



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 114 848** <sup>(13)</sup> **C1**  
(51) МПК<sup>6</sup> **C 07 D 487/08, A 61 K 31/435**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 93058531/04, 05.05.1992  
(30) Приоритет: 20.06.1991 US 717,943  
(46) Дата публикации: 10.07.1998  
(56) Ссылки: EP, заявка, 394989, C 07 K 5/00, 1990.  
(86) Заявка PCT:  
US 92/03571 (05.05.92)

(71) Заявитель:  
Пфайзер Инк. (US)  
(72) Изобретатель: Джон Адамс Лоу III (US),  
Терри Джэй Роузен (US)  
(73) Патентообладатель:  
Пфайзер Инк. (US)

(54) ФТОРАЛКОКСИБЕНЗИЛАМИННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ,  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СПОСОБ ИНГИБИРОВАНИЯ ДЕЙСТВИЯ ВЕЩЕСТВА Р У  
МЛЕКОПИТАЮЩИХ

(57) Реферат:  
Изобретение относится к новым  
фторалкоксибензиламинным производным  
азотсодержащих гетероциклических  
соединений, в частности к соединениям

формулы I, указанной в описании. Эти новые  
соединения используются для лечения  
воспалительных заболеваний и нарушений  
центральной нервной системы, а также других  
нарушений. 3 с. и 25 з.п. ф-лы, 1табл.

RU 2 114 848 C 1

RU 2 114 848 C 1



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 114 848** <sup>(13)</sup> **C1**  
(51) Int. Cl.<sup>6</sup> **C 07 D 487/08, A 61 K 31/435**

RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 93058531/04, 05.05.1992

(30) Priority: 20.06.1991 US 717,943

(46) Date of publication: 10.07.1998

(86) PCT application:  
US 92/03571 (05.05.92)

(71) Applicant:  
Pfajzer Ink. (US)

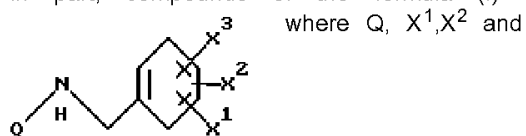
(72) Inventor: Dzhon Adams Lou III (US),  
Terri Dzhehj Rouzen (US)

(73) Proprietor:  
Pfajzer Ink. (US)

(54) FLUOROALKOXYBENZYLAMINE DERIVATIVES OF NITROGEN-CONTAINING HETEROCYCLES,  
PHARMACEUTICAL COMPOSITION, METHOD OF INHIBITION OF SUBSTANCE P EFFECT IN MAMMALIAN

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry. SUBSTANCE: invention relates to new fluoroalkoxybenzylamine derivatives of nitrogen-containing heterocyclic compounds, in part, compounds of the formula (I)



X<sup>3</sup> have values indicated above. These new compounds are used for treatment of patients with inflammatory disease, disorders of central nervous system and other damages. EFFECT: improved method of synthesis of new compounds indicated above. 26 ex, 1 tbl, 31 cl

RU 2 1 1 4 8 4 8 C 1

RU 2 1 1 4 8 4 8 C 1

Изобретение относится к новым фторалкокисбензиламинным производным азотсодержащих гетероциклов, фармацевтическим композициям, содержащим подобные соединения, и к использованию таких соединений для лечения и профилактики воспалительных процессов и нарушении центральной нервной системы, а также других нарушений. Фармацевтически активные соединения по изобретению являются антагонистами рецепторов вещества Р. Изобретение относится также к новым промежуточным соединениям, используемым в процессе синтеза таких антагонистов рецепторов Р.

Вещество Р является природным ундекапептидом, принадлежащим к семейству тахикининовых пептидов, название которых отражает их стимулирующее действие на ткань гладких мышц. Точнее, вещество Р представляет собой фармакологически активный нейропептид, производимый организмами млекопитающих (который вначале выделяли из кишок) и обладающий характерной аминокислотной последовательностью, что описано в работе Д.Ф.Вебер и др., Патент США N 4680283. Активная роль вещества Р и других тахикининов в патофизиологии различных заболеваний хорошо известна. Например, вещество Р, как показали последние исследования, участвует в передаче боли или мигрени (Б.Е.Б. Сандберг и др. "Journal of Medical Chemistry", 25, 1009, 1982), а также играет роль в таких нарушениях центральной нервной системы, как беспокойство и шизофрения, в заболеваниях органов дыхания и в воспалительных процессах, таких как астма и ревматоидный артрит, в ревматических заболеваниях, таких как фиброз, и в желудочно-кишечных нарушениях и заболеваниях желудочно-кишечного тракта, таких, как неспецифический язвенный колит и болезнь Крона и т.п. (Д. Реголи, "Trends in Cluster Headache". Под ред. Ф. Сикурети и др., "Элсевир Сайнтифик Паблишерз", Амстердам, с. 85 - 95, 1987).

Недавно были сделаны попытки получить антагонисты вещества Р и других тахикининовых пептидов, что позволило бы лучше лечить различные нарушения и заболевания из числа перечисленных выше. Некоторые из таких антагонистов, описанных в литературе, в целом имеют природу пептидов и поэтому с точки зрения метаболизма, являются слишком неустойчивыми для того, чтобы их можно было использовать в качестве лекарственных препаратов для лечения заболеваний. Непептидные антагонисты по изобретению не обладают этим недостатком, являясь намного

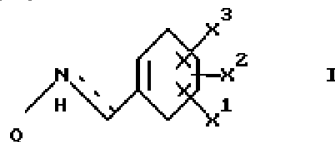
стабильнее с точки зрения метаболизма, чем упомянутые агенты.

Производные хинуклидина и родственные соединения, проявляющие активность в качестве антагонистов рецептора вещества Р, описаны в Заявке на патент PCT/US89/05338, зарегистрированной 20 ноября 1989 г. и в Заявке на патент США сер. N 557442, зарегистрированной 23 июля 1990 г. Обе заявки являются родственными настоящей заявке.

Аналогичные соединения упомянуты в Заявках на патенты PCT /US91/ 02853 и N PCT /US91/03363, зарегистрированных 25 апреля 1991 г. и 15 мая 1991 г. соответственно. Данные заявки также являются родственными настоящей заявке.

Производные пиперидина и родственные гетероциклические азотсодержащие соединения, используемые в качестве антагонистов вещества Р, упомянуты в Заявке на патент США сер. N 619361, зарегистрированной 28 ноября 1990 г. и в Заявке на патент США сер. N 590423, зарегистрированной 28 сентября 1990 г. Обе заявки являются родственными настоящей заявке.

Изобретение относится к соединениям формулы I



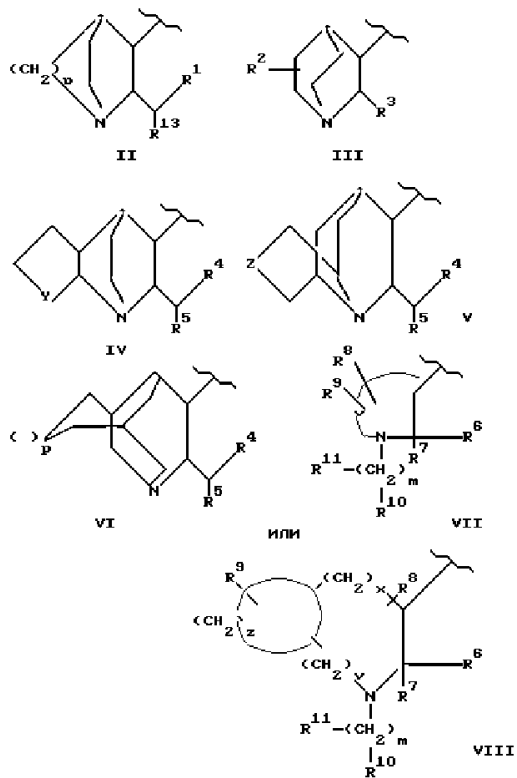
где X<sup>1</sup> представляет собой водород, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкокси, возможно замещенный одним - тремя атомами фтора, или C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкил, возможно замещенный одним - тремя атомами фтора;

X<sup>2</sup> и X<sup>3</sup> независимо выбирают из водорода, галогена, нитро, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкила, возможно замещенного одним - тремя атомами фтора, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкокси, возможно замещенного одним - тремя атомами фтора, трифторметила, гидрокси, фенила, циано, amino, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкиламино, ди-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкиламино, - NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил- NH-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, гидрокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила, -

и - C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила;

Q представляет собой группу формул II-VIII



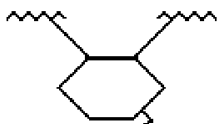
где  $R^1$  представляет собой радикал, выбираемый из группы, в которую входят фурил, тиенил, пиридил, индолил, бифенил и фенил, возможно замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбираемыми из галогена  $C_1-C_{10}$ -алкил, возможно замещенного одним - тремя атомами фтора,  $C_1-C_{10}$ -алкокси, возможно замещенного одним - тремя атомами фтора, карбокси, бензилоксикарбонила и  $C_1-C_3$ -алкоксикарбонила;

$R^{13}$  выбирают из разветвленного  $C_3-C_4$ -алкила, разветвленного  $C_5-C_6$ -алкенила,  $C_5-C_7$ -циклоалкила и радикалов, перечисленных в  $R^1$ ;

$R^2$  представляет собой водород или  $C_1-C_6$ -алкил;

$R^3$  - фенил, бифенил, нафтил, пиридил, бензгидрил, тиенил или фурил, и  $R^3$  может быть замещен одним - тремя заместителями, независимо выбираемыми из галогена,  $C_1-C_{10}$ -алкила, возможно замещенного одним - тремя атомами фтора и  $C_1-C_{10}$ -алкокси, возможно замещенного одним - тремя атомами фтора;

$Y - (CH_2)_l$ , где  $l$  представляет собой целое число от одного до трех, или  $Y$  представляет собой группу формулы IX



$Z$  - кислород, серу, amino,  $C_1-C_3$ -алкиламино или  $(CH_2)_n$ , где  $n$  - целое число 0,1 или 2;

$O =$  двум или трем;

$p = 0$  или 1;

$R^4$  представляет собой фурил, тиенил, пиридил, индолил, бифенил или фенил, возможно замещенный одним - тремя заместителями, независимо выбираемыми из

галогена,  $C_1-C_{10}$ -алкила, возможно замещенного одним - тремя атомами фтора,  $C_1-C_{10}$ -алкокси, возможно замещенного одним - тремя атомами фтора, карбокси,  $C_1-C_3$ -алкоксикарбонила и бензилоксикарбонила;

$R^5$  - тиенил, бифенил или фенил, возможно замещенный одним - тремя заместителями, независимо выбираемыми из галогена,  $C_1-C_{10}$ -алкила, возможно замещенного одним - тремя атомами фтора и  $C_1-C_{10}$ -алкокси, возможно замещенного одним - тремя атомами фтора;

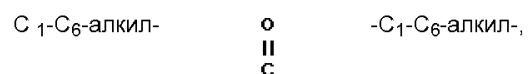
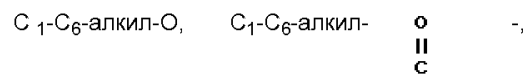
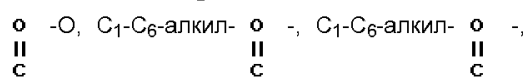
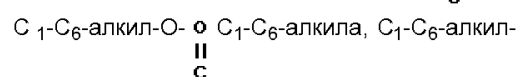
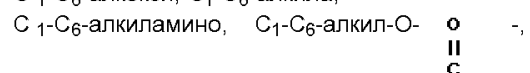
каждая из двух пунктирных линий в формуле I и пунктирная линия в формуле II представляют собой возможную двойную связь, которая может существовать в том случае, когда  $Q$  представляет собой группу формулы II;

$X$  представляет собой  $(CH_2)_q$ , где  $q$  - целое число 1 - 6, и где одна любая из простых связей углерод-углерод в указанном  $(CH_2)_q$  может быть замещена на двойную связь углерод-углерод, и где один из атомов углерода в указанном  $(CH_2)_q$  может быть замещен  $R^8$ , и где любой из атомов углерода в указанном  $(CH_2)_q$  может быть замещен  $R^9$ ;

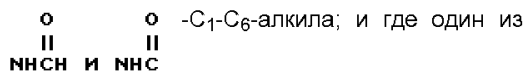
$m$  - целое число 0 - 8, и любая из простых связей углерод-углерод в  $(CH_2)_m$  может быть замещена двойной связью углерод-углерод или тройной углеродной связью, и любой из атомов углерода в  $(CH_2)_m$  может быть замещен  $R^{11}$ ;

$R^6$  представляет собой радикал, выбираемый из водорода,  $C_1-C_6$ -алкила с прямой или разветвленной цепью,  $C_3-C_7$ -циклоалкила, где один из атомов углерода может быть замещен азотом, кислородом или серой, арила, выбираемого из бифенила, фенил, инданила и нафтила; гетероарила, выбираемого из тиенила, фурила, пиридила, тиазолила, изотиазолила, оксазолила, изоксазолила, триазиолила, тетразолила и хинолила;

фенил- $C_2-C_6$ -алкила, бензгидрила и бензила, где каждая из указанных арильных и гетероарильных групп и фенильные фрагменты указанных бензила, фенил- $C_2-C_6$ -алкила и бензгидрила могут быть замещены одним или более заместителями, независимо выбираемыми из галогена, нитро,  $C_1-C_{10}$ -алкила, возможно замещенного одним - тремя атомами фтора,  $C_1-C_{10}$ -алкокси, возможно замещенного одним - тремя атомами фтора, амино, гидрокси,  $C_1-C_6$ -алкила,  $C_1-C_6$ -алкокси,  $C_1-C_6$ -алкила,



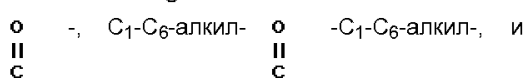
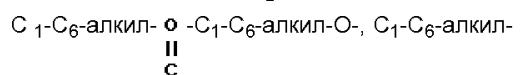
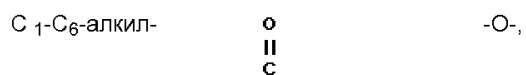
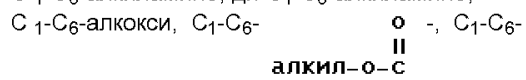
ди-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкиламино,



фенильных фрагментов указанного бензгидрила может быть замещен нафтилом, тиенилом, фурилом или пиридилом;

R<sup>7</sup> представляет собой водород, фенил или С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил; или R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> вместе с углеродом к которому они присоединены, образуют насыщенное карбоциклическое кольцо, имеющее 3 - 7 атомов углерода, где один из указанных атомов углерода может быть замещен кислородом, азотом или серой;

R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> каждый независимо выбирают из водорода, гидрокси, галогена, amino, оксо (=O), нитрила, гидрокси - С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкила, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси - С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкила, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкиламино, ди-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкиламино, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-



радикалов, перечисленных в R<sup>6</sup>;

R<sup>10</sup> представляет собой NHCR<sup>12</sup>, NHCH<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>12</sup> или один из радикалов, перечисленных в любом из R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup>;

R<sup>11</sup> - оксимино (=NOH) или один из радикалов, перечисленных в любом из R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup>;

R<sup>12</sup> - С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил, водород, фенил-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил или фенил, возможно замещенный С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкилом; при условии, что а) когда m равно 0, R<sup>11</sup> отсутствует, б) ни один из R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> и R<sup>11</sup> не может образовывать вместе с углеродом, к которому он присоединен, кольцо с R<sup>7</sup>, с) когда Q представляет собой группу формулы VIII, R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> не могут быть присоединены к одному и тому же атому углерода, д) когда R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> присоединены к одному и тому же атому углерода, то любой из радикалов R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> выбирают независимо из водорода, фтора, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкила, гидрокси - С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкила и С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкила, или R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют С<sub>3</sub>-С<sub>6</sub>-насыщенное карбоциклическое кольцо, которое образует спиро соединение с азотосодержащим кольцом, к которому они присоединены, е) азот из формулы I не может быть соединен двойной связью с Q и замещенной

бензильной группой, к которой он присоединен, ф) когда Q представляет собой группу формулы VII и q) равно 2, а любой из R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> представляет собой 5-гидрокси-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил или

5-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил, то другой из радикалов R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> представляет собой либо 5-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил, либо водород, г) когда Q представляет собой группу формулы VII, и q равно 2, тогда ни один из R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> не является 4-гидрокси-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкилом или 4-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси-С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкилом, h) когда ни один из X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> или X<sup>3</sup> не является фторированной алкоксильной группой, то по меньшей мере один из R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> и R<sup>13</sup> представляет собой арильную группу, замещенную фторированной алкоксильной группой.

Изобретение относится также к фармацевтически приемлемым солям соединений формулы (I), получаемым при добавке кислот или оснований. Для получения фармацевтически приемлемых солей основных соединений по изобретению используют те кислоты, которые образуют нетоксичные соли, т.е. соли, содержащие фармацевтически приемлемые анионы, такие как гидрохлорид, гидробромид, гидроидрид, нитрат, сульфат, бисульфат, фосфат, кислый фосфат, ацетат, лактат, цитрат, кислый цитрат, тартрат, битартрат, скуцинат, малеат, фумарат, глюконат, сахарат, бензоат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, p-толуолсульфонат, а также памоат /т.е. 1,1'-метилена-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат)/.

Термин "галоген" в тексте обозначает хлор, фтор бром и йод.

Термин "алкил" в тексте обозначает насыщенные одновалентные углеводородные радикалы с прямой или разветвленной цепью или циклическими фрагментами, или их комбинации.

Термин "один или более заместителей" в тексте означает от одного до максимально возможного числа заместителей, которое зависит от количества имеющихся мест связывания.

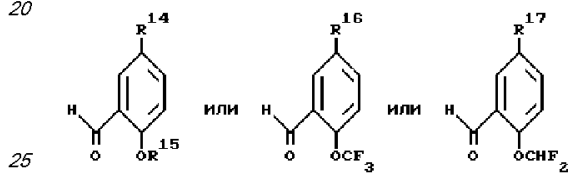
Предпочитаемыми соединения формулы I являются соединения, где R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>7</sup> представляют собой фенил, R<sup>2</sup> - водород, R<sup>3</sup> представляет собой фенил, возможно замещенный хлором, фтор, С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкил, возможно замещенный одним - тремя атомами фтора, или С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>-алкокси, возможно замещенный одним - тремя атомами фтора, m равно 0 и n равно 3 или 4.

Наиболее предпочтительными соединениями формулы I являются следующие:

- (2S, 3S)-3-(5-трет-бутил-2-метоксибензил)амино-2-(3-трифторметокси-фенил)пиперидин;
- (2S, 3S)-3-(2-изопропокси-5-трифторметоксibenзил)амино-2-фенил-пиперидин;
- (2S, 3S)-3-(2-этокси-5-трифторметоксибензил)амино-2-фенил-пиперидин;
- (2S, 3S)-3-(2-метокси-5-трифторметоксибензил)-амино-2-фенил-пиперидин;
- (2S, 3S)-3(5-трет-бутил-2-трифторметоксibenзил)амино-2-фенил-пиперидин;
- 2-(диферилметил)-N-(2-метокси-5-трифторметоксифенил)метил-1-азабицикло

[2.2.2]октан-3-амин;  
 (2S,  
 3S)-3-[5-хлоро-2-(2,2,2-трифторэтокси)-бензил  
 ] амино-2-фенил-пиперидин;  
 (2S,3S)-3-(5-трет-бутил-2-трифторметокси  
 бензил)амино-2-фенил-пиперидин;  
 (2S,3S)-3-(2-изопропокси-5-трифторметокс  
 ибензил)амино-2-фенил-пиперидин;  
 (2S,  
 3S)-3-(2-дифторметокси-5-трифторметоксiben  
 зил)-амино-2-фенилпиперидин;  
 (2S,3S)-2-фенил-3-[2-(2,2,2-трифторэтокси  
 бензил)аминопиперидин;  
 (2S,3S)-2-фенил-3-(2-трифторметоксiben  
 зил)]аминопиперидин.  
 Другие соединения формулы I включают:  
 3-[N-(2-метокси-5-трифторметоксiben  
 зил)амино]-5,5-диметил-2-фенилпирролидин;  
 3-[N-(2-метокси-5-трифторметоксiben  
 зил)амино]-4,5-диметил-2-фенилпирролидин;  
 3-(2-циклопропилокси-5-трифторметоксiben  
 зил)амино-2-фенил-пиперидин;  
 3-(2-циклопропилметокси-5-трифторметокс  
 ибензил)амино-2-фенил-пиперидин;  
 3-(2-дифторметокси-5-фенилбензил)амино  
 -2-фенилпиперидин;  
 3-(5-циклопропилметокси-2-дифторметокс  
 ибензил)амино-2-фенилпиперидин;  
 3-(2-метоксибензил)амино-2-(3-трифторме  
 токсифенил)-пиперидин;  
 3-(2-метокси-5-трифторметоксiben  
 зил)амино-2-(3-трифторметоксифенил)пиперидин;  
 2-фенил-3-(5-п-пропил-2-трифторметоклси  
 бензил)аминопиперидин;  
 3-(5-изопропил-2-трифторметоксiben  
 зил)амино-2-фенилпиперидин;  
 3-(5-этил-2-трифторметоксiben  
 зил)амино-2-фенилпиперидин;  
 3-(5-втор-бутил-2-трифторметоксiben  
 зил)амино-2-фенилпиперидин;  
 3-(5-дифторметокси-2-метоксiben  
 зил)амино-2-фенилпиперидин;  
 3-(2-метокси-5-трифторметоксiben  
 зил)амино-2-фенилпирролидин;  
 3-(2-метокси-5-трифторметоксiben  
 зил)амино-2-фенилгомопиперидин;  
 2-бензгидрил-3-(2-метокси-5-трифторметок  
 сiben  
 зил)аминопирролидин;  
 2-бензгидрил-3-(2-метокси-5-трифторметок  
 сiben  
 зил)аминоггомопиперидин;  
 3-[2,5-бис-(2,2,2-трифторэтокси)бензил]ам  
 ино-2-фенилпиперидин;  
 2-фенил-3-(3-трифторметоксiben  
 зил)амин  
 опиперидин;  
 2-бензгидрил-3-(2-метокси-5-трифторметок  
 сiben  
 зил)аминопиперидин;  
 1-(5,6-дифторгексил)-3-(2-метокси-5-трифт  
 орметоксiben  
 зил)амино-2-фенилпиперидин;  
 1-(6-гидроксигексил)-3-(2-метокси-5-трифт  
 орметоксiben  
 зил)амино-2-фенилпиперидин;  
 3-фенил-4-(2-метокси-5-трифторметоксiben  
 зил)амино-2-азабицикло[3.3.0] октан;  
 4-бензгидрил-5-(2-метокси-5-трифторметок  
 сiben  
 зил)амино-3-азабицикло [4.1.0]гептан;  
 4-(2-метокси-5-трифторметоксiben  
 зил)ами  
 но-3-фенил-2-азабицикло[4.4.0] декан;  
 2-фенил-3-(2-метокси-5-трифторметоксiben  
 зил)аминохинуклидин;  
 8-бензгидрил-N-(2-метокси-5-трифтормето  
 ксiben  
 зил)-9-азатрицикло  
 [4.3.1.0<sup>4,9</sup>]декан-7-амин;  
 9-бензгидрил-N(2-метокси-5-трифторметок  
 сiben  
 зил)-10-азатрицикло  
 [4.4.1.0<sup>5,10</sup>]ундекан-8-амин;  
 9-бензгидрил-N-(2-метокси-5-трифтормето

ксiben  
 зил)-3-тиа-10-азатрицикло[4.4.0<sup>5,10</sup>  
 ]ундекан-8-амин;  
 8-бензгидрил-N-(2-метокси-5-трифтормето  
 ксiben  
 зил)-9-азатрицикло  
 [4.3.1.0<sup>4,9</sup>]декан-7-амин;  
 5,6-пентаметилен-2-бензгидрил-3-(2-меток  
 си-5-трифторметоксiben  
 зил)  
 аминохинуклидин;  
 5,6-триметилен-2-бензгидрил-3-(2-метокси  
 -5-трифторметоксiben  
 зил)- аминохинуклидин;  
 9-бензгидрил-N-((2-метокси-5-трифтормет  
 оксифенил)-метил)-3-окса-10-  
 азатрицикло[4.4.0<sup>5,10</sup>]ундекан-3-амин;  
 8-бензгидрил-N-((2-метокси-5-трифтормет  
 оксифенил)-метил)-7-азатрицикло  
 [4.4.1.0<sup>5,10</sup>]ундекан-9-амин;  
 2-бензгидрил-N-((2-метокси-5-трифтормет  
 оксифенил)метил)-1-азабицикло  
 [3.2.2]нонан-3-амин.  
 Изобретение относится также к  
 соединению формулы



где  
 R<sup>14</sup> представляет собой трифторметокси  
 или дифторметокси;  
 R<sup>15</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил;  
 R<sup>16</sup> - дифторметокси или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил;  
 R<sup>17</sup> - трифторметокси, дифторметокси,  
 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси.

Изобретение относится также к  
 фармацевтической композиции для лечения  
 или профилактики воспалений, (например,  
 артрита, псориаза, астмы и воспалительных  
 заболеваний кишечника), состояний  
 беспокойства, депрессии или дистимических  
 нарушений, колита, психоза, болей,  
 гастроэзофагеального рефлюкса, аллергий,  
 таких как экзема и ринит, хронической  
 обструкции дыхательных путей, повышенной  
 чувствительности, вазоспастических  
 заболеваний, таких как ангина, мигрень и  
 болезнь Рейно, фиброза и коллагеновых  
 болезней, таких как склеродермический и  
 эозинофильный фасциолез, дистрофия  
 симпатических рефлексов, таких как плечевой  
 синдром, алкоголизма, соматических  
 нарушений, вызванных стрессами,  
 периферийной невропатии, невралгии,  
 невропатологических нарушений, таких как  
 болезнь Альцгеймера, деменции, вызванной  
 СПИДом, диабетической невропатии и  
 рассеянного склероза, нарушений связанных  
 с иммунологическим усилением или  
 ослаблением, таких как системная красная  
 волчанка, и ревматических заболеваний,  
 таких как фиброз у млекопитающих, включая  
 человека, включающей некоторое количество  
 соединения формулы I или фармацевтически  
 приемлемой соли этого соединения,  
 достаточное для эффективного лечения или  
 профилактики таких заболеваний, и  
 фармацевтически-приемлемый носитель.

Изобретение относится также к способу  
 лечения или профилактики болезненных  
 состояний, вызванных воспалением  
 (например, артритом, псориазом, астмой и  
 воспалительными заболеваниями кишечника),

беспокойств, депрессивных или дистимических нарушений, колита, психоза, болей, гастроэзофагеального рефлюкса, аллергий, таких как экзема и ринит, хронической обструкции дыхательных путей, повышенной чувствительности, вазоспастических заболеваний, таких как ангина, мигрень и болезнь Рейно, фиброза и коллагеновых заболеваний, таких как склеродермический и эозинофильный фасциолез, дистрофии симпатических рефлексов, таких как плечевой синдром, алкоголизма, соматических нарушений, вызванных стрессами, периферийной невропатии, невралгии, невропатологических нарушений, таких как болезнь Альцгеймера, деменции, вызываемой СПИДом, диабетической невропатии и рассеянного склероза, нарушений, связанных с иммунологическим усилением и ослаблением, таких как системная красная волчанка, и ревматических заболеваний, таких как фиброз у млекопитающих, включая человека, который состоит в том, что указанному млекопитающему назначают определенное количество соединения формулы I, или фармацевтически приемлемой соли этого соединения, достаточное для эффективного лечения или профилактики болезненного состояния.

Изобретение относится также к фармацевтической композиции для антагонизма воздействию вещества Р в организме млекопитающего, включая человека, включающей соединение формулы I в количестве, обеспечивающем антагонизм веществу Р, или фармацевтически приемлемую соль этого соединения, и фармацевтически приемлемый носитель.

Изобретение относится также к способу обеспечения антагонизма воздействиям вещества Р в организме млекопитающего, включая человека, который включает назначение указанному млекопитающему соединения формулы I в количестве, обеспечивающем антагонизм веществу Р, или фармацевтически приемлемой соли этого соединения.

Изобретение относится также к фармацевтической композиции для лечения или профилактики нарушений у млекопитающих, включая человека, возникающих в результате избытка вещества Р, которая включает соединение формулы I или фармацевтически приемлемую соль этого соединения в количестве, обеспечивающем антагонизм веществу Р, а также фармацевтически приемлемый носитель.

Изобретение относится также к способу лечения или предотвращения нарушений у млекопитающих, включая человека, возникающих в результате избытка вещества Р, который состоит в том, что указанному млекопитающему назначают соединение формулы I или фармацевтически приемлемую соль этого соединения в количестве, обеспечивающем антагонизм веществу Р.

Изобретение относится также к фармацевтической композиции для лечения или профилактики болезненных состояний, вызванных воспалениями (например артритом, псориазом, астмой и воспалительными заболеваниями кишечника), состояния беспокойства, депрессии или

дистимических нарушений, колита, психоза, болей, гастроэзофагеального рефлюкса, аллергий, таких как экзема и ринит, хронической обструкции дыхательных путей, повышенной чувствительности, вазоспастических заболеваний, таких как ангина, мигрень и болезнь Рейно, фиброза и коллагеновых заболеваний, таких как склеродермический и эозинофильный фасциолез, дистрофии симпатических рефлексов, таких как плечевой синдром, алкоголизма, соматических нарушений, вызванных стрессами, периферийной невропатии, невралгии, невропатологических нарушений, таких как болезнь Альцгеймера, деменции, вызываемой СПИДом, диабетической невропатии и рассеянного склероза, нарушений, связанных с иммунологическим усилением и ослаблением, таких как системная красная волчанка, и ревматических заболеваний, таких как фиброз у млекопитающих, включая человека, которая включает соединение формулы I или фармацевтических приемлемую соль этого соединения в количестве, обеспечивающем антагонизм воздействию вещества Р на участке рецептора этого вещества, а также фармацевтические приемлемый носитель.

Изобретение относится также к способу лечения или профилактики болезненных состояний, вызванных воспалениями (например артритом, псориазом, астмой и воспалительными заболеваниями кишечника), состояния беспокойства, депрессии или дистимических нарушений, колита, психоза, болей, гастроэзофагеального рефлюкса, аллергий, таких как экзема и ринит, хронической обструкции дыхательных путей, повышенной чувствительности, вазоспастических заболеваний, таких как ангина, мигрень и болезнь Рейно, фиброза и коллагеновых заболеваний, таких как склеродермический и эозинофильный фасциолез, дистрофии симпатических рефлексов, таких как плечевой синдром, алкоголизм, соматических нарушений, вызываемых стрессами, периферийной невропатии, невралгии, невропатологических нарушений, таких как болезнь Альцгеймера, деменции, вызванной СПИДом, диабетической невропатии и рассеянного склероза, нарушений, связанных с иммунологическим усилением и ослаблением, таких как системная красная волчанка, и ревматических заболеваний, таких как фиброз у млекопитающих, включая человека, включающий назначение указанному млекопитающему соединения формулы I или фармацевтически приемлемой соли этого соединения в количестве, обеспечивающем антагонизм воздействию веществ Р на участке рецептора этого вещества.

Изобретение относится также к фармацевтической композиции для лечения и профилактики таких нарушений у млекопитающих, включая человека, лечение или профилактику которых осуществляют или ускоряют посредством снижения нейротрансмиссии посредством вещества Р, каковая композиция включает соединение формулы I или фармацевтических приемлемую соль этого соединения в количестве, обеспечивающем антагонизм воздействию веществ Р на участке рецептора этого вещества, а также фармацевтически

приемлемый носитель.

Изобретение относится также к способу лечения или профилактики таких нарушений у млекопитающих, включая человека, лечение или профилактику которых осуществляют или облегчают посредством снижения нейротрансмиссии осуществляемой посредством вещества Р, каковой способ включает назначение указанному млекопитающему соединения формулы I или фармацевтически приемлемой соли этого соединения в количестве, обеспечивающем антагонизм воздействию вещества Р на участке рецептора этого вещества.

Изобретение относится также к фармацевтической композиции для лечения или профилактики таких нарушений у млекопитающих, включая человека, лечение или профилактику которых осуществляют или ускоряют посредством снижения нейротрансмиссии, осуществляемой посредством вещества Р, каковая композиция включает соединение формулы I или фармацевтически приемлемую соль этого соединения в количестве, обеспечивающем эффективное лечение или профилактику таких нарушений, и фармацевтически приемлемый носитель.

Изобретение относится также к способу лечения или профилактики таких нарушений у млекопитающих, включая человека, лечение или профилактику которых осуществляют или облегчают посредством снижения нейротрансмиссии, осуществляемой посредством вещества Р, каковой способ включает назначение указанным млекопитающим соединения формулы I или фармацевтически приемлемой соли этого соединения в количестве, обеспечивающем эффективное лечение или профилактику.

Соединения формулы I имеют хиральные центры и поэтому существуют в различных энантиомерных формах. Изобретение относится ко всем оптическим изомерам и всем стереоизомерам соединения формулы I и смесей этих изомеров и стереоизомеров.

Формула 1 включает соединения, идентичные соединениям, представленным на схеме, а также такие соединения, где один или более атомы водорода заменены радиоактивными изотопами. Такие радиомаркированные соединения используют в научных и диагностических исследованиях, затрагивающих фармакинетику метабозима и связанные с ней проблемы. Подобные исследования включают метод меченых атомов с использованием радиоактивного лиганда, ауторадиографию и изучение связывания *in vivo*, а в диагностике эти вещества применяют в исследованиях, изучающих связывание *in vivo* вещества Р рецепторами в соответствующих тканях мозга человека, что помогает диагностировать воспаления, например, помогает определить иммунные клетки или клетки, непосредственно участвующие в нарушениях, связанных с воспалительными заболеваниями кишечника. В числе радиомаркированных форм соединений формулы I соединения, содержащие тритий и изотопы C<sup>14</sup>.

Соединения формулы I могут быть получены с помощью реакций, представленных на нижеследующей схеме. За исключением особо оговоренных случаев,

радикалы R<sup>1</sup> - R<sup>13</sup>, X, Z, O, Y, m, n, o, p, q, k, y, и z на схеме и в описании имеют вышеприведенные значения.

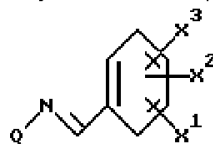
Соединения формулы I могут быть получены способами, проиллюстрированными в конце описания на схемах 1 и 2.

На схеме 1 соединения формулы X подвергаются гидролизу для удаления метоксибензильной группы, для чего используют сильную минеральную кислоту, такую как соляная, бромистоводородная или иодистоводородная кислота, при температуре от комнатной до температуры перегонки кислоты. Предпочтительно реакцию проводят в бромистоводородной кислоте при температуре перегонки. Эта реакция, в результате которой получают соответствующие соединения формулы XI, обычно протекает около 2 ч.

Для тех соединений формулы X, где Q представляет собой группу формулы VII или VIII предпочтительно удалять метоксибензильную группу путем обработки водородом в присутствии катализатора, содержащего металл, такой как платина или палладий. Обычно эту реакцию проводят в инертном растворителе, таком как уксусная кислота или низший алканол, при температуре 0 - 50°C. (В другом варианте эти соединения обрабатывают растворяющим металлом, таким как литий или натрий, в аммиаке при от -30 до около -78°C, или формиатом (солью) в присутствии палладия, или циклогексаном в присутствии палладия). Предпочтительно обрабатывать такие соединения водородом в присутствии палладия на угле в смеси метанол/этанол в воде или в соляной кислоте, содержащей смесь метанол/этанол, при температуре около 25°C.

Полученные соединения формулы XI преобразуют в соответствующие соединения формулы I посредством взаимодействия с соответствующим соединением формулы XII (как изображено на схеме 1). Эту реакцию обычно проводят в присутствии восстановителя, такого как цианоборгидрид натрия, триацетоксиборгидрид натрия, боргидрид натрия, водорода и металлического катализатора, цинка и соляной кислоты, боран-диметилсульфида или муравьиной кислоты, при температуре от около -60 до около 50°C. В числе подходящих инертных растворителей, используемых в этой реакции, - низшие алканола (например, метанол, этанол и изопропанол), уксусная кислота и тетрагидрофуран (THF). Предпочтительно в качестве растворителя использовать уксусную кислоту, в качестве восстановителя триацетоксиборгидрид натрия и проводить реакцию при температуре около 25°C.

Согласно альтернативному варианту взаимодействие соединения формулы XI с соединением формулы XII можно осуществлять в присутствии осушителя или используя аппарат, предназначенный для азеотропного удаления образующейся воды, до получения имина формулы

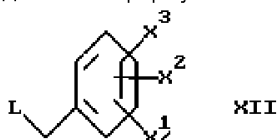


которое затем взаимодействуют с



восстановителем, как описано выше, предпочтительно с триацетоксиборгидридом натрия, при комнатной температуре. Получение имина обычно осуществляют в инертном растворителе, таким как бензол, ксилол или толуол, предпочтительно в толуоле, при температуре около 25 - 110°C, предпочтительно при температуре перегонки растворителя. Подходящие системы осушитель/растворитель включают тетрахлорид титана/дихлорметан, титанизопропоксид/дихлорметан и молекулярные сита THF. Предпочитаемой системой является тетрахлорид титана/дихлорметан.

Соединения формулы XI можно преобразовать в соответствующие соединения формулы I посредством взаимодействия с соответствующим соединением формулы

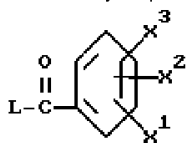


где

L представляет собой уходящую группу например хлор-, бром-, иод-, тозилат или мезилат.

Эту реакцию обычно проводят в инертном растворителе, таком как дихлорметан или THF, предпочтительно в дихлорметане, при температуре 0 - 60°C, предпочтительно при около 25°C.

Соединения формулы XI могут быть преобразованы также в соответствующие соединения формулы I путем взаимодействия с соответствующим соединением формулы



где

L имеет вышеуказанные значения или представляет собой имидазол, а затем реакцию смесь восстанавливают до получения амида. Эту реакцию обычно проводят в инертном растворителе, таком как THF, или дихлорметан, при температуре от -20 до около 60°C, предпочтительно в дихлорметане при температуре около 0°C. Восстановление полученного амида осуществляют путем обработки восстановителем, таким как боран-диметилсульфидный комплекс, алюмогидрид лития или диизобутилалюминийгидрид, в инертном растворителе, таком как этиловый эфир или THF. Температура реакции может варьироваться от 0°C до приблизительно температуры перегонки растворителя. Предпочтительно проводить восстановление при использовании боран-диметилсульфидного комплекса в THF при температуре около 60°C.

В тех случаях, когда Q представляет собой группу формулы II исходные материалы формулы X можно получить способом, описанным в Заявке на патент США сер. N 566338, поданной 20 июля 1990 г. фирмой "Пфазер Инк". Эта заявка полностью включена в настоящий текст.

В тех случаях, когда Q представляет собой группу формулы III, то исходные материалы формулы X можно получить способом, описанным в Заявке на патент США сер. N 532525, поданной 1 июня 1990 г. и в заявке на PCT патент с приоритетом от 25 апреля 1991 г. под названием "3-амино-2-арил-хинуклидины". Обе эти заявки поданы фирмой "Пфайзер Инк" и полностью включены в настоящий текст.

В тех случаях, когда Q представляет собой группу формулы IV, V или VI, то исходные материалы формулы X могут быть получены способом, описанным в Заявке на патент США сер. N 557442, поданной 23 июля 1990 г., и в заявке на патент PCT с приоритетом от 15 мая 1991 г. под названием "Производные хинуклидина". Обе эти заявки поданы фирмой "Пфайзер Инк" и полностью включены в настоящий текст.

В тех случаях, когда Q представляет собой группу формулы VII, исходные материалы формулы X могут быть получены способом, описанным в нижеследующих заявках на патенты фирмы "Пфазер Инк", заявка на патент США сер. N 619361, подана 28 ноября 1990 г. заявка на патент США сер. N 675244, подана 26 марта 1991 г., заявка на патент США сер. N 800667, подана 27 ноября 1991 г., заявка на патент PCT сер. N PCT/US 92/00065, подана 4 января 1992 г. Перечисленные четыре заявки полностью включены в настоящий текст.

В тех случаях, когда Q представляет собой группу формулы VIII, исходные материалы формулы X могут быть получены способом, описанным в Заявке на патент США сер. N 590423, поданной 28 сентября 1990 г. фирмой "Пфайзер Инк". Эта заявка полностью включена в настоящий текст.

На схеме 2 проиллюстрирован альтернативный способ получения соединения формулы I, где Q представляет собой группу формулы VII.

Как показано на схеме 2, восстановительное аминирование соединения формулы XII с помощью цианоборгидрида натрия или триацетоксиборгидрида натрия и соединения формулы XIII дает соединение формулы XIV. Эту реакцию обычно проводят в полярном органическом растворителе, таком как уксусная кислота или низший алканол, при температуре 0 - 50°C. Предпочитаемым растворителем является метанол, и реакцию лучше всего проводить при температуре около 25°C. Желательно, чтобы pH реакционной смеси составляла 4 - 5.

Восстановление соединения формулы XIV дает соединение формулы I, где Q представляет собой группу формулы VII, а m равно 0.

Подходящие восстановители включают боран-диметилсульфид в THF, алюмогидрид лития, боран в THF и боргидрид натрия - хлорид титана (IV). Наилучшие результаты получают при использовании боран-диметилсульфида в THF. Реакцию можно проводить при температурах от комнатной до около 150°C, предпочтительно при температуре перегонки растворