід: 146 мг (кількісн.).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 1,48 (с, 9H), 2,81 (ушир.с, 3H), 2,86 (т, 2H), 3,86 (ушир.т, 2H), 4,40 (ушир.с, 2H), 7,14-7,22 (м, 4H).

Проміжний продукт 23



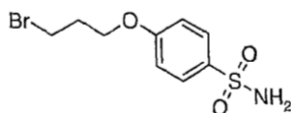
Складний 2-{4-[(трет-бутоксикарбонілметиламіно)метил]феніл}етилівий ефір метансульфонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку отримували відповідно до методики, описаної для отримання проміжного продукту 17, з використанням проміжного продукту 22 замість 8-метоксіоктан-1-олу.

Вихід: 106 мг (50%).

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 1,48 (с, 9H), 2,75-2,84 (ушир.с, 3H), 2,87 (с, 3H), 3,04 (т, 2H), 4,36-4,44 (м, 4H), 7,15-7,22 (м, 4H).

Проміжний продукт 24



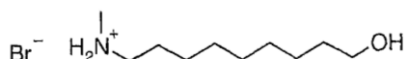
4-(3-Бромпропокси)бензолсульфонамід

Суспензію 4-гідроксибензолсульфонамід (4,1 г, 23 ммоль), 1,3-дибромпропану (6,83 г, 34 ммоль) і карбонату калію (3,17 г, 23 ммоль) в ацетонітрилі (35 мл) нагрівали при 55°C протягом ночі. Суміш залишали охолоджуватися до температури навколишнього середовища і фільтрували. Фільтрат упарювали з отриманням залишку, який розподіляли між DCM і 0,1 M NaOH (водн.). Органічний шар сушили (MgSO₄) і випаровували розчинник. Проводили очищення по методу колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи циклогексаном, потім діетиловим ефіром, а потім перекристалізовували з ізопропанолу.

Вихід: 483 мг (7%).

PX/MC (Спосіб 2): Rt 3,01 хв., іона молекули не спостерігали.

Проміжний продукт 25



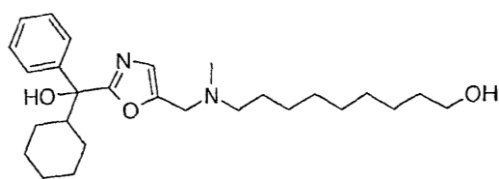
Бромід (9-гідроксиноніл)метиламонію

До розчину 9-бром-1-нонанолу (10,2 г, 45,7 ммоль) в IMS (50 мл) при 0°C додавали розчин метиламіну (57 мл, 8M в EtOH, 456 ммоль). Через 30 хвилин при 0°C реакційну суміш залишали нагріватися до к.т. і перемішували протягом 26 год. Розчинник випаровували з отриманням білої твердої речовини, яку розтирали з діетиловим ефіром з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

Вихід: 9,97 г, 86%.

PX/MC (Спосіб 3): Rt 1,51 хв., m/z 174 [MH⁺].

Проміжний продукт 26



9-[[2-

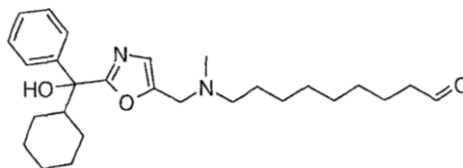
(Циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]метиламіно}нонан-1-ол

До розчину броміду (9-гідроксиноніл)метиламонію (686 мг, 2,86 ммоль) і N, N-діізопропілетиламіну (1,0 мл, 5,7 ммоль) в безводному DCM додавали (5-бромметилоксазол-2-іл)циклогексилфенілметанол (1,0 г, 2,86 ммоль). Після перемішування суміші при к.т. протягом 4 год. додавали нас. NaHCO₃ (водн.). Фази розділяли і екстрагували водний шар DCM. Об'єднані органічні шари сушили (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували досуха з отриманням жовтого масла. Проводили очищення по методу колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент градієнт 5-10% MeOH/DCM, і отримували вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

Вихід: 0,80 г, 63%.

PX/MC (Спосіб 2): Rt 2,42 хв., m/z 443 [MH⁺].

Проміжний продукт 27



9-[[2-

(Циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]метиламіно}нонаналь

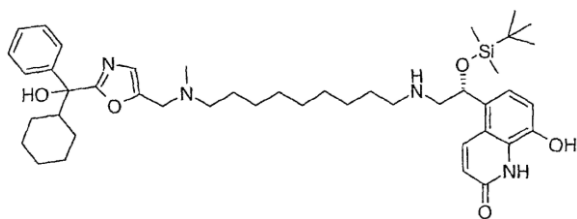
До розчину оксалілхлориду (94 мкл) в безводному DCM (3 мл) при -78°C в атмосфері азоту по краплях додавали розчин DMSO (0,17 мл, 2,3 ммоль) в безводному DCM (3 мл). Потім додавали розчин

9-[[2-(циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]метиламіно}нонан-1-олу (0,49 г, 1,1 ммоль) в безводному DCM (5 мл), і перемішували реакційну суміш при -78°C протягом 15 хв. Додавали триетиламін (0,62 мл, 4,4 ммоль), і залишали реакційну суміш нагріватися до к.т. Через 1 год. додавали нас. NaHCO₃ (водн.), розділяли фази, і екстрагували водний шар DCM. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували досуха з отриманням жовтого/коричневого в'язкого масла. Неочищений продукт повторно переносили в ті ж самі реакційні умови для додаткового перетворення вихідного матеріалу з отриманням жовтого в'язкого масла і твердих речовин. Тверді речовини розтирали з діетиловим ефіром і концентрували надосадову рідину досуха з отриманням твердої піни, яку використали без додаткового очищення.

Вихід: 0,59 м.

PX/MC (Спосіб 2): Rt 2,74 хв., m/z 441 [MH⁺].

Проміжний продукт 28



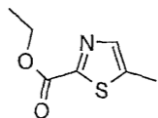
5-[(R)-1-(Бутилдиметилсиланілокси)-2-(9-[[2-(циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]метиламіно}ноніламіно)етил]-8-гідрокси-1Н-хінолін-2-он

Суміш 9-[[2-(циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]метиламіно}ноналяю (0,49 г, 1,1 ммоль), 5-[(R)-2-аміно-1-(трет-бутилдиметилсиланілокси)етил]-8-гідрокси-1Н-хінолін-2-ону (0,37 г, 1,1 ммоль) і триацетоксиборгідриду натрію (0,33 г, 1,6 ммоль) в безводному DCE (10 мл) перемішували в атмосфері азоту при к.т. протягом 19 год. Розчинники випаровували у вакуумі і очищали залишок по методу колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент суміш DCM/MeOH/оцтова кислота/вода (120/15/3/2), з отриманням продукту у вигляді дещо коричнюватої смоли. Залишок поглинали MeOH, пропускали через картридж SCX-2 і вивільняли з використанням 2М розчину аміаку в MeOH. Шляхом випаровування розчинника у вакуумі отримували вказану в заголовку сполуку у вигляді суміші діастереоізомерів у вигляді жовто-зеленої смоли.

Вихід: 78 мг, 9%.

PX/MC (Спосіб 2): Rt 2,64 хв., m/z 760 [MH⁺].

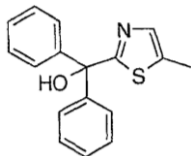
Проміжний продукт 29



Складний етиловий ефір 5-метилтіазол-2-карбонової кислоти

Отримували відповідно до Helv. Chim. Acta., 1946 (29), 1957.

Проміжний продукт 30



(5-Метилтіазол-2-іл)дифенілметанол

У крижаний розчин проміжного продукту 29 (0,24 г, 1,402 ммоль) в безводному THF (7 мл) в атмосфері азоту по краплях додавали 3М розчин фенілмагнійброміду в діетиловому ефірі (0,934 мл, 2,80 ммоль). Відразу після завершення додання реакційну суміш залишали нагріватися до к.т. і перемішували протягом 20 хв. Після цього розчин виливали в 1М HCl і двічі екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднані органічні шари промивали нас. гідрокарбонатом натрію (водн.), водою і сольовим

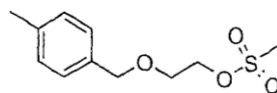
розчином, сушили (MgSO₄) і упарювали. Залишок піддавали колонковій хроматографії (SiO₂, 40 г), елюючи 10% EtOAc в ізогексані, з отриманням необхідної речовини.

Вихід=0,27 г (67%).

PX/MC (Спосіб 6): Rt 3,20 хв., m/z 282 [MH⁺].

¹H-ЯМР, 400 МГц, DMSO-d₆: 7,4 (1H, м), 7,3 (4H, м), 7,3-7,2 (6H, м), 7,1 (1H, с) і 2,4 (3H, д).

Проміжний продукт 31

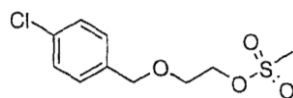


Складний 2-(4-метилбензилокси)етиловий ефір метансульфонової кислоти

Отримували аналогічно методиці, описаній в J. Am. Chem. Soc. 2002, 124(28), 8206.

PX/MC (Спосіб 4): Rt 2,44 хв., іона молекули не спостерігали.

Проміжний продукт 32

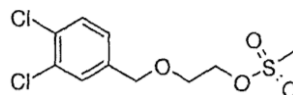


Складний 2-(4-хлорбензилокси)етиловий ефір метансульфонової кислоти

Отримували аналогічно проміжному продукту 31.

PX/MC (Спосіб 2): Rt 3,34 хв., іона молекули не спостерігали.

Проміжний продукт 33

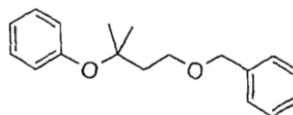


Складний 2-(4-хлорбензилокси)етиловий ефір метансульфонової кислоти

Отримували аналогічно проміжному продукту 31.

PX/MC (Спосіб 4): Rt 3,59 хв., іона молекули не спостерігали.

Проміжний продукт 34



1-Бензилокси-3-метил-3-феноксипентан

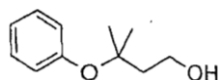
До розчину (3-метилбут-3-енілоксиметил)бензолу (4,22 г, 23,9 ммоль) і фенолу (2,25 г, 23,9 ммоль) в 20 мл безводного DCM в атмосфері азоту додавали BF₃·Et₂O (0,582 мл, 4,78 ммоль). Розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі, додавали H₂O і розділяли фази. Водну фазу екстрагували DCM (×2), органічний шар сушили (MgSO₄), і видаляли розчинник з отриманням масла. Неочищений продукт очищали по методу колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи

градієнтом від циклогексану до 5% діетилового ефіру в циклогексані.

Вихід: 0,9 г (14%).

РХ/МС (Спосіб 4): Rt 4,47 хв., іона молекули не спостерігали.

Проміжний продукт 35



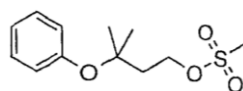
3-Метил-3-феноксипентан-1-ол

В інертній атмосфері в колбу додавали гідроксид паладію (II) на вугіллі (20 мас.%) (150 мг), а потім охолоджений IMS (5 мл) і (3-бензил окси-1,1-диметилпропокси)бензол (0,73 г, 2,7 ммоль). Колбу продували воднем ($\times 3$), і перемішували суміш при температурі навколишнього середовища протягом ночі з підключеним балоном водню. Суміш фільтрували через целіт в інертній атмосфері, і упарювали фільтрат з отриманням неочищеного продукту, який очищали по методу колонкової хроматографії, використовувачи як елюент градієнт від циклогексану до 50% діетилового ефіру в циклогексані.

Вихід: 71 мг, 14%.

РХ/МС (Спосіб 4): Rt 2,87 хв., іона молекули не спостерігали.

Проміжний продукт 36



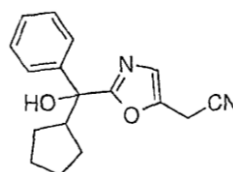
Складний 3-метил-3-феноксипентановий ефір метансульфонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку отримували відповідно до методики, описаної для отримання проміжного продукту 17.

Вихід: 37 мг, 37%.

РХ/МС (Спосіб 2): Rt 3,45 хв., іона молекули не спостерігали.

Проміжний продукт 37



[2-(Циклопентилгідроксифенілметил)оксазол-5-іл]ацетонітрил (IX): $R^a = \text{Ph}$, $R^b = \text{циклопентил}$

Отримували відповідно до способу, що використовується для отримання проміжного продукту 12.

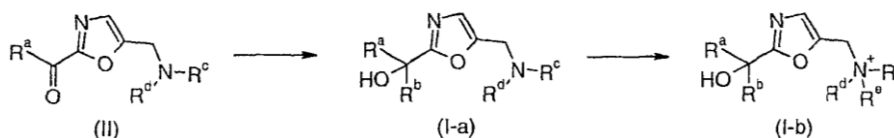
Вихід: 0,75 г (57%).

РХ/МС (Спосіб 4): Rt 3,47 хв., m/z 265 [$\text{MH}^+ - \text{H}_2\text{O}$].

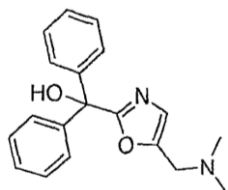
Приклади

Наступні сполуки отримували з використанням шляху синтезу, представленого на схемі 5.

Схема 5



Приклад 1



(5-Диметиламінометил-2-феніл)-2-феніл-2-метил-2-циклопентилетан-1-ол (I-a): $R^a, R^b = \text{Ph}$, $R^c, R^d = \text{CH}_3$

До холодного (0°C) розчину (5-диметиламінометил-2-феніл)-2-феніл-2-метил-2-циклопентилетан-1-олу (проміжний продукт 4) (0,15 г, 0,65 ммоль) в безводному THF (1,5 мл) по краплях додавали фенілмагнійбромід (0,75 мл 1М розчину в THF, 0,75 ммоль). Суміш перемішували холодно протягом 1,5 год., а потім по краплях додатково додавали фенілмагнійбромід (0,4 мл 1М розчину в THF, 0,4 ммоль). Суміш перемішували при 0°C протягом 0,5 год., а потім обробляли надлишком нас. розчину

хлориду амонію (водн.). Суміш екстрагували DCM ($\times 2$), об'єднану органічну фазу промивали сольовим розчином, сушили (Na_2SO_4) і видаляли розчинник з отриманням неочищеного продукту. Проводили очищення по методу ВЕРХ, елюючи протягом 18,5 хв. 5-70% ацетонітрилом/вода, що містить 0,1% TFA.

Вихід: 0,19 г (69%, у вигляді TFA-солі)

РХ/МС (Спосіб 1): Rt 5,56 хв., m/z 309 [MH^+].

РХ/МС (Спосіб 3): Rt 1,72 хв., m/z 309 [MH^+].

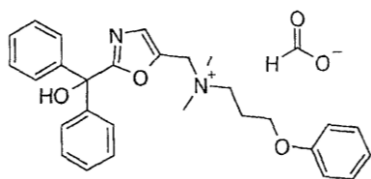
^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2,74 (с, 6H), 4,48 (с, 2H), 7,25-7,37 (м, 10H), 7,40 (с, 1H), 10,23 (ушир.с, 1H).

Зразок цієї речовини перетворювали у вільну основу, пропускаючи через картридж SCX-2 і елюючи MeOH ($\times 3$), а потім 2М аміаком/MeOH ($\times 3$), з отриманням бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини.

РХ/МС (Спосіб 1): Rt 5,68 хв., m/z 309 [MH^+].

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2,12 (с, 6H), 3,47 (с, 2H), 6,98 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 7,22-7,34 (м, 10H).

Приклад 2



Форміат [2-(гідроксидифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметил(3-феноксипропіл)амонію (I-b): $R^a=R^b=Ph$, R^c , $R^d=CH_3$, $R^e=3$ -феноксипропіл

Розчин (5-диметиламінометилноксазол-2-іл)дифенілметанолу (приклад 1) (24 мг, 0,078 ммоль) в ацетонітрилі (0,3 мл) і хлороформу (0,5 мл) обробляли 3-феноксипропілбромідом (37 мкл, 0,23 ммоль), і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом ночі, а потім при

50°C протягом 42 год. Леткі речовини випаровували, і очищали неочищений продукт по методу препаративної ВЕРХ, елюючи протягом 30 хв. 25-75% ацетонітрилом/вода, що містить 0,1% мурашиної кислоти, з отриманням продукту у вигляді безбарвної смоли.

Вихід: 24 мг, 63%.

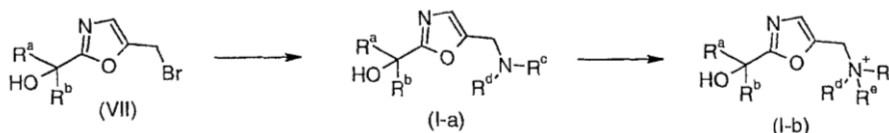
PX/MC (Спосіб 1): Rt 7,56 хв., m/z 443 $[MH^+]$.

1H -ЯМР (MeOD): δ 2,29 (м, 2H), 3,11 (с, 6H), 3,45 (м, 2H), 3,98 (т, 2H), 4,79 (с, 2H), 6,85-6,90 (м, 2H), 6,93-6,98 (м, 1H), 7,24-7,38 (м, 12H), 7,56 (с, 1H), 8,51 (ушир.с, 1H).

Наступні сполуки отримували аналогічним чином з використанням шляху синтезу, представленого на схемі 2:

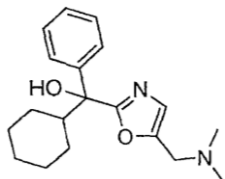
Приклад	Назва	Структура	1H -ЯМР	PX/MC
3	(5-метиламінометилноксазол-2-іл)дифенілметанол (I-a): R^a , $R^b=Ph$, $R^c=H$, $R^d=CH_3$		(CDCl ₃): 2,31 (с, 3H), 3,06 (ушир.с, 2H), 3,68 (д, 2H), 6,81 (с, 1H), 7,25-7,36 (м, 10H).	(Спосіб 3): Rt 1,44 хв., m/z 217 $[MH^+]$

Схема 6



Наступні сполуки отримували з використанням шляху синтезу, представленого на схемі 6.

Приклад 4



Циклогексил(5-диметиламінометилноксазол-2-іл)фенілметанол (I-a): $R^a=Ph$, R^b =циклогексил, R^c , $R^d=CH_3$

Розчин (5-бромметилноксазол-2-іл)циклогексилфенілметанолу (проміжний продукт 9) (3,2 г, 9,2 ммоль) в 40 мл THF обробляли 2М розчином диметиламіну в THF (40 мл, 80 ммоль). Після перемішування протягом декількох хвилин утворювалася суспензія. Реакційну суміш витримували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім тверду речовину відфільтровувати і відкидали. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, і розподіляли залишок між DCM і нас. розчином

гідрокарбонату натрію. Органічний шар сушили (Na_2SO_4) і упарювали з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

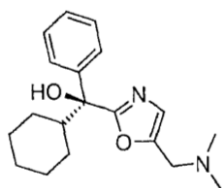
Вихід: 2,74 г (95%).

PX/MC (Спосіб 1): Rt 6,57 хв., m/z 315 $[MH^+]$.

1H -ЯМР (DMCO- d_6): δ 0,92-1,29 (м, 6H), 1,42-1,74 (м, 4H), 2,10 (с, 6H), 2,22 (м, 1H), 3,45 (с, 2H), 5,90 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 7,18-7,22 (м, 1H), 7,27-7,34 (м, 2H), 7,40-7,46 (м, 2H).

Два енантіомери циклогексил(5-диметиламінометилноксазол-2-іл)фенілметанолу (Приклад 4) (2,74 г) розділяли по методу хиральної препаративної ВЕРХ з використанням 250×20 мм колонки Chiralpak® IA з імобілізованим на 5 мкм силікагелі трис(3,5-диметилфенілкарбаматом) амілази. Колонку елюювали з швидкістю 15 мл/хв. 5% етанолом в гептані, забуференому 0,1% діетиламіном. Першим елюювали енантіомер (Rt 8,5 хв.) (S)-циклогексил(5-диметиламінометилноксазол-2-іл)фенілметанол (I-a): $R^a=Ph$, R^b =циклогексил, R^c , $R^d=CH_3$ (Приклад 5) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 5



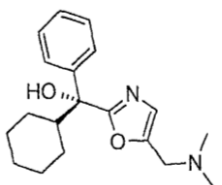
Вихід: 0,73 г (27%)

PX/MC (Спосіб 1): Rt 6,50 хв., m/z 315 [MH⁺].

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 1,12-1,39 (м, 7H), 1,62-1,76 (м, 3H), 2,25 (с, 6H), 2,29-2,32 (м, 1H), 3,54 (дд_{AB}, 2H), 3,70 (ушир.с, 1H), 6,84 (с, 1H), 7,24 (т, 1H), 7,33 (т, 2H), 7,64 (д, 2H).

Другим елюювали (Rt 10,3 хв.) енантіомер (R)-циклогексил(5-диметиламінометилтоксазол-2-іл)фенілметанол (I-a): R^a=Ph, R^b=циклогексил, R^c, R^d=CH₃ (Приклад 6) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 6

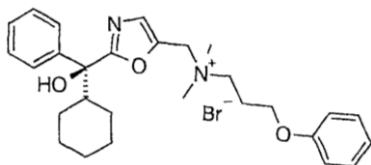


Вихід: 1,04 г (38%)

PX/MC (Спосіб 1): Rt 6,48 хв., m/z 315 [MH⁺].

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 1,10-1,39 (м, 7H), 1,62-1,76 (м, 3H), 2,25 (с, 6H), 2,29-2,35 (м, 1H), 3,54 (дд_{AB}, 2H), 3,70 (ушир.с, 1H), 6,84 (с, 1H), 7,24 (т, 1H), 7,33 (т, 2H), 7,64 (д, 2H).

Приклад 7



Бромід

[2-((S)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметил(3-феноксипропіл)амонію (I-b): R^a=Ph, R^b=циклогексил, R^c, R^d=CH₃, R^e=3-феноксипропіл

Розчин

(S)-циклогексил(5-диметиламінометилтоксазол-2-іл)фенілметанолу (Приклад 5) (0,060 г, 0,19 ммоль) і 3-феноксипропілброміду (0,215 г, 1 ммоль) в ацетонітрилі (1,33 мл) і хлороформі (2 мл) залишали відстоюватися при к.т. протягом 5 діб. Видаляли розчинник з отриманням неочищеного продукту. Проводили очищення по методу колонкової хроматографії, послідовно елюючи DCM і 2,5%, 5%, 10% і 20% метанолом в DCM.

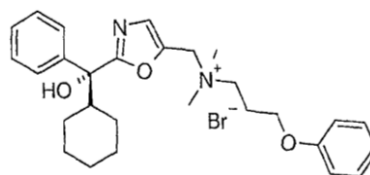
Вихід: 50 мг (43%).

PX/MC (Спосіб 1): Rt 8,32 хв., m/z 449 [M⁺].

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 1,06-1,17 (м, 3H), 1,23-1,36 (м, 4H), 1,52-1,85 (м, 3H), 2,28-2,35 (м, 3H), 3,32 (с, 3H), 3,33 (с, 3H), 3,63 (дд, 2H), 4,04 (т, 2H), 5,23

(дд_{AB}, 2H), 6,85 (д, 2H), 6,98 (т, 1H), 7,20 (т, 1H), 7,26-7,30 (м, 4H), 7,55-7,58 (м, 3H).

Приклад 8



Бромід

[2-((R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметил(3-феноксипропіл)амонію (I-b): R^a=Ph, R^b=циклогексил, R^c, R^d=CH₃, R^e=3-феноксипропіл

Розчин

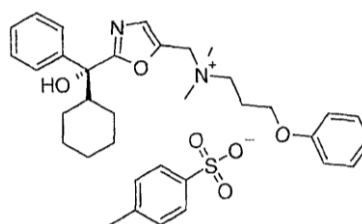
(R)-циклогексил(5-диметиламінометилтоксазол-2-іл)фенілметанолу (Приклад 6) (98 мг, 0,31 ммоль) і 3-феноксипропілброміду (740 мг, 3,44 ммоль) в хлороформі (1,5 мл) і ацетонітрилі (1,5 мл) нагрівали при 50°C протягом 22 год. Реакційну суміш концентрували досуха з отриманням безбарвного в'язкого масла, яке розтирали з діетиловим ефіром з отриманням білої смоли. Смолу очищали по методу колонкової хроматографії, елюючи 2,5-25% MeOH/DCM, з отриманням продукту у вигляді каламутного в'язкого масла. Сушили у вакуумі при 45°C протягом 1-2 діб з отриманням білої твердої речовини.

Вихід: 142 мг (86%).

PX/MC (Спосіб 1): Rt 8,41 хв., m/z 449 [MH⁺].

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 1,06-1,16 (м, 3H), 1,21-1,37 (м, 4H), 1,59-1,74 (м, 3H), 2,32 (м, 3H), 3,32 (с, 3H), 3,33 (с, 3H), 3,61 (дд, 2H), 4,03 (т, 2H), 4,14 (ушир.с, 1H), 5,20 (дд_{AB}, 2H), 6,85 (д, 2H), 6,98 (т, 1H), 7,19 (т, 1H), 7,26-7,30 (м, 4H), 7,55-7,58 (м, 3H).

Приклад 9



Тозилат

[2-((R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-3-ілметил]диметил(3-феноксипропіл)амонію (I-b): R^a=Ph, R^b=циклогексил, R^c, R^d=CH₃, R^e=3-феноксипропіл

Отримували відповідно до способу, що використовується в прикладі 8, але із застосуванням 3-феноксипропілтозилату замість 3-феноксипропілброміду.

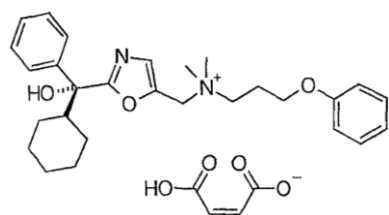
Вихід: 80%.

PX/MC (Спосіб 5): Rt 7,72 хв., m/z 449 [MH⁺].

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ 0,96-1,25 (м, 6H), 1,54-1,71 (м, 4H), 2,18-2,27 (м, 3H), 2,28 (с, 3H), 3,03 (с, 3H), 3,04 (с, 3H), 3,33-3,39 (м, 2H), 3,99 (т, 2H), 4,76 (с, 2H), 6,10 (с, 1H), 6,92 (д, 2H), 6,96 (т, 1H), 7,11

(д, 2H), 7,22 (т, 1H), 7,31 (дт, 4H), 7,45-7,49 (м, 4H), 7,54 (с, 1H).

Приклад 10



(Z)-3-карбоксиакрилат [2-((R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметил(3-феноксипропіл)амонію (I-b): $R^a=Ph$, $R^b=$ циклогексил, R^c , $R^d=CH_3$, $R^e=3$ -феноксипропіл

Суміш оксиду срібла(I) (59 мг, 0,25 ммоль) і броміду (R)[2-(циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметил(3-феноксипропіл)амонію (Приклад 8) (265 мг, 0,500 ммоль) у воді (10 мл) перемішували при к.т. протягом 5 год. До реакційної суміші додавали maleїнову кислоту- (58 мг, 0,50 ммоль), а потім MeOH (10 мл). Суспензію енергійно перемішували при к.т. протягом 1 год., потім фільтрували через целіт і ліофілізували з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

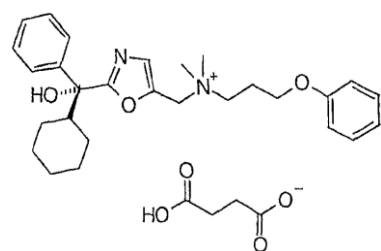
Вихід: 97%.

PX/MC (Спосіб 5): Rt 7,92 хв., m/z 449 $[M^+]$.

1H -ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,05-1,42 (м, 7H), 1,59-1,72 (м, 3H), 2,23-2,33 (м, 3H), 3,13 (с, 6H), 3,53 (м, 2H), 4,00 (м, 2H), 4,89 (дд_{AB}, 2H), 6,20 (с, 2H), 6,83 (д, 2H), 6,96 (т, 1H), 7,19 (т, 1H), 7,25-7,30 (м, 4H), 7,47 (с, 1H), 7,55 (д, 2H).

Приклад 11

Отримували відповідно до способу, що використовується в прикладі 10, але із застосуванням янтарної кислоти замість maleїнової кислоти:



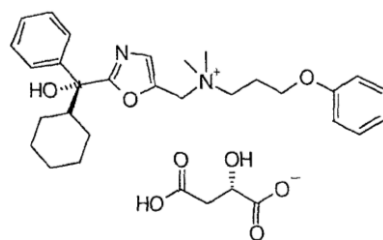
3-Карбоксипропіонат [2-((R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметил(3-феноксипропіл)амонію (I-b): $R^a=Ph$, $R^b=$ циклогексил, R^c , $R^d=CH_3$, $R^e=3$ -феноксипропіл

Вихід: 97%

PX/MC (Спосіб 5): Rt 7,90 хв., m/z 449 $[M^+]$.

1H -ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,03-1,35 (м, 6H), 1,42-1,45 (м, 1H), 1,59-1,73 (м, 3H), 2,22-2,33 (м, 3H), 2,46 (с, 4H), 3,14 (с, 6H), 3,52 (м, 2H), 4,00 (м, 2H), 4,93 (дд_{AB}, 2H), 6,84 (д, 2H), 6,97 (т, 1H), 7,19 (т, 1H), 7,26-7,30 (м, 4H), 7,48 (с, 1H), 7,55 (д, 2H).

Приклад 12



Отримували відповідно до способу, що використовується в прикладі 10, але із застосуванням (S)-яблучної кислоти замість maleїнової кислоти.

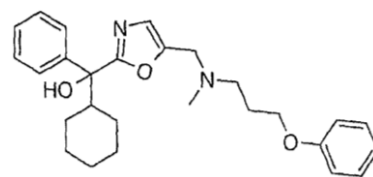
(S)-3-Карбокси-2-гідроксипропіонат [2-((R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметил(3-феноксипропіл)амонію (I-b): $R^a=Ph$, $R^b=$ циклогексил, R^c , $R^d=CH_3$, $R^e=3$ -феноксипропіл

Вихід: 89%

PX/MC (Спосіб 5): Rt 7,90 хв, m/z 449 $[M^+]$.

1H -ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,02-1,34 (м, 6H), 1,38-1,47 (м, 1H), 1,58-1,72 (м, 3H), 2,17-2,35 (м, 3H), 2,60-2,71 (м, 2H), 3,09 (ушир.с, 6H), 3,44 (ушир.с, 2H), 3,98-4,10 (м, 3H), 4,85 (ушир.с, 2H), 6,84 (д, 2H), 6,96 (т, 1H), 7,18 (т, 1H), 7,25-7,29 (м, 4H), 7,47 (с, 1H), 7,54 (д, 2H).

Приклад 13



Циклогексил(5-{[метил(3-феноксипропіл)аміно]метил}оксазол-2-іла)фенілметанол (I-a): $R^a=Ph$, $R^b=$ циклогексил, $R^c=CH_3$, $R^d=3$ -феноксипропіл

Суміш

(5-бромметилоксазол-2-іл)циклогексилфенілметанолу (проміжний продукт 9) (102 мг, 0,286 ммоль), N-метил-3-феноксипропіламіну (57 мг, 0,34 ммоль) і діізопропілетиламіну (65 мкл, 0,37 ммоль) в THF (2 мл) перемішували при к.т. протягом 1,75 год. Реакційну суміш обробляли нас. розчином гідрокарбонату натрію (водн.), і розділяли органічну фазу. Водний шар екстрагували DCM. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили (Na_2SO_4), фільтрували і концентрували досуха з отриманням блідо-коричневого масла. Проводили очищення по методу колонкової хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент градієнт 25-30% етилацетата/DCM, і отримували вказану в заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла.

Вихід: 60%.

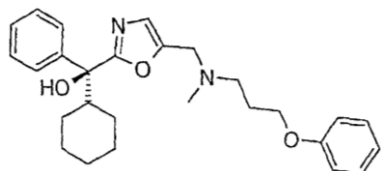
PX/MC (Спосіб 1): Rt 8,61 хв., m/z 435 $[M^+]$.

1H -ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,09-1,39 (м, 7H), 1,61-1,74 (м, 3H), 1,96 (р, 2H), 2,27-2,33 (м, 4H), 2,53 (т, 2H), 3,67 (с, 3H), 3,99 (т, 2H), 6,83 (с, 1H), 6,89 (д, 2H), 6,94 (т, 1H), 7,20-7,33 (м, 5H), 7,63 (д, 2H).

Приклад 14

Два енантіомери циклогексил(5-{[метил(3-феноксипропіл)аміно]метил}оксазол-2-

іл)фенілметанолу (Приклад 13) розділяли аналогічно прикладу 4, елюючи 10% EtOH/гептаном + 0,1% діетиламіну. Першим елювали (Rt=8,3 хв.) енантіомер (S)-циклогексил(5-{[метил(3-феноксипропіл)аміно]метил}оксазол-2-іл)фенілметанол (I-a): $R^a=Ph$, $R^b=$ циклогексил, $R^c=CH_3$, $R^d=3$ -феноксипропіл.

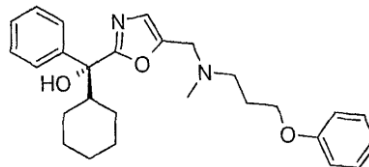


PX/MC (Спосіб 1): Rt 8,44 хв., m/z 435 $[MH^+]$.

1H -ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,09-1,39 (м, 7H), 1,61-1,74 (м, 3H), 1,96 (р, 2H), 2,27-2,33 (м, 4H), 2,53 (т, 2H), 3,67 (с, 3H), 3,99 (т, 2H), 6,83 (с, 1H), 6,89 (д, 2H), 6,94 (т, 1H), 7,20-7,33 (м, 5H), 7,63 (д, 2H).

Приклад 15

Другим (Rt 10,9 хв.) елювали енантіомер (R)-циклогексил(5-{[метил(3-феноксипропіл)аміно]метил}оксазол-2-іл)фенілметанол (I-a): $R^a=Ph$, $R^b=$ циклогексил, $R^c=CH_3$, $R^d=3$ -феноксипропіл.

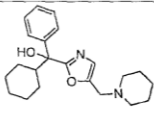
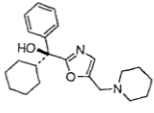
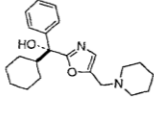
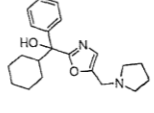
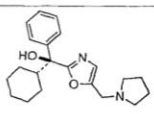
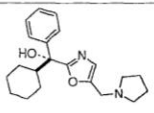
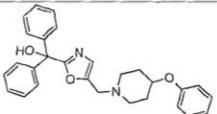
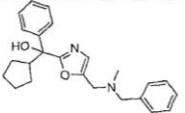


PX/MC (Спосіб 1): Rt 8,51 хв., m/z 435 $[MH^+]$.

1H -ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,09-1,39 (м, 7H), 1,61-1,74 (м, 3H), 1,96 (р, 2H), 2,27-2,33 (м, 4H), 2,53 (т, 2H), 3,67 (с, 3H), 3,99 (т, 2H), 6,83 (с, 1H), 6,89 (д, 2H), 6,94 (т, 1H), 7,20-7,33 (м, 5H), 7,63 (д, 2H).

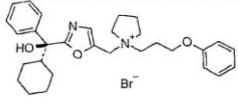
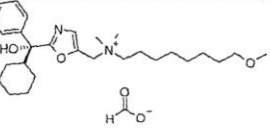
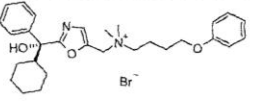
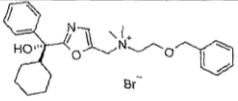
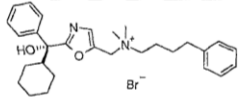
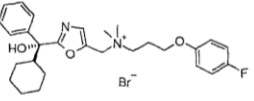
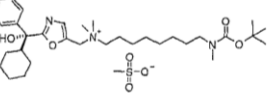
Наступні сполуки прикладів отримували аналогічним чином з використанням шляху синтезу, представленого на схемі 3

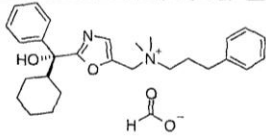
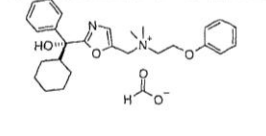
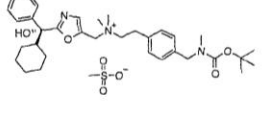
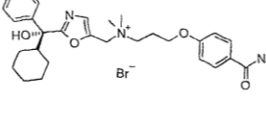
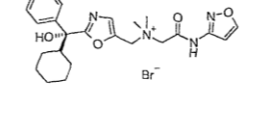
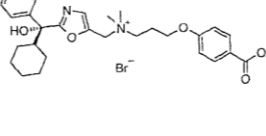
Приклад	Назва	Структура	1H -ЯМР	PX/MC
16	циклогексил(5-метиламінометил)оксазол-2-іл)фенілметанол (I-a): $R^a=Ph$, $R^b=$ циклогексил, $R^c=CH_3$, $R^d=H$		($CDCl_3$): δ 1,42 (м, 7H), 1,57-1,81 (м, 3H), 2,31 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 8,30 (д, 2H), 6,85 (с, 1H), 7,21-7,27 (м, 1H), 7,31-7,37 (м, 2H), 7,60-7,66 (м, 2H).	(Спосіб 3): Rt 2,13 і 2,20 хв., m/z 301 $[MH^+]$
17	циклопентил(5-диметиламінометил)оксазол-2-іл)фенілметанол (I-a): $R^a=Ph$, $R^b=$ циклопентил, $R^c=R^d=CH_3$		($CDCl_3$): δ 1,14-1,76 (9H, м), 2,25 (6H, с), 2,95-3,07 (1H, м), 3,46-3,60 (2H, 2хд), 3,72 (1H, ушир.с), 6,84 (1H, с), 7,19-7,28 (1H, м), 7,28-7,36 (2H, м), 7,59-7,65 (2H, м).	(Спосіб 2): Rt 2,1 хв., m/z 301 $[MH^+]$
18	циклопентил(5-диметиламінометил)оксазол-2-іл)фенілметанол - елюований першим енантіомер (I-a): $R^a=Ph$, $R^b=$ циклопентил, $R^c=R^d=CH_3$		($CDCl_3$): δ 1,14-1,76 (9H, м), 2,25 (6H, с), 2,95-3,07 (1H, м), 3,46-3,60 (2H, 2(д), 3,72 (1H, ушир.с), 6,84 (1H, с), 7,19-7,28 (1H, м), 7,28-7,36 (2H, м), 7,59-7,65 (2H, м).	(Спосіб 2): Rt 2,1 хв., m/z 301 $[MH^+]$
19	циклопентил(5-диметиламінометил)оксазол-2-іл)фенілметанол - елюований другим енантіомер (I-a): $R^a=Ph$, $R^b=$ циклопентил, $R^c=R^d=CH_3$		($CDCl_3$): δ 1,14-1,76 (9H, м), 2,25 (6H, с), 2,95-3,07 (1H, м), 3,46-3,60 (2H, 2(д), 3,72 (1H, ушир.с), 6,84 (1H, с), 7,19-7,28 (1H, м), 7,28-7,36 (2H, м), 7,59-7,65 (2H, м).	(Спосіб 2): Rt 2,1 хв., m/z 301 $[MH^+]$

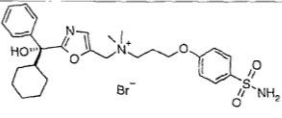
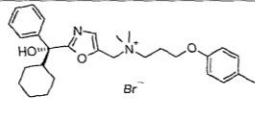
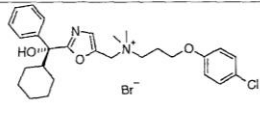
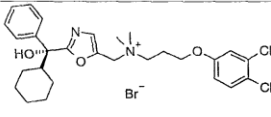
20	циклогексилфеніл(5-піперидин-1-ілметилоксазол-2-іл)метанол (I-a); R ^a =Ph, R ^b =циклогексил, R ^c =R ^d =піперидиніл		(CDCl ₃): δ 1,04-1,50 (10H, м), 1,50-1,85 (6H, м), 2,23-2,51 (5H, м), 3,61(2H, c), 3,67 (1H, c), 6,82 (1H, c), 7,19-7,28 (1H, м), 7,28-7,37 (2H, м), 7,60-7,67 (2H, м).	(Спосіб 2): Rt 2,21 і 2,35 хв., m/z 355 [MH ⁺]
21	циклогексилфеніл(5-піперидин-1-ілметилоксазол-2-іл)метанол - елюйований першим енантіомер (I-a): R ^a =Ph, R ^b =циклогексил, R ^c =R ^d =піперидиніл		(CDCl ₃): δ 1,04-1,50 (10H, м), 1,50-1,85 (6H, м), 2,23-2,51 (5H, м), 3,54-3,70 (3H, 2(c), 6,82 (1H, c), 7,19-7,28 (1H, м), 7,28-7,37 (2H, м), 7,60-7,67 (2H, м).	(Спосіб 2): Rt 2,21 і 2,35 хв., m/z 355 [MH ⁺]
22	циклогексилфеніл(5-піперидин-1-ілметилоксазол-2-іл)метанол - елюйований другим енантіомер (I-a): R ^a =Ph, R ^b =циклогексил, R ^c =R ^d =піперидиніл		(CDCl ₃): δ 1,04-1,50 (10H, м), 1,50-1,85 (6H, м), 2,23-2,51 (5H, м), 3,54-3,70 (3H, 2(c), 6,82 (1H, c), 7,19-7,28 (1H, м), 7,28-7,37 (2H, м), 7,60-7,67 (2H, м).	(Спосіб 2): Rt 2,21 і 2,35 хв., m/z 355 [MH ⁺]
23	циклогексилфеніл(5-піролідин-1-ілметилоксазол-2-іл)метанол (I-a); R ^a =Ph, R ^b =циклогексил, R ^c =R ^d =піролідиніл		(CDCl ₃): δ 1,04-1,44 (8H, м), 1,50-1,86 (6H, м), 2,23-2,37 (1H, м), 2,50-2,64 (4H, м), 3,65 (1H, c), 3,72 (2H, c), 6,85 (1H, c), 7,20-7,28 (1H, м), 7,28-7,36 (2H, м), 7,59-7,66 (2H, м).	(Спосіб 2): Rt 1,84 і 1,98 хв., m/z 341 [MH ⁺]
24	циклогексилфеніл(5-піролідин-1-ілметилоксазол-2-іл)метанол - елюйований першим енантіомер (I-a): R ^a =Ph, R ^b =циклогексил, R ^c =R ^d =піролідиніл		(CDCl ₃): δ 1,04-1,44 (8H, м), 1,50-1,86 (6H, м), 2,23-2,37 (1H, м), 2,50-2,64 (4H, м), 3,69 (2H, c), 3,91 (1H, ушпир.с), 6,85 (1H, c), 7,20-7,28 (1H, м), 7,28-7,36 (2H, м), 7,59-7,66 (2H, м).	(Спосіб 2): Rt 1,84 і 1,98 хв., m/z 341 [MH ⁺]
25	циклогексилфеніл(5-піролідин-1-ілметилоксазол-2-іл)метанол - елюйований другим енантіомер (I-a): R ^a =Ph, R ^b =циклогексил, R ^c =R ^d =піролідиніл		(CDCl ₃): δ 1,04-1,44 (8H, м), 1,50-1,86 (6H, м), 2,23-2,37 (1H, м), 2,50-2,64 (4H, м), 3,67-3,77 (3H, 2(c), 6,85 (1H, c), 7,20-7,28 (1H, м), 7,28-7,36 (2H, м), 7,59-7,66 (2H, м).	(Спосіб 2): Rt 1,84 і 1,98 хв., m/z 341 [MH ⁺]
26	[5-(4-феноксипіперидин-1-ілметил)оксазол-2-іл]дифенілметанол (I-a): R ^a =R ^b =Ph, R ^c =R ^d =4-феноксипіперидиніл		(CDCl ₃): δ 1,82 (м, 2H), 1,97 (м, 2H), 2,34 (м, 2H), 2,71 (м, 2H), 3,65 (с, 2H), 4,17-4,33 (м, 2H), 6,87 (д, 2H), 6,93 (т, 2H), 7,24-7,38 (м, 12H).	(Спосіб 1): Rt 7,89 хв., m/z 441 [MH ⁺]
27	{5-[(бензилметиламіно)метил]оксазол-2-іл}циклопентилфенілметанол (I-a): R ^a =Ph, R ^b =циклопентил, R ^c =CH ₃ , R ^d =бензил		(CDCl ₃): δ 1,36, (1H, м), 1,44-1,66 (7H, м), 2,24 (3H, c), 3,02 (1H, м), 3,49 (2H, c), 3,64 (2H, c), 3,69 (1H, c), 6,84 (1H, c), 7,24-7,35 (8H, м), 7,65 (2H, м).	(Спосіб 4): Rt 2,63 хв., m/z 377 [MH ⁺]

28	{5-[(бензилметиламіно)метил]оксазол-2-іл}циклопентилфенілметанол - елюйований другим енантіомер (1-a): $R^a=Ph$, $R^b=$ циклопентил, $R^c=CH_3$, $R^d=$ бензил		(ДМСО- d_6): δ 1,19, (1H, м), 1,37 (2H, м), 1,51 (3H, м), 1,63 (2H, м), 2,08 (3H, с), 2,94 (1H, м), 3,41 (2H, д, $J=2,7$ Гц), 3,58 (2H, с), 5,99 (1H, с), 7,02 (1H, с), 7,24, (4H, м), 7,31 (4H, м), 7,46 (2H, м).	(Спосіб 1): Rt 7,54 хв., m/z 377 [MH ⁺]
29	{5-[(бензилметиламіно)метил]оксазол-2-іл}циклопентилфенілметанол - елюйований першим енантіомер (1-a): $R^a=Ph$, $R^b=$ циклопентил, $R^c=CH_3$, $R^d=$ бензил		(ДМСО- d_6): δ 1,19, (1H, м), 1,38 (2H, м), 1,51 (3H, м), 1,63 (2H, м), 2,08 (с, 3H), 2,94 (1H, м), 3,41 (2H, д, $J=2,8$ Гц), 3,58 (2H, с), 5,99 (1H, с), 7,02 (1H, с), 7,23 (4H, м), 7,32 (4H, м), 7,46 (2H, м).	(Спосіб 1): Rt 7,29 хв., m/z 377 [MH ⁺]
30	[2-(1,1- дифенілетил)оксазол-5-ілметил]диметиламінін (1-j): $R^a=R^b=Ph$, $R^c=R^d=R^e=CH_3$		(CDCl ₃): δ 2,17 (с, 3H), 2,21 (с, 6H), 3,51 (с, 2H), 6,91 (с, 1H), 7,15 (м, 4H), 7,21-7,32 (м, 6H).	(Спосіб 1): Rt 6,57 хв., m/z 307 [MH ⁺]
31	бромід [2-((S)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметилфенетиламонію (1-b): $R^a=Ph$, $R^b=$ циклогексил, $R^c, R^d=CH_3$, $R^e=2$ -фенетил		(CDCl ₃): δ 1,01-1,38 (м, 7H), 1,65 (м, 3H), 2,30 (м, 2H), 3,13 (т, 2H), 3,32 (с, 3H), 3,33 (с, 3H), 3,66 (м, 2H), 5,21 (дд, 2H), 7,16-7,32 (м, 8H), 7,53 (м, 3H).	(Спосіб 1): Rt 8,05 хв., m/z 419 [M ⁺]
32	бромід [2-((R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметилфенетиламонію (1-b): $R^a=Ph$, $R^b=$ циклогексил, $R^c, R^d=CH_3$, $R^e=2$ -фенетил		(CDCl ₃): δ 1,02-1,38 (м, 8H), 1,66 (м, 3H), 2,30 (ушир.с, 1H), 3,12 (ушир.с, 2H), 3,32 (ушир.с, 6H), 3,67(ушир.с, 2H), 5,21 (ушир.дд, 2H), 7,16-7,32 (м, 8H), 7,53 (м, 3H).	(Спосіб 1): Rt 7,93 хв., m/z 419 [M ⁺]
33	бромід [2-((R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметил(4-метилпент-3-еніл)амонію (1-b): $R^a=Ph$, $R^b=$ циклогексил, $R^c, R^d=CH_3$, $R^e=4$ -метилпент-3-еніл		(MeOD): δ 1,04-1,40 (м, 6H), 1,52-1,81 (м, 10H), 2,41 (м, 1H), 2,49-2,59 (м, 2H), 3,06 (с, 3H), 3,07 (с, 3H), 3,17 (дт, 2H), 4,72 (с, 2H), 4,99 (м, 1H), 7,22-7,28 (м, 1H), 7,29-7,36 (м, 2H), 7,48-7,54 (м, 3H).	(Спосіб 1): Rt 8,12 хв., m/z 397 [M ⁺]
34	бромід [2-((R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]-[2-(2,3- дигідробензофуран-5-іл)етил]диметиламонію (1-b): $R^a=Ph$, $R^b=$ циклогексил, $R^c, R^d=CH_3$, $R^e=2$ -(2,3-дигідробензофуран-5-іл)етил		(CDCl ₃): δ 1,07-1,36 (м, 8H), 1,59-1,72 (м, 3H), 2,29 (м, 1H), 3,04 (т, 2H), 3,16 (т, 2H), 3,32 (с, 3H), 3,33 (с, 3H), 3,61 (м, 2H), 4,53 (т, 2H), 5,21 (дд _{AB} , 2H), 6,68 (д, 1H), 6,96 (д, 1H), 7,15-7,28 (м, 4H), 7,54 (м, 3H).	(Спосіб 1): Rt 8,14 хв., m/z 461 [M ⁺]

35	форміат [2-((R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметил(6-метилпіридин-2-ілметил)амонію (1-b): R ^a =Ph, R ^b =циклогексил, R ^c , R ^d =CH ₃ , R ^e =6-метилпіридин-2-ілметил		(MeOD): δ 1,05-1,24 (м, 3H), 1,28-1,40 (м, 3H), 1,68 (м, 4H), 2,42 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 3,06 (с, 3H), 3,07 (с, 3H), 4,48 (с, 2H), 7,25 (тт, 1H), 7,29-7,36 (м, 2H), 7,39 (лд, 2H) 7,50-7,56 (м, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,81 (т, 1H), 8,53 (ушир.с, 1H).	(Спосіб 1): Rt 7,57 хв., m/z 420 [M ⁺]
36	бромід [2-(циклопентилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметил(3-феноксипропіл)амонію (1-b): R ^a =Ph, R ^b =циклопентил, R ^c , R ^d =CH ₃ , R ^e =3-феноксипропіл		(CDCl ₃): δ 1,24-1,49 (4H, м), 1,51-1,69 (4H, м), 2,32 (2H, м), 3,00 (1H, м), 3,34 (6H, с), 3,64 (2H, м), 4,03 (2H, м), 5,22 (2H, м), 6,85 (2H, д), 6,88 (1H, т), 7,20 (1H, т), 7,25-7,32 (5H, м), 7,52-7,60 (3H, м).	(Спосіб 1): Rt 7,99 хв., m/z 436 [M ⁺]
37	бромід [2-(циклопентилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметил(3-феноксипропіл)амонію (1-b): R ^a =Ph, R ^b =циклопентил, R ^c , R ^d =CH ₃ , R ^e =3-феноксипропіл		(CDCl ₃): δ 1,20-1,80 (8H, м), 2,14 (2H, м), 3,00 (1H, м), 3,35 (6H, с), 3,64 (3H, м), 4,04 (2H, с), 5,21 (2H, м), 6,85 (2H, д), 6,98 (1H, т), 7,17-7,32 (5H, м), 7,50-7,62 (3H, м).	(Спосіб 1): Rt 7,96 хв., m/z 436 [M ⁺]
38	бромід 1-[2-(циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]-1-(3-феноксипропіл)піперидинію (1-b): R ^a =Ph, R ^b =циклогексил, R ^c , R ^d =піперидиніл, R ^e =3-феноксипропіл		(CDCl ₃): δ 1,01-1,38 (8H, м), 1,56-1,99 (8H, м), 2,35-2,38 (3H, м), 3,41-3,57 (4H, м), 3,65 (1H, с), 3,78-4,03 (4H, м), 5,19 (1H, д), 5,34 (1H, д), 6,81 (2H, м), 6,97 (1H, т), 7,17-7,31 (5H, м), 7,50-7,60 (3H, м).	(Спосіб 1): Rt 8,77 хв., m/z 489 [M ⁺]
39	бромід 1-[2-(циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]-1-(3-феноксипропіл)піперидинію (1-b): R ^a =Ph, R ^b =циклогексил, R ^c , R ^d =піперидиніл, R ^e =3-феноксипропіл		(CDCl ₃): δ 1,01-1,38 (8H, м), 1,56-1,99 (8H, м), 2,35-2,38 (3H, м), 3,41-3,57 (4H, м), 3,71-4,10 (5H, м), 5,19 (1H, д), 5,34 (1H, д), 6,81 (2H, м), 6,97 (1H, т), 7,17-7,31 (5H, м), 7,50-7,60 (3H, м).	(Спосіб 1): Rt 8,78 хв., m/z 489 [M ⁺]
40	бромід 1-[2-(циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]-1-(3-феноксипропіл)піролідинію (1-b): R ^a =Ph, R ^b =циклогексил, R ^c , R ^d =піролідиніл, R ^e =3-феноксипропіл		(CDCl ₃): δ 1,03-1,39 (8H, м), 1,53-1,80 (2H, м), 2,05-2,44 (7H, м), 3,48 (2H, м), 3,62 (2H, м), 3,80 (1H, с), 3,99-4,18 (4H, м), 5,16 (1H, д), 5,29 (1H, д), 6,84 (2H, м), 6,99 (1H, т), 7,19-7,34 (5H, м), 7,54-7,60 (3H, м).	(Спосіб 1): Rt 8,75 хв., m/z 475 [M ⁺]

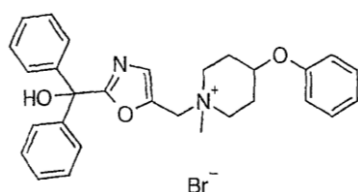
41	бромід 1-[2-(циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]-1-(3-феноксипропіл)піролідинію (I-b): $R^a=Ph$, R^b =циклогексил, R^c , R^d =піролідиніл, R^e =3-феноксипропіл		(CDCl ₃): δ 1.03-1.39 (8H, м), 1.53-1.80 (2H, м), 2.05-2.44 (7H, м), 3.48 (2H, м), 3.62 (2H, м), 3.80 (1H, с), 3.99-4.18 (4H, м), 5.16 (1H, д), 5.29 (1H, д), 6.84 (2H, м), 6.99 (1H, т), 7.19-7.34 (5H, м), 7.54-7.60 (3H, м).	(Спосіб 1): Rt 8,57 хв., m/z 475 [M ⁺]
42	форміат [2-((R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]-(8-метоксіоктил)диметиламонію (I-b): $R^a=Ph$, R^b =циклогексил, R^c , $R^d=CH_3$, R^e =8-метоксіоктил		(CDCl ₃): δ 0.99-1.42 (14H, м), 1.44-1.83 (8H, м), 2.29 (1H, м), 2.78-3.27 (8H, м), 3.28-3.46 (5H, м), 4.95 (2H, м), 7.16-7.34 (3H, м), 7.43 (1H, м), 7.55 (2H, д), 8.67 (1H, з).	(Спосіб 1): Rt 8,50 хв., m/z 457 [M ⁺]
43	бромід [2-((R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметил(4-феноксипропіл)амонію (I-b): $R^a=Ph$, R^b =циклогексил, R^c , $R^d=CH_3$, R^e =4-феноксипропіл		(CDCl ₃): δ 1.05-1.88 (12H, м), 1.96-2.08 (2H, м), 2.34 (1H, м), 3.31 (6H, 2(c), 3.44-3.59 (2H, м), 3.78 (1H, с), 4.01 (2H, т), 5.15 (1H, д), 5.32 (1H, д), 6.87 (2H, д), 6.97 (1H, т), 7.20-7.36 (5H, м), 7.52-7.60 (3H, м).	(Спосіб 1): Rt 8,85 хв., m/z 463 [M ⁺]
44	бромід (2-бензилоксіетил)-[2-((R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметиламонію (I-b): $R^a=Ph$, R^b =циклогексил, R^c , $R^d=CH_3$, R^e =2-бензилоксіетил		(CDCl ₃): δ 1.04-1.83 (10H, м), 2.31 (1H, м), 3.30 (6H, с), 3.72 (1H, с), 3.82-4.00 (4H, м), 4.56 (2H, с), 4.98-5.26 (2H, м), 7.20-7.41 (8H, м), 7.44 (1H, с), 7.56 (2H, д).	(Спосіб 5): Rt 7,52 хв., m/z 499 [M ⁺]
45	бромід [2-((R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметил(4-фенілбутил)амонію (I-b): $R^a=Ph$, R^b =циклогексил, R^c , $R^d=CH_3$, R^e =4-фенілбутил		(CDCl ₃): δ 1.04-1.85 (14H, м), 2.31 (1H, м), 2.70 (2H, т), 3.12-3.44 (8H, м), 3.65 (1H, с), 5.10 (1H, д), 5.28 (1H, д), 7.11-7.37 (8H, м), 7.46 (3H, м).	(Спосіб 5): Rt 7,79 хв., m/z 447 [M ⁺]
46	бромід [2-((R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]-[3-(4-фторфеноксипропіл)диметиламонію (I-b): $R^a=Ph$, R^b =циклогексил, R^c , $R^d=CH_3$, R^e =3-(4-фторфеноксипропіл		(CDCl ₃): δ 1.01-1.41 (8H, м), 1.56-1.80 (2H, м), 2.25-2.39 (3H, м), 3.34 (6H, с), 3.59-3.70 (2H, м), 3.92-4.05 (3H, м), 5.19 (1H, д), 5.30 (1H, д), 6.75-6.82 (2H, м), 6.92-7.01 (2H, м), 7.17-7.33 (3H, м), 7.51-7.60 (3H, м).	(Спосіб 5): Rt 7,51 хв., m/z 467 [M ⁺]
47	метансульфонат [8-(трет-бутоксикарбонілметиламіно)октил]-[2-((R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметиламонію (I-b): $R^a=Ph$, R^b =циклогексил, R^c , $R^d=Me$, R^e =8-(трет-бутоксикарбонілметиламіно)октил		(CDCl ₃): δ 1.02-1.81 (31H, м), 2.30 (1H, м), 2.70 (3H, с), 2.83 (3H, с), 2.97-3.32 (10H, м), 4.82-5.06 (2H, м), 7.17-7.37 (3H, м), 7.43-7.64 (3H, м).	(Спосіб 5): Rt 8,50 хв., m/z 556 [M ⁺]

48	форміат [2-((R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметил(3-фенілпропіл)амонію (I-b): R ^a =Ph, R ^b =циклогексил, R ^c , R ^d =CH ₃ , R ^e =3-фенілпропіл		(CDCl ₃): δ 0,98-1,35 (6H, м), 1,46-1,80 (4H, м), 1,88-2,06 (2H, м), 2,28 (1H, с), 2,55 (2H, ушир.с), 2,97 (6H, с), 3,07-3,27 (2H, м), 4,47-5,04 (2H, ушир.с), 7,06-7,39 (9H, м), 7,46-7,61 (2H, м), 8,67 (1H, ушир.с).	(Спосіб 1): Rt 8,27 хв., m/z 433 [M ⁺]
49	форміат [2-((R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметил(2-феноксіетил)амонію (I-b): R ^a =Ph, R ^b =циклогексил, R ^c , R ^d =CH ₃ , R ^e =2-феноксіетил		(CDCl ₃): δ 0,98-1,35 (6H, м), 1,50-1,77 (4H, м), 2,29 (1H, м), 3,14 (6H, с), 3,86 (2H, ушир.с), 4,35 (2H, ушир.с), 4,93 (2H, ушир.с), 6,87 (2H, д), 6,96-7,03 (1H, м), 7,13-7,19 (5H, м), 7,44 (1H, с), 7,54 (2H, д), 8,64 (1H, ушир.с).	(Спосіб 1): Rt 8,09 хв., m/z 435 [M ⁺]
50	метансульфонат (2-{4-[(трет-бутоксикарбонілметиламіно)метил](феніл)етил}-[2-((R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметиламонію (I-b): R ^a =Ph, R ^b =циклогексил, R ^c , R ^d =CH ₃ , R ^e =2-{4-[(трет-бутоксикарбонілметиламіно)метил](феніл)етил}		(CDCl ₃): δ 1,00-1,80 (19H, м), 2,29 (1H, м), 2,73 (3H, с), 2,80 (3H, с), 3,09 (2H, т), 3,18 (6H, с), 3,43-3,58 (2H, м), 4,34 (1H, с), 4,38 (2H, с), 4,95 (1H, д), 5,05 (1H, д), 7,16-7,29 (7H, м), 7,51-7,57 (3H, м).	(Спосіб 5): Rt 8,11 хв., m/z 562 [M ⁺]
51	бромід [3-(4-карбамоїлфеноксі)пропіл]-[2-((R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметиламонію (I-b): R ^a =Ph, R ^b =циклогексил, R ^c , R ^d =CH ₃ , R ^e =3-(4-карбамоїлфеноксі)пропіл		(DMSO-d ₆): δ 0,90-1,30 (6H, м), 1,49-1,75 (4H, м), 2,17-2,31 (3H, м), 3,04 (6H, с), 3,28-3,43 (2H, м), 4,06 (2H, т), 4,77 (2H, с), 6,09 (1H, с), 6,93-6,99 (2H, м), 7,15-7,26 (2H, м), 7,27-7,35 (2H, м), 7,44-7,50 (2H, м), 7,54 (1H, с), 7,77-7,91 (3H, м).	(Спосіб 5): Rt 6,11 хв., m/z 792 [M ⁺]
52	бромід [2-((R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]-[ізоксазол-3-ілкарбамоїлметил]диметиламонію (I-b): R ^a =Ph, R ^b =циклогексил, R ^c , R ^d =CH ₃ , R ^e =ізоксазол-3-ілкарбамоїлметил		(CDCl ₃): δ 0,99-1,83 (10H, м), 3,22 (1H, м), 3,44 (6H, с), 4,28 (1H, с), 5,04 (2H, с), 5,16-5,27 (2H, м), 6,77 (1H, д), 7,17-7,22 (1H, м), 7,27-7,33 (2H, м), 7,50-7,58 (3H, м), 8,21 (1H, д), 11,40 (1H, з).	(Спосіб 1): Rt 6,93 хв., m/z 439 [M ⁺]
53	бромід [2-((R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]-[3-(4-метоксикарбонілфеноксі)пропіл]диметиламонію (I-b): R ^a =Ph, R ^b =циклогексил, R ^c , R ^d =CH ₃ , R ^e =3-(4-метоксикарбонілфеноксі)пропіл		(CDCl ₃): δ 1,02-1,40 (8H, м), 1,56-1,80 (2H, м), 2,26-2,42 (3H, м), 3,35 (6H, с), 3,60-3,76 (2H, м), 3,89 (3H, с), 3,98 (1H, с), 4,03-4,14 (2H, м), 5,20 (1H, д), 5,30 (1H, д), 6,87 (2H, д), 7,17-7,24 (1H, м), 7,24-7,33 (2H, м), 7,53-7,64 (3H, м), 7,98 (2H, д).	(Спосіб 1): Rt 8,02 хв., m/z 507 [M ⁺]

54	бромід [2-((R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметил[3-(4-сульфамойлфенокси)пропіл]амонію (I-b): $R^a=Ph$, $R^b=$ циклогексил, $R^c, R^d=CH_3$, $R^e=3$ -(4-сульфамойлфенокси)пропіл		(MeOD): δ 1,02-1,42 (6H, м), 1,51-1,82 (4H, м), 2,27-2,46 (3H, м), 3,12 (6H, м), 3,34-3,54 (2H, м), 4,04-4,17 (2H, м), 4,78 (2H, с), 6,98-7,07 (2H, м), 7,17-7,35 (3H, м), 7,47-, 54 (3H, м), 7,78-7,88 (2H, м).	(Спосіб 1): Rt 7,05 хв., m/z 528 [M ⁺]
55	бромід [2-((R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметил[3-пара-толілоксипропіл]амонію (I-b): $R^a=Ph$, $R^b=$ циклогексил, $R^c, R^d=CH_3$, $R^e=3$ -пара-толілоксипропіл		(CDCl ₃): δ 1,00-1,39 (7H, м), 1,50-1,77 (3H, м), 2,22-2,37 (6H, м), 3,30 (3H, с), 3,32 (3H, с), 3,57 (2H, м), 3,75 (1H, с), 3,94-4,02 (2H, м), 5,17 (1H, д), 5,34 (1H, д), 6,71 (2H, д), 7,05 (2H, д), 7,15-7,30 (3H, м), 7,51-7,57 (3H, м).	(Спосіб 5): Rt 7,88 хв., m/z 463 [M ⁺]
56	бромід [3-(4-хлорфенокси)пропіл]-[2-((R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметиламонію (I-b): $R^a=Ph$, $R^b=$ циклогексил, $R^c, R^d=CH_3$, $R^e=3$ -(4-хлорфенокси)пропіл		(CDCl ₃): δ 1,02-1,41 (7H, м), 1,57-1,79 (3H, м), 2,58-2,38 (3H, м), 3,33 (6H, с), 3,61-3,70 (2H, м), 3,94-4,04 (3H, м), 5,18 (1H, д), 5,30 (1H, д), 6,75-6,81 (2H, м), 7,18-7,32 (5H, м), 7,53-7,59 (3H, м).	(Спосіб 1): Rt 8,07 хв., m/z 483 [M ⁺]
57	бромід [2-((R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]-[3-(3,4-дихлорфенокси)пропіл]диметиламонію (I-b): $R^a=Ph$, $R^b=$ циклогексил, $R^c, R^d=CH_3$, $R^e=3$ -(3,4-дихлорфенокси)пропіл		(CDCl ₃): δ 1,02-1,40 (8H, м), 1,52-1,80 (2H, м), 2,26-2,39 (3H, м), 3,34 (6H, с), 3,60-3,73 (2H, м), 3,86 (1H, с), 3,95-4,04 (2H, м), 5,20 (1H, д), 5,33 (1H, д), 6,69-6,75 (1H, м), 6,95 (1H, д), 7,19-7,36 (4H, м), 7,53-7,59 (3H, м).	(Спосіб 5): Rt 8,62 хв., m/z 517 [M ⁺]

З використанням шляху синтезу, представленого на схемі 3, також отримували:

Приклад 58



Бромід 1-[2-(гідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]-1-метил-4-феноксипіперидинію (I-b): $R^a=R^b=Ph$, $R^c, R^d=$ піперидиніл, $R^e=CH_3$

До розчину [5-(4-феноксипіперидин-1-ілметил)оксазол-2-іл]дифенілметанолу (Приклад 26) (35 мг, 0,08 ммоль) в 0,5 мл ацетонітрилу додавали 1,5 мл (~5 ммоль) 40 мас.% розчину метилброміду в ацетонітрилі. Реакційну суміш нагрівали в герметичній посудині при 40°C протягом 18 год., в процесі чого утворювався осад. Випаровували розчинник, і розтирали залишок з діетиловим ефіром. Тверду речовину перекристалізовували з ацетонітрилу з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді суміші цис/транс ізомерів (8/1) у вигляді білої твердої речовини.

Вихід: 6 мг (14%).

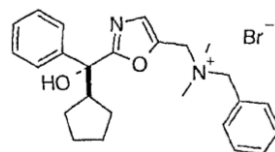
PX/MC (Спосіб 1): Rt 7,93 хв., m/z 455 [M⁺].

¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 2,11-2,37 (м, 4H), 3,15 (с, 3H, побічний ізомер), 3,30 (с, 3H), 3,58 (ушир.с, 4H), 3,67 (ушир.с, 4H, побічний ізомер), 4,67

(ушир.с, 1H), 4,71 (ушир.с, 1H, побічний ізомер), 5,04 (ушир.с, 2H), 5,23 (ушир.с, 2H, побічний ізомер), 6,87 (д, 2H), 6,91 (д, 2H, побічний ізомер), 7,02 (т, 1H), 7,26-7,38 (м, 12H), 7,58 (ушир.с, 1H), 7,63 (ушир.с, 1H, побічний ізомер).

Приклад 59

Відповідно до способу, що використовується в прикладі 58, але застосовує сполуку прикладу 28 замість сполуки прикладу 26, отримували



Бромід бензил [2-(циклопентилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил] диметиламонію (I-b): $R^a=Ph$, $R^b=$ циклопентил, $R^c, R^d=CH_3$, $R^e=$ бензил

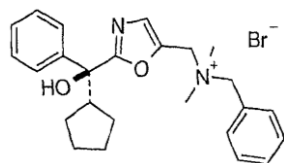
Вихід: 11 мг, (17%)

PX/MC (Спосіб 1): Rt 6,70 хв., m/z 391 [M⁺].

¹H-ЯМР (DMCO-d₆): δ 1,22 (1H, м), 1,38 (2H, м), 1,52 (3H, м), 1,68 (2H, м), 2,88 (3H, с), 2,92 (3H, с), 2,97 (1H, м), 4,55 (2H, с), 4,70 (2H, с), 6,18 (1H, с), 7,25 (1H, м), 7,34, (2H, м), 7,48-7,58 (7H, м).

Приклад 60

Відповідно до способу, що використовується в прикладі 58, але застосовує сполуку прикладу 29 замість сполуки прикладу 26, отримували



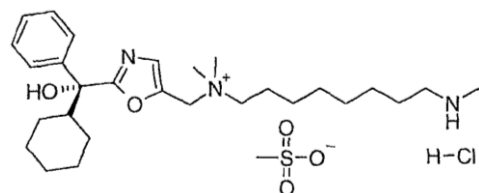
Бромід бензил [2-((R)-циклопентилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметиламонію (I-b): $R^a=Ph$, $R^b=$ циклопентил, $R^c=R^d=CH_3$, $R^e=$ бензил

Вихід: 27 мг, (58%)

PX/МС (Спосіб 1): Rt 7,30 хв, m/z 391 $[M]^+$.

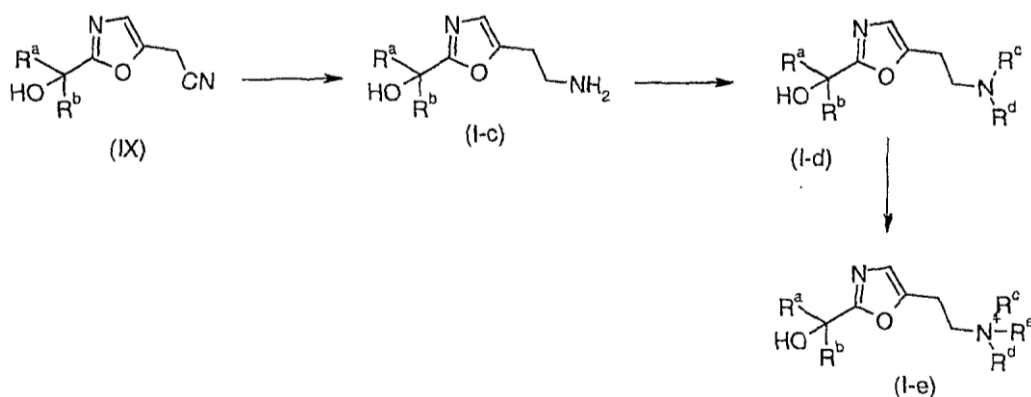
1H -ЯМР (DMSO- d_6): δ 1,23 (1H, м), 1,37 (2H, м), 1,52 (3H, м), 1,67 (2H, м), 2,88 (3H, с), 2,92 (3H, с), 2,97 (1H, м), 4,55 (2H, с), 4,70 (2H, с), 6,18 (1H, с), 7,25 (1H, м), 7,34, (2H, м), 7,48-7,58 (7H, м).

Приклад 61



Гідрохлоридна сіль метансульфонату [2-((R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметил(8-метиламінооктил) амонію (I-b): $R^a=Ph$, $R^b=$ циклогексил, $R^c=R^d=CH_3$, $R^e=$ 8-метиламінооктил

Метансульфонат [8-(трет-бутоксикарбонілметиламіно)октил]-[2-((R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметиламонію (Приклад 47) (60 мг, 0,09 ммоль) розчиняли в 6 мл 1М HCl в діоксані. Розчин перемішували при температурі навколишньої-
Схема 7



Наступні сполуки прикладів отримували з використанням шляху синтезу, представленого на схемі 7.

Приклад 63

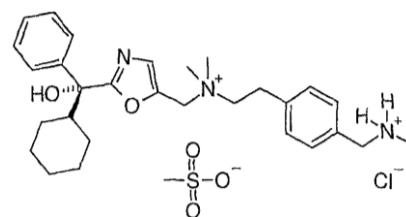
го середовища протягом ночі. Розчинник видаляли, і очищали неочищений продукт по методу колонкової хроматографії на силікагелі, елюючи градієнтом від DCM до 20% MeOH/DCM, з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

Вихід: 21 мг(42%).

PX/МС (Спосіб 1): Rt 5,50 хв., m/z 456 $[M]^+$.

1H -ЯМР (CDCl₃): δ 1,01-2,19 (22H, м), 2,33 (1H, м), 2,64 (3H, с), 2,69 (3H, с), 2,21 (2H, м), 3,16 (6H, с), 3,35-3,50 (2H, м), 4,78-5,08 (2H, м), 7,16-7,36 (3H, м), 7,46-7,60 (3H, м), 9,31 (2H, з).

Приклад 62

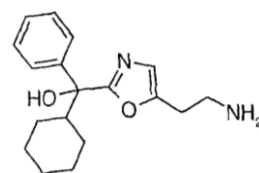


Відповідно до способу, що використовується в прикладі 61, але застосовуючи сполуку прикладу 50 замість сполуки прикладу 47, отримували гідрохлорид метансульфонату [2-((R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметил[2-(4-метиламінометилфеніл)етил]амонію (I-b): $R^a=Ph$, $R^b=$ циклогексил, $R^c=R^d=CH_3$, $R^e=$ 2-(4-метиламінометилфеніл)етил.

Вихід: 51%.

PX/МС (Спосіб 5): Rt 4,64 хв., m/z 462 $[M]^+$.

1H -ЯМР (MeOD): δ 1,01-1,41 (6H, м), 1,50-1,81 (4H, м), 2,39 (1H, м), 2,69 (3H, с), 2,71 (3H, с), 3,08-3,27 (8H, м), 3,39-3,57 (2H, м), 4,19 (2H, с), 7,20-7,35 (3H, м), 7,39-7,59 (7H, м).



[5-(2-Аміноетил)оксазол-2-іл]циклогексилфенілметанол (I-e): $R^a=Ph$, $R^b=$ циклогексил

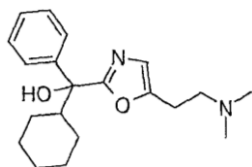
До розчину [2-(циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-іл]ацетонітрилу (проміжний продукт 12) (600 мг, 2,0 ммоль) в THF (20 мл), нагрітого при 55°C, по краплях додавали розчин борандиметилсульфідного комплексу (2 мл 2М розчину в THF, 4 ммоль). Суміш нагрівали із зворотним холодильником протягом 90 хвилин, а потім залишали охолоджуватися до кімнатної температури. Потім суміш охолоджували на бані з льодом, і гасили шляхом додання по краплях метанолу (5 мл), а потім соляної кислоти (1н, 2 мл). Цю суміш перемішували протягом 30 хвилин, а потім нейтралізували нас. водним розчином гідрокарбонату натрію. Суміш розподіляли між водою (80 мл) і етилацетатом (80 мл), водну фазу екстрагували етилацетатом (2×50 мл), об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію, фільтрували і упарювали до отримання масла. Залишок очищали на картриджі SCX, промивали етанолом, а потім елюювали 4н аміаком в метанолі з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Вихід: 400 мг (67%).

PX/MC (Спосіб 2): Rt 2,18 хв., m/z 283 $[MH^+H_2O]$.

1H -ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,10-1,38 (7 H, м), 1,54-1,77 (3H, м), 2,28 (1H, м), 2,80 (2H, т), 2,98 (2H, т), 3,67 (1H, ушир.с), 6,72 (1H, с), 7,24 (1H, м), 7,34 (2H, м), 7,62 (2H, м).

Приклад 64



Циклогексил-[5-(2-диметиламіноетил)оксазол-2-іл]фенілметанол (I-d): $R^a=Ph$, $R^b=$ циклогексил, $R^c=R^d=CH_3$

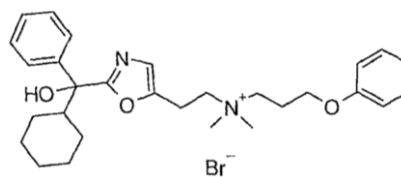
До розчину [5-(2-аміноетил)оксазол-2-іл]циклогексилфенілметанолу (Приклад 63) (250 мг, 0,83 ммоль) в 1,2-дихлоретані (5 мл) додавали формальдегід (0,3 мл 37% розчин у воді, 4,0 ммоль) і триацетоксиборгідрид натрію (352 мг, 1,7 ммоль). Цю суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин, потім додавали DCM (10 мл) і нас. водний гідрокарбонат натрію (10 мл) і ретельно перемішували. Органічні фази розділяли на картриджі і упарювали до отримання масла. Проводили очищення по методу колонкової флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент суміш 10% метанола/90% DCM, з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

Вихід: 200 мг (73%).

PX/MC (Спосіб 2): Rt 2,20 хв, m/z 329 $[MH^+]$.

ЯМР-спектр відповідає сполуці прикладу 66.

Приклад 65



Бромід 2-[2-(циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-іл]етил)диметил(3-феноксипропіл)амонію (I-e): $R^a=Ph$, $R^b=$ циклогексил, $R^c=R^d=CH_3$, $R^e=$ 3-феноксипропіл

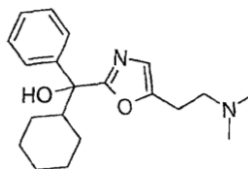
До розчину циклогексил[5-(2-диметиламіноетил)оксазол-2-іл]фенілметанолу (Приклад 64) (10,5 мг, 0,03 ммоль) в суміші ацетонітрилу (0,5 мл) і хлороформу (0,75 мл) додавали 3-феноксипропілбромід (50 мкл, 0,32 ммоль). Цю суміш нагрівали при 50°C протягом 6 годин, а потім видаляли розчинник у вакуумі. Проводили очищення по методу колонкової флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент градієнт 2-10% метанолу в DCM, з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

Вихід: 8,6 мг (53%).

PX/MC (Спосіб 1): Rt 8,66 хв., m/z 463 $[M^+]$.

1H -ЯМР ($MeOD$): δ 1,06-1,35 (6H, м), 1,66 (4H, м), 2,24 (2H, м), 2,37 (2H, м), 3,17 (6H, с), 3,29 (1H, м), 3,59 (2H, м), 3,66 (2H, м), 4,06 (2H, т), 6,91-6,97 (3H, м), 6,99 (1H, с), 7,20-7,33 (5H, м), 7,50 (2H, м).

Приклад 66



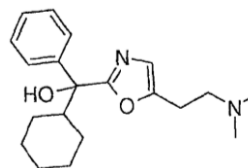
[5-(2-Аміноетил)оксазол-2-іл]циклогексилфенілметанол (I-d): $R^a=Ph$, $R^b=$ циклогексил, $R^c=R^d=CH_3$ (елююваний першим енантіомер)

Вказану в заголовку сполуку виділяли по методу хиральної препаративної ВЕРХ сполуки прикладу 64 (колонка Chiralpak IA, 250×20 мм; 5% етанол/95% гептан/0,1% діетиламін; 15 мл/хв.; Rt 12 хв.).

PX/MC (Спосіб 1): Rt 6,74 хв., m/z 329 $[MH^+]$.

1H -ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,10-1,37 (7H, м), 1,61-1,76 (3H, м), 2,26 (6H, с), 2,57 (2H, т), 2,81 (2H, т), 3,66 (1H, с), 6,69 (1H, с), 7,24 (1H, м), 7,34 (2H, т), 7,63 (2H, д).

Приклад 67



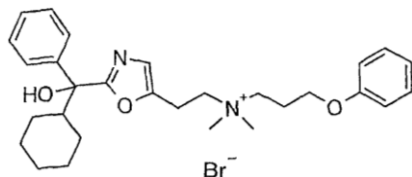
[5-(2-Аміноетил)оксазол-2-іл]циклогексилфенілметанол (I-d): $R^a=Ph$, $R^b=$ циклогексил, $R^c=R^d=CH_3$ (елюйований другим енантіомер)

Вказану в заголовку сполуку виділяли по методу хиральної препаративної ВЕРХ сполуки прикладу 64 з використанням умов, описаних прикладі 66; (Rt 13,5 хв.).

РХ/МС (Спосіб 1): Rt 6,76 хв., m/z 329 $[M]^+$.

ЯМР-спектр відповідає сполуці прикладу 66.

Приклад 68



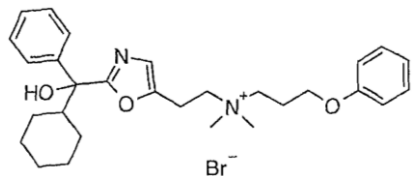
Бромід {2-[2-(циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-іл]етил}диметил(3-феноксипропіл)амонію (I-e): $R^a=Ph$, $R^b=$ циклогексил, $R^c=R^d=CH_3$, $R^e=3$ -феноксипропіл - енантіомер 1

Вказану в заголовку сполуку отримували із сполуки прикладу 66 з використанням способу прикладу 65.

РХ/МС (Спосіб 1): Rt 8,54 хв., m/z 463 $[M]^+$.

1H -ЯМР (DMSO- d_6): δ 0,95-1,28 (6H, м), 1,48-1,70 (4H, м), 2,12-2,28 (3H, м), 3,11 (6H, с), 3,20 (2H, т), 3,51 (2H, м), 3,61 (2H, м), 4,03 (2H, т), 5,89 (1H, с), 6,92-6,98 (3H, м), 7,00 (1H, с), 7,20-7,24 (1H, м), 7,28-7,34 (4H, м), 7,43-7,47 (2H, м).

Приклад 69



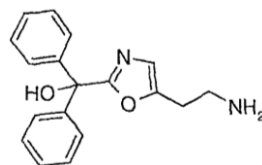
Бромід {2-[2-(циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-іл]етил}диметил(3-феноксипропіл)амонію (I-e): $R^a=Ph$, $R^b=$ циклогексил, $R^c=R^d=CH_3$, $R^e=3$ -феноксипропіл - енантіомер 2

Вказану в заголовку сполуку отримували із сполуки прикладу 67 з використанням способу прикладу 65.

РХ/МС (Спосіб 1): Rt 8,62 хв., m/z 463 $[M]^+$.

ЯМР-спектр відповідає сполуці прикладу 68.

Приклад 70



[5-(2-Аміноетил)оксазол-2-іл]дифенілметанол (I-e): $R^a=R^b=Ph$

До розчину [2-(гідроксидифенілметил)оксазол-5-іл]ацетонітрилу (проміжний продукт 13) (0,36 г, 1,2 ммоль) в IMS (7 мл) додавали нікель Ренея (каталітична кількість) і перемішували суспензію в атмосфері водню (балон) при к.т. протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували через целіт, промивали IMS і концентрували фільтрат у вакуумі з отриманням коричневого масла, яке використали без додаткового очищення.

РХ/МС (Спосіб 2): Rt 1,85 хв., m/z 295 $[M]^+$.

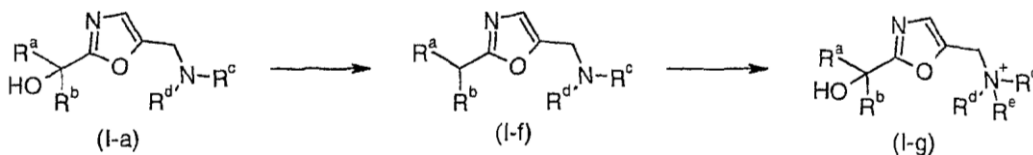
1H -ЯМР (CDCl₃): δ 2,66-2,73 (м, 2H), 2,81-2,86 (м, 2H), 6,64 (с, 1H), 7,25-7,37 (м, 10H).

Наступні сполуки прикладів отримували аналогічним чином з використанням шляху синтезу, представленого на схемі 7.

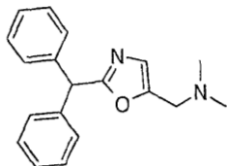
Приклад	Назва	Структура	1H -ЯМР	РХ/МС
71	[5-(2-диметиламіноетил)оксазол-2-іл]дифенілметанол (I-d): $R^a=R^b=Ph$, $R^c=R^d=CH_3$		(CDCl ₃): δ 2,23 (с, 6H), 2,55 (т, 2H), 2,80 (т, 2H), 4,50 (ушир.с, 1H), 6,76 (с, 1H), 7,27-7,37 (м, 10H).	(Спосіб 5): Rt 5,03 хв., m/z 323 $[M]^+$
72	бромід {2-[2-(гідроксидифенілметил)оксазол-5-іл]етил}диметил(3-феноксипропіл)амонію (I-e): $R^a=R^b=Ph$, $R^c=R^d=CH_3$, $R^e=3$ -феноксипропіл		(DMSO- d_6): δ 2,17 (м, 2H), 3,12 (с, 6H), 3,24 (т, 2H), 3,52 (м, 2H), 3,64 (м, 2H), 4,04 (т, 2H), 6,95 (м, 3H), 6,99 (с, 1H), 7,04 (с, 1H), 7,24-7,34 (м, 12H)	(Спосіб 1): Rt 7,43 хв., m/z 457 $[M]^+$

Наступні сполуки прикладів отримували аналогічним чином з використанням шляху синтезу, представленого на схемі 8.

Схема 8



Приклад 73



(2-Бензгідрілоксазол-5-ілметил)диметиламін (I-f): $R^a=R^b=Ph$, R^c , $R^d=CH_3$

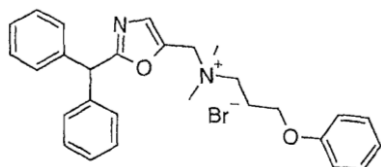
До розчину (5-диметиламінометил)оксазол-2-іл)дифенілметанолу (Приклад 1) (100 мг, 0,325 ммоль) в DCM (0,7 мл) додавали триетилсилан (720 мкл, 4,51 ммоль), а потім TFA (0,7 мл), і нагрівали із зворотним холодильником протягом 6 год. Реакційну суміш концентрували, пропускали через картридж SCX-2 і вивільняли 2М розчином аміаку в метанолі. Після випаровування летких речовин залишок очищали на силікагелі, використовувачи як елюент градієнт 1-5% MeOH/DCM, з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла.

Вихід: 74 мг (78%).

PX/MC (Спосіб 5): Rt 5,03 хв, m/z 293 $[M]^+$.

1H -ЯМР ($CDCl_3$): δ 2,24 (с, 6H), 3,50 (с, 2H), 5,59 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 7,22-7,33 (м, 10H).

Приклад 74



Бромід (2-бензгідрілоксазол-5-ілметил)диметил(3-феноксипропіл)амонію (I-g): $R^a=R^b=Ph$, R^c , $R^d=Me$, $R^e=3$ -феноксипропіл

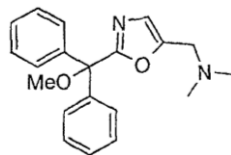
Вказану в заголовку сполуку отримували із сполуки прикладу 73 відповідно до способу, що застосовується для отримання сполуки прикладу 8.

Вихід: 87%.

PX/MC (Спосіб 1): Rt 8,05 хв., m/z 427 $[M]^+$.

1H -ЯМР ($CDCl_3$): δ 2,32 (м, 2H), 3,39 (с, 6H), 3,59 (м, 2H), 3,93 (м, 2H), 5,30 (с, 2H), 5,62 (с, 1H), 6,79 (д, 2H), 6,97 (т, 1H), 7,20-7,32 (м, 12H), 7,61 (с, 1H).

Приклад 75



[2-(Метоксидифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметиламін (I-h): $R^a=R^b=Ph$, $R^c=R^d=R^e=Me$

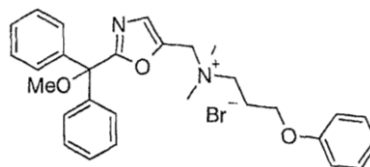
До розчину (5-диметиламінометил)оксазол-2-іл)дифенілметанолу (Приклад 1) (100 мг, 0,32 ммоль) в 3 мл DMF в атмосфері азоту додавали гідрід натрію (60% дисперсія в маслі, 16 мг, 0,40 ммоль) і перемішували реакційну суміш протягом 5 хв. Додавали йодметан (40 мкл, 0,65 ммоль) і перемішували реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 18 год. Додавали воду і EtOAc, і розділяли фази. Органічний шар сушили (Na_2SO_4), і випаровували розчинник. Неочищений продукт очищали з використанням 10 г Isolute NH_2 -картриджа, елюючи 5-10% EtOAc/циклогексаном, з отриманням вказаної в заголовку сполуки.

Вихід: 56 мг (53%).

PX/MC (Спосіб 4): Rt 2,22 хв., m/z 323 $[M]^+$.

1H -ЯМР ($CDCl_3$): δ 2,21 (с, 6H), 3,27 (с, 3H), 3,55 (с, 2H), 6,99 (с, 1H), 7,23-7,37 (м, 6H), 7,43-7,52 (м, 4H).

Приклад 76



Бромід [2-(метоксидифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметил(3-феноксипропіл)амонію (I-l): $R^a=R^b=Ph$, R^c , $R^d=Me$, $R^e=3$ -феноксипропіл, $R^f=Me$

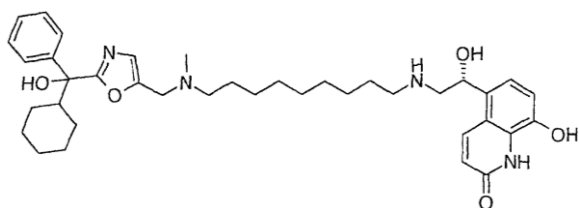
Вказану в заголовку сполуку отримували із сполуки прикладу 75 відповідно до способу, що застосовується для отримання сполуки прикладу 8.

Вихід: 40 мг (45%).

PX/MC (Спосіб 5): Rt 7,46 хв., m/z 457 $[M]^+$.

1H -ЯМР (MeOD): δ 2,27 (м, 2H), 3,09 (с, 6H), 3,23 (с, 3H), 3,42 (м, 2H), 3,98 (т, 2H), 4,78 (с, 2H), 6,88 (дд, 2H), 6,96 (м, 1H), 7,25-7,34 (м, 8H), 7,47 (м, 4H), 7,62 (с, 1H).

Приклад 77



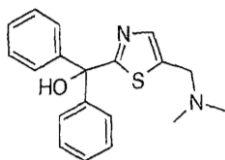
5-[(R)-2-(9-[(2-(циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]метиламіно)ноніламіно)-1-гідроксietил]-8-гідрокси-1H-хінолін-2-он

Розчин 5-[(R)-1-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-2-(9-[(2-(циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]метиламіно)ноніламіно) етил]-8-гідрокси-1H-хінолін-2-ону (75 мг, 0,10 ммоль) в безводному THF (1 мл) в атмосфері азоту обробляли тригідроксидом триетиламіну (48 мкл, 0,30 ммоль). Після перемішування при к.т. протягом ночі реакційну суміш нейтралізували доданням нас. NaHCO_3 (водн.) і екстрагували DCM. Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, сушили (Na_2SO_4), фільтрували і концентрували досуха з отриманням зелено-коричневої смоли. Смолу очищали по методу препаративної ВЕРХ, (система 1, 25% В + 1,7% В/хв.). Фракції продукту концентрували, залишок поглинали MeOH/DCM, пропускали через картридж SCX-2 і вивільняли з використанням 2М розчину аміаку в MeOH. Розчинник випаровували у вакуумі з отриманням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої смоли.

Вихід: 21 мг, 33%.

РХ/МС (Спосіб 2): Rt 2,22 хв., m/z 645 $[\text{M}]^+$.

Приклад 78



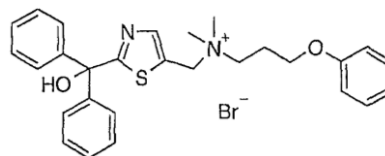
(5-Диметиламінометилтіазол-2-іл)дифенілметанол (XXVIII): $\text{R}^a=\text{Ph}$, $\text{R}^b=\text{Ph}$, $\text{R}^c=\text{Me}$, $\text{R}^d=\text{Me}$

До суміші AIBN (5,84 мг, 0,036 ммоль), N-бромсукциніміду (0,070 г, 0,391 ммоль) і проміжного продукту 30 (0,1 г, 0,355 ммоль) додавали DCE (3 мл). Суспензію вміщували в заздалегідь нагріту масляну баню при 90°C . Через 40 хв. реакція завершувалася, судячи за результатами РХ/МС-аналізу. Розчин вливали в суміш діетилового ефіру і нас. гідрокарбонату натрію, і розділяли шари. Органічну фазу промивали водою і сольовим розчином, сушили (MgSO_4) і упарювали. Залишок розчиняли в THF (2 мл), охолоджували до -10°C в атмосфері азоту і обробляли 2М розчином діетиламіну в THF (0,178 мл, 0,355 ммоль). Після нагрівання до к.т. випаровували розчинник, і піддавали залишок колонковій хроматографії (SiO_2 , 8 г), елюючи 50% EtOAc в ізогексані, з отриманням бажаної речовини.

Вихід: 0,06 г (51%).

РХ/МС (Спосіб 6): Rt 2,84 хв., m/z 325 $[\text{M}]^+$.
 ^1H -ЯМР, 400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$: 7,5 (1H, c), 7,4 (4H, m), 7,3-7,2 (7H, m), 3,6 (2H, c) і 2,1 (6H, c).

Приклад 79



Бромід [2-(гідроксидифенілметил)тіазол-5-ілметил]диметил-3-(феноксипропіл)амонію (XXIX): $\text{R}^a=\text{Ph}$, $\text{R}^b=\text{Ph}$, $\text{R}^c=\text{Me}$, $\text{R}^d=\text{Me}$, $\text{R}^e=3$ -фенокси-1-пропіл

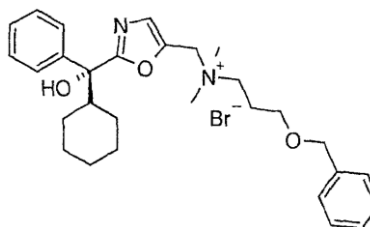
До розчину проміжного продукту 3 (0,055 г, 0,170 ммоль) в CHCl_3 (1 мл) і MeCN (1 мл) додавали феноксипропілбромід (0,438 г, 2,034 ммоль). Розчин нагрівали при 55°C протягом 20 год., поки по методу ТШХ (10% MeOH в DCM) не визначалося майже повне завершення реакції. Розчинники випаровували і піддавали залишок колонковій хроматографії (SiO_2 , 8 г), елюючи 5-15% MeOH в DCM, з отриманням бажаної речовини у вигляді білої твердої речовини.

Вихід: 0,061 г (66,7%).

РХ/МС (Спосіб 1): Rt 2,39 хв., m/z 459 $[\text{M}-\text{Br}]^+$.

^1H -ЯМР, 400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$: 8,0 (1H, c), 7,5 (1H, c), 7,4 (4H, m), 7,3-7,2 (8H, m), 6,9 (3H, m), 4,9 (2H, c), 4,0 (2H, c), 3,4 (2H, m), 6,1 (6H, c) і 2,2 (2H, m).

Приклад 80



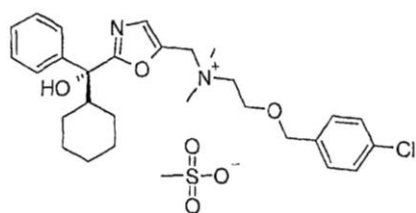
Бромід (3-бензилоксипропіл)-[2-((R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметиламонію (I-b): $\text{R}^a=\text{Ph}$, $\text{R}^b=\text{циклогексил}$, R^c , $\text{R}^d=\text{CH}_3$, $\text{R}^e=3$ -бензилоксипропіл

Вказану в заголовку сполуку отримували відповідно до способу, що застосовується для отримання сполуки прикладу 8.

РХ/МС (Спосіб 5): Rt 7,26 хв., m/z 463 $[\text{M}]^+$.

^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$): δ 0,90-1,29 (м, 6H), 1,50-1,74 (м, 4H), 2,04 (м, 2H), 2,26 (м, 1H), 2,98 (с, 3H), 2,99 (с, 3H), 3,27 (м, 2H), 3,45 (т, 2H), 4,46 (с, 2H), 4,72 (с, 2H), 6,08 (с, 1H), 7,24 (т, 1H), 7,28-7,39 (м, 7H), 7,46 (д, 2H), 7,52 (с, 1H).

Приклад 81



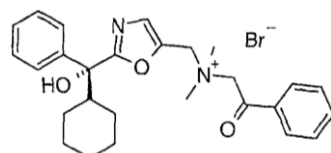
Метансульфонат [2-(4-хлорбензилокси)етил]-[2-((R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметиламонію (I-b): $R^a=Ph$, $R^b=$ циклогексил, R^c , $R^d=CH_3$, $R^e=2$ -(4-хлорбензилокси)етил

Вказану в заголовку сполуку отримували відповідно до способу, що застосовується для отримання сполуки прикладу 8.

PX/MC (Спосіб 1): Rt 8,73 хв, m/z 483 $[M^+]$.

1H -ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,02-1,49 (7H, м), 1,56-1,79 (3H, м), 2,21-2,34 (1H, м), 2,67 (3H, с), 3,14 (6H, с), 3,64 (2H, ушир.с), 3,88 (2H, ушир.с), 4,49 (2H, с), 4,79-4,99 (3H, м), 7,16-7,36 (7H, м), 7,43 (1H, с), 7,51-7,58 (2H, м).

Приклад 82



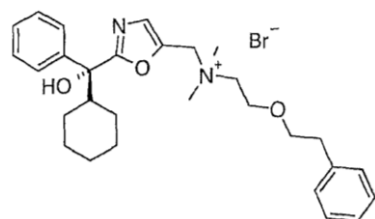
Бромід [2-((R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметил(2-оксо-2-фенілетил)амонію (I-b): $R^a=Ph$, $R^b=$ циклогексил, R^c , $R^d=CH_3$, $R^e=2$ -оксо-2-фенілетил

Вказану в заголовку сполуку отримували відповідно до способу, що застосовується для отримання сполуки прикладу 8.

PX/MC (Спосіб 2): Rt 2,53 і 2,60 хв., m/z 433 $[M^+]$.

1H -ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,02-1,87 (10H, м), 2,17-2,32 (1H, м), 3,59 (3H, с), 3,60 (3H, с), 3,89 (1H, ушир.с), 5,28 (1H, д), 5,47 (1H, д), 5,76 (2H, с), 7,17-7,33 (3H, м), 7,42 (1H, с), 7,45-7,54 (4H, м), 7,61-7,67 (1H, м), 8,05-8,11 (2H, м).

Приклад 83



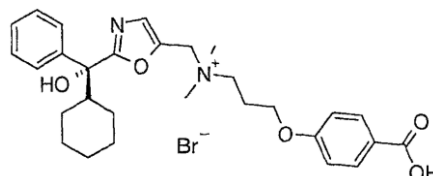
Бромід [2-((R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметил(2-фенілоксиетил)амонію (I-b): $R^a=Ph$, $R^b=$ циклогексил, R^c , $R^d=CH_3$, $R^e=2$ -фенілоксиетил

Вказану в заголовку сполуку отримували відповідно до способу, що застосовується для отримання сполуки прикладу 8.

PX/MC (Спосіб 1): Rt 8,51 хв., m/z 463 $[M^+]$.

1H -ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,07-1,40 (м, 7H), 1,60-1,80 (м, 3H), 2,32 (м, 1H), 2,87 (т, 2H), 3,12 (с, 6H), 3,72-3,87 (м, 6H), 4,17 (с, 1H), 4,91 (дд, 2H), 7,16 (м, 3H), 7,20-7,28 (м, 3H), 7,29-7,37 (м, 3H), 7,57 (д, 2H).

Приклад 84



Бромід [3-(4-карбоксифенокси)пропіл]-[2-(R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметиламонію (I-b): $R^a=Ph$, $R^b=$ циклогексил, R^c , $R^d=CH_3$, $R^e=3$ -(4-карбоксифенокси)пропіл

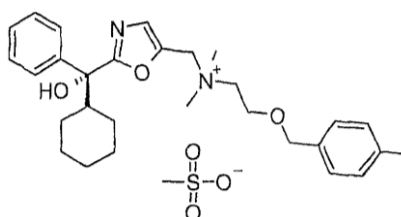
До розчину броміду [2-((R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]-[3-(4-метоксикарбонілфенокси)пропіл]диметиламонію (Приклад 53) (41 мг, 0,069 ммоль) в H_2O (3 мл) і MeOH (3 мл) додавали 1M NaOH (0,209 мл). Розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2 діб, а потім додавали 1M HCl (2 мл). Розчин ліофілізували і очищали неочищений продукт по методу колонкової хроматографії, елюючи 20% MeOH в DCM, з отриманням вказаної в заголовку сполуки, яка приблизно була бромідом.

Вихід: 40 мг (100%).

PX/MC (Спосіб 1): Rt 7,35 хв., m/z 493 $[M^+]$.

1H -ЯМР (CD_3OD): δ 1,02-1,39 (6H, м), 1,53-1,79 (4H, м), 2,22-1,46 (3H, м), 3,12 (6H, с), 3,39-3,52 (2H, м), 4,05-4,16 (2H, м), 4,77 (2H, с), 6,93-7,01 (2H, м), 7,16-7,35 (3H, м), 7,48-7,56 (4H, м), 7,95-8,02 (2H, м).

Приклад 85



Метансульфонат [2-((R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметил[2-(4-метилбензилокси)етил]амонію (I-b): $R^a=Ph$, $R^b=$ циклогексил, R^c , $R^d=CH_3$, $R^e=2$ -(4-метилбензилокси)етил

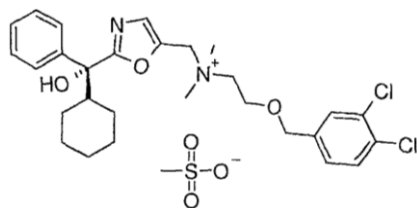
Вказану в заголовку сполуку отримували відповідно до способу, що застосовується для отримання сполуки прикладу 8.

PX/MC (Спосіб 1): Rt 8,67 хв., m/z 463 $[M^+]$.

1H -ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,03-2,07 (10H, м), 2,22-2,43 (4H, м), 2,69 (3H, с), 3,14 (6H, с), 3,64 (2H, ушир.с), 3,86 (2H, ушир.с), 4,48 (2H, с), 4,60 (1H,

ушир.с), 4,82-5,02 (2H, м), 7,04-7,37 (7H, м), 7,42 (1H, с), 7,55 (2H, д).

Приклад 86



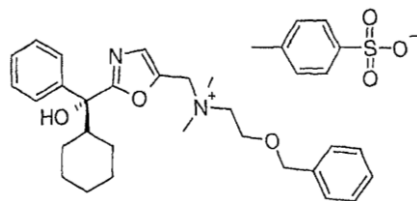
Метансульфонат [2-((R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]-[2-(3,4-дихлорбензилокси)етил]диметиламонію (I-b): $R^a = \text{Ph}$, $R^b = \text{циклогексил}$, R^c , $R^d = \text{CH}_3$, $R^e = 2-(3,4-дихлорбензилокси)етил$

Вказану в заголовку сполуку отримували відповідно до способу, що застосовується для отримання сполуки прикладу 8.

PX/MC (Спосіб 1): Rt 9,09 хв, m/z 517 $[M]^+$.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 1,03-1,39 (7H, м), 1,58-1,80 (3H, м), 2,23-2,35 (1H, м), 2,71 (3H, с), 3,17 (6H, с), 3,71-3,77 (2H, м), 3,89-3,98 (2H, м), 4,42 (1H, с), 4,49 (2H, с), 4,87-5,04 (2H, м), 7,11-7,33 (4H, м), 7,36-7,49 (3H, м), 7,53-7,59 (2H, м).

Приклад 87



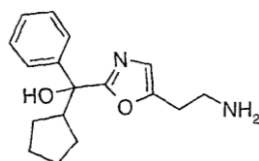
Толуол-4-сульфонат (2-бензилоксиетил)-[2-(R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметиламонію (I-b): $R^a = \text{Ph}$, $R^b = \text{циклогексил}$, R^c , $R^d = \text{CH}_3$, $R^e = 2\text{-бензилоксиетил}$

Вказану в заголовку сполуку отримували відповідно до способу, що застосовується для отримання сполуки прикладу 8, з використанням 2-(бензилоксиетил)-пара-толуолсульфонату.

PX/MC (Спосіб 2): Rt 2,60 хв. m/z 449 $[M]^+$.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 1,02-1,76 (10H, м), 2,22-2,37 (4H, м), 3,19 (6H, с), 3,69 (2H, ушир.с), 3,86 (2H, ушир.с), 4,25 (1H, ушир.с), 4,48 (2H, с), 4,89-5,07 (2H, м), 7,05-7,15 (2H, м), 7,16-7,43 (9H, м), 7,55 (2H, д), 7,73 (2H, д).

Приклад 88



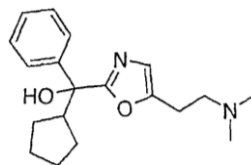
[5-(2-Аміноетил)оксазол-2-іл]циклопентилфенілметанол (I-e): $R^a = \text{Ph}$, $R^b = \text{циклопентил}$

Отримували відповідно до способу, що застосовується для отримання сполуки прикладу 70.

PX/MC (Спосіб 2): Rt 2,03 хв., m/z 287 $[M]^+$.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 1,28-1,71 (м, 11H), 2,78 (т, 2H), 2,97 (м, 3H), 6,72 (с, 1H), 7,22-7,28 (м, 1H), 7,30-7,36 (м, 2H), 7,59-7,64 (м, 2H).

Приклад 89



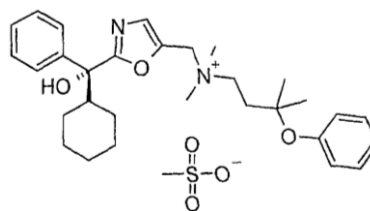
Циклопентил[5-(2-диметиламіноетил)оксазол-2-іл]феніл метанол (I-e): $R^a = \text{Ph}$, $R^b = \text{циклопентил}$, $R^c = R^d = \text{CH}_3$

Отримували відповідно до способу, що застосовується для отримання сполуки прикладу 64.

PX/MC (Спосіб 2): Rt 2,05 хв, m/z 315 $[M]^+$.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 1,29-1,70 (м, 8H), 2,26 (с, 6H), 2,57 (м, 2H), 2,80 (т, 2H), 2,97 (м, 1H), 3,68 (ушир.с, 1H), 6,69 (с, 1H), 7,21-7,27 (м, 1H), 7,33 (т, 2H), 7,62 (д, 2H).

Приклад 90



Метансульфонат [2-((R)-циклогексилгідроксифенілметил)оксазол-5-ілметил]диметил(3-метил-3-феноксипропіл)амонію (I-b): $R^a = \text{Ph}$, $R^b = \text{циклогексил}$, R^c , $R^d = \text{CH}_3$, $R^e = 3\text{-метил-3-феноксипропіл}$

Вказану в заголовку сполуку отримували відповідно до способу, що застосовується для отримання сполуки прикладу 8.

Вихід: 5 мг (6%).

PX/MC (Спосіб 4): Rt 2,85 хв., m/z 477 $[M]^+$.

^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 0,70-2,00 (16H, м), 2,02-2,13 (2H, м), 2,16-2,30 (1H, м), 2,62 (3H, с), 3,07 (6H, с), 3,44-3,55 (2H, м), 4,77-4,91 (2H, м), 6,83 (2H, д), 6,97-7,27 (5H, м), 7,43-7,52 (4H, м).

Біологічні приклади

Ефекти інгібування сполуками згідно з даним винаходом мускаринового M3 рецептора і (у випадку сполуки прикладу 77) β_2 -адренорецептора визначали наступними методами аналізу зв'язування.

Методи аналізу зв'язування міченого радіоактивним ізотопом ліганда з мускариновим рецептором

Для оцінки спорідненості антагоністів мускаринових M2 і M3 рецепторів проводили дослідження зв'язування міченого радіоактивним ізо-

топом ліганду з використанням [^3H]-N-метилскополаміну ([^3H]-NMS) і комерційно доступних клітинних мембран, що експресують мускаринові рецептори людини (M2 і M3). Мембрани в Трис-буфері інкубували в 96-ямковому мікропланшеті з [^3H]-NMS і антагоністом M3 рецептора в різних концентраціях протягом 3 годин. Потім мембрани із зв'язаним міченим радіоактивним ізотопом лігандом збирали шляхом фільтрації і залишали сушитися протягом ночі. Потім додавали сцинтиляційну рідину і підраховували зв'язаний мічений радіоактивним ізотопом ліганд з використанням сцинтиляційного лічильника Canberra Packard Topcount.

Час напівжиття антагоністів на кожному мускариновому рецепторі вимірювали з використанням альтернативного міченого радіоактивним ізотопом ліганда [^3H]-QNB і з модифікацією представленого вище методу аналізу спорідненості. Антагоністи інкубували протягом 3 годин в концентрації, що в 10 разів перевищує їх значення K_i , визначеної з [^3H]-QNB лігандом, з мембранами, які експресують мускаринові рецептори людини. У кінці інкубації додавали [^3H]-QNB до концентрації, що перевищує значення K_d рецептора, що вивчається, в 25 разів, і продовжували інкубацію протягом різних періодів часу від 15 хвилин до 180 хвилин. Потім мембрани із зв'язаним міченим радіоактивним ізотопом лігандом збирали шляхом фільтрації і залишали сушитися протягом ночі. Потім додавали сцинтиляційну рідину і підраховували зв'язаний мічений радіоактивним ізотопом ліганд з використанням сцинтиляційного лічильника Canberra Packard Topcount.

Швидкість зв'язування [^3H]-QNB з мускариновими рецепторами, що визначається, пов'язана з швидкістю, з якою відбувається дисоціація антагоніста і рецептора, тобто з часом напівжиття антагоністів на рецепторах.

Методом аналізу зв'язування з рецептором були протестовані наступні сполуки:

Сполука прикладу	Кі зв'язування з мускариновим M3 рецептором
1	++
2	+++
3	NT
4	+++
5	+
6	+++
7	++
8	+++
9	+++
10	NT
11	+++
12	+++
13	++
14	+
15	++
16	NT
17	NT
18	NT
19	NT
20	NT
21	NT
22	NT
23	NT
24	NT
25	NT
26	+
27	NT
28	+
29	+
30	+
31	+
32	+++
33	+++
34	+++
35	++
36	+++
37	+++
38	++
39	+
40	+++
41	+
42	++

43	+++
44	+++
45	+++
46	+++
47	++
48	+++
49	+++
50	+
51	++
52	++
53	++
54	++
55	+++
56	+++
57	+++
58	++
59	++
60	+
61	+++
62	+++
63	NT
64	NT
65	+++
66	++
67	+++
68	++
69	+++
70	NT
71	++
72	+++
73	+
74	+
75	NT
76	+
77	+
78	NT
79	+++
80	+++
81	+++
82	NT
83	NT
84	NT
85	NT
86	NT
87	NT
88	NT
89	NT
90	NT

Сполуки зі значенням K_i зв'язування з мускариновим M3 рецептором менше 1 нМ позначали «+++», зі значенням K_i від 1 до 10 нМ позначали «++», і зі значенням K_i більше 10 нМ означали «+». Всі протестовані сполуки володіли значеннями K_i менше 5 мкМ. Сполуки, позначені «NT», в цьому методі аналізу не тестували.

Методи аналізу зв'язування міченого радіоактивним ізотопом ліганда з β_2 -адренорецептором

Для оцінки спорідненості антагоністів до β_2 -адренорецептору проводили дослідження зв'язування міченого радіоактивним ізотопом ліганда з використанням [125 I]-йодціанопіндололу і комер-

ційно доступних клітинних мембран, що експресують β_2 -адренорецептор людини. Мембрани і SPA-сфери інкубували в Трис-буфері з [125 I]-йодціанопіндололом і різними концентраціями антагоніста β_2 -адренорецептора протягом 3 годин при кімнатній температурі. Аналіз проводили в 96-ямкових мікропланшетах, дані з яких зчитували з використанням лічильника Wallac Microbeta. У цьому методі аналізу було показано, що сполука прикладу 77 володіє значенням K_i менше 100 нМ.

Аналіз інгібування активації M3 рецептора за допомогою мобілізації кальцію

Клітини лінії CHO, що експресують M3 рецептор людини, висівали і інкубували протягом ночі в покритих колагеном 96-ямкових мікропланшетах (чорні стінки, прозоре дно) з щільністю 50000 кл./75 мкл середовища з 3% сироватки. На наступний день приготували розчин чутливого до кальцію барвника (Molecular Devices, Cat #R⁰041) в HBSS-буфері з додаванням 5 мМ пробенациду (pH=7,4). Рівний об'єм розчину барвника (75 мкл) додавали до клітин і інкубували протягом 45 хвилин, після чого додавали 50 мкл антагоністів мускаринових рецепторів або розчинник. Через ще 15 хвилин зчитували значення протягом 15 секунд на FLEXstationTM (збудження при 488 нм, випускнення при 525 нм) для визначення фонові флуоресценції. Потім додавали агоніст мускаринових рецепторів карбахол в концентрації, що дорівнює EC₈₀, і вимірювали флуоресценцію протягом ще 60 секунд. Значення сигналу розраховували шляхом віднімання з пікового значення відповіді середнього значення фонові флуоресценції в контрольній ямці за відсутності антагоніста. Для побудови кривих IC₅₀ розраховували максимальну відповідь в присутності антагоніста, виражену в процентах.

Оцінка потужності і тривалість дії на ізольованій трахеї морської свинки

Експерименти проводили при 37°C в модифікованому розчині Кребса-Хенселейта (114 мМ NaCl, 15 мМ NaHCO₃, 1 мМ MgSO₄, 1,3 мМ CaCl₂, 4,7 мМ KCl, 11,5 мМ глюкози і 1,2 мМ KH₂PO₄, pH=7,4) в атмосфері 95% O₂/5% CO₂. Додавали індометацин до кінцевої концентрації 3 мкМ.

Трахею витягували у дорослих самців морських свинок лінії Dunkin Hartley і відсікали прилеглі тканини перед подовжнім розтином по лінії, протилежній м'язу. Відрізали окремі фрагменти по 2-3 хрящових кільця завширшки, підвішували з використанням бавовняних ниток в оснащених водяною сорочкою ваннах для органів місткістю 10 мл і приєднували до динамометричного перетворювача, пересвідчившись, що тканина розташована між двома платиновими електродами. Реакції у відповідь реєстрували за допомогою сполученої з персональним комп'ютером реєструючої системи MP100W/Acknowledge. Тканини врівноважували протягом 1 години, а потім надавали стимуляції електричним полем з частотою 80 Гц і тривалістю імпульсу 0,1 мс, однополярного імпульсу, що викликається кожні 2 хвилини. Для кожного шматка тканини будували криву залежності «напруга - відповідь», а потім

впливали на кожний шматок тканини субмаксимальною напругою відповідно до його власної чутливості до напруги. Тканини промивали розчином Кребса і залишали стабілізуватися при стимуляції перед доданням сполуки, що тестується. Концентраційні криві отримували шляхом кумулятивного додання сполуки з напівлогарифмічним приростом кількості, що тестується. Як тільки відповідь на додання досягала плато, проводили наступне додання. Для кожної концентрації кожної сполуки, що додається, розраховували виражене в процентах інгібування EFS-стимульованого скорочення, будували дозові криві з використанням програмного забезпечення Graphpad Prism, і розраховували для кожної сполуки значення EC_{50} .

Дослідження часу розвитку реакції і тривалості дії проводили шляхом додання сполуки в раніше визначеній концентрації EC_{50} до тканин, що скоротилися під дією EFS, і дозволяли значенню відповіді досягнути плато. Визначали час, необхідний для досягнення 50% від значення відповіді, який являє собою час розвитку реакції. Потім тканини відмивали від сполуки шляхом промивання ванни для органів свіжим розчином Кребса, і вимірювали час, необхідний для повернення скорочення у відповідь на вплив EFS до рівня 50% від величини відповіді в присутності сполуки. Цей час називають тривалістю дії.

Індуковане метахоліном звуження бронхів *in vivo*

Самців морських свинок (Dunkin Hartley) вагою 500-600 г вирощували в групах по 5 і індивідуально ідентифікували. Тваринам давали звикнути до навколишнього їх оточення протягом, принаймні, 5 діб. Протягом цього часу і часу дослідження тваринам дозволяли доступ до води і їжі *ad libitum*.

Морським свинкам давали наркоз анестетиком галотан (5%), що вводиться шляхом інгаляції. Інтраназально вводили сполуку, що тестується, або розчинник (0,25-0,50 мл/кг). Тварин вміщували на нагрівальний килимок і давали їм відновитися від наркозу перед поверненням в їхні вольєри. Через 72 год. після введення дози морським свинкам давали смертельну дозу уретанового наркозу (250 мкг/мл, 2 мл/кг). У момент проведення хірургічного наркозу в яремну вену вводили заповнений гепаринізованим фосфатним буферним сольовим розчином (hPBS) (10 U/мл) внутрішньовенний катетер Portex для внутрішньовенного введення метахоліну. Виділяли трахею, вставляли жорсткий катетер Portex, і через рот вставляли в стравохід катетер Portex з гнучкою трубкою для дитячого вигодовування.

Потім приєднували спонтанно дишучу тварина до системи вимірювань показників дихання (EMMS, Hants, UK), що складається з пневмотахометра потокового типу і барометричного датчика. Вставлений в трахею катетер приєднували до пневмотахометру, а вставлений в стравохід катетер - до барометричного датчика. Вставлений в стравохід катетер настроювали на фоновий опір від 0,1 до 0,2 см H_2O /мл/с. Перед внутрішньовен-

ним введенням метахоліну (до 30 мкг/кг, 0,5 мл/кг) реєстрували фоновий опір протягом 2 хвилин. Після моменту внутрішньовенного введення реєстрували індуковані скорочення протягом 2 хвилин. За допомогою програмного забезпечення розраховували значення максимального опору і площі під кривою опору (AUC) протягом кожних 2 хвилин в період реєстрації, які використали для аналізу бронхозахисних ефектів сполук, що тестуються. Результати, отримані в цьому методі аналізу для сполуки прикладу 32 (0,1, 0,3 і 1 мкг/кг інтраназально), що вводиться за 4 години до індукованого метахоліном (10 мкг/кг внутрішньовенно) скорочення бронхів, і тіотропію, що виступає як сполука для порівняння, представлені на Фігурі.

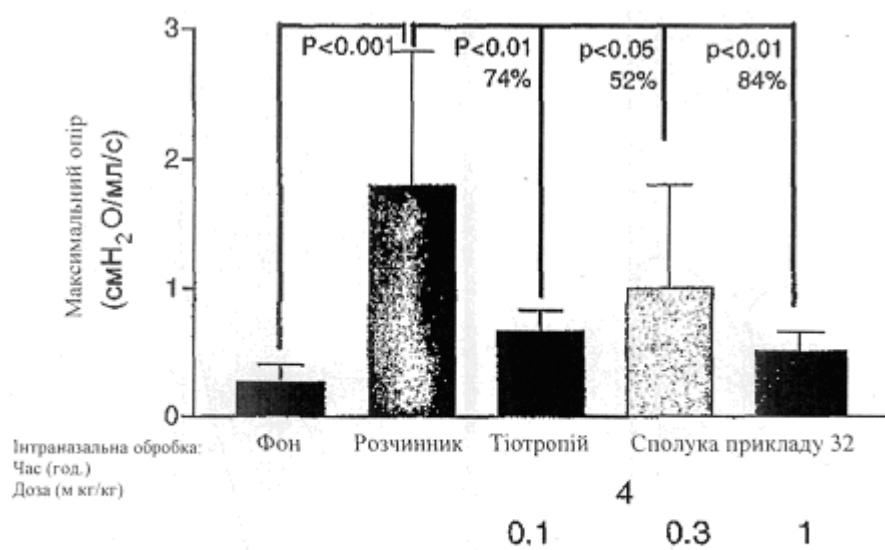
Інгібування індукованого пілокарпіном слиновиділення сполуками, що вводяться інтраназально

Морських свинок (450-550 г) придбавали в Harlan UK або David Hall, Staffs UK, і давали їм звикнути до умов мешкання протягом мінімум трьох діб перед використанням. Морських свинок розділяли випадковим чином на групи і зважували. Кожній тварині був даний легкий наркоз (4% галотан), і їй інтраназально вводили сполуку, що тестується, або розчинник (0,5 мл/кг) за 24 години до введення пілокарпіну. В момент проведення тесту морським свинкам давали смертельну дозу уретанового наркозу (25% розчин в H_2O , 1,5 г/кг). Як тільки розвивалася достатня міра наркозу (відсутність рефлексу у відповідь на щипок пальця ноги), кожній тварині в ротову порожнину на 5 хвилин вміщували гігроскопічну прокладку для висушування залишкової сліни, цю прокладку витягували і замінювали на 5 хвилин новою заздалегідь зваженою прокладкою для визначення фонового рівня продукції сліни. По завершенню цього 5-хвилинного періоду часу прокладку витягували і зважували. Перед тим як кожній тварині в задню частину шиї підшкірно вводили пілокарпін (0,6 мг/кг @ 2 мл/кг) їй в ротову порожнину вміщували нову заздалегідь зважену прокладку. Прокладку витягували, зважували і замінювали новою заздалегідь зваженою прокладкою кожні 5 хвилин протягом 15 хвилин.

Продукцію сліни розраховували шляхом віднімання заздалегідь отриманого значення маси прокладки з маси прокладки, отриманої через кожні 5 хвилин вимірювання, і складали ці значення разом для отримання значення накопичення сліни протягом 15 хвилин. Додатково до цілого 15-хвилинного періоду вимірювань може бути проаналізований кожний 5-хвилинний період. Передбачалося, що фонові продукції сліни є постійною, і для отримання фонові продукції сліни протягом 15 хвилин отримане за 5 хвилин значення множилося на три.

Інгібування слиновиділення під дією сполуки може буги розраховано з використанням наступного рівняння:

$$(1 - (\text{тест} - \text{фон}) / (\text{розчинник} - \text{фон})) * 100.$$



Фіг.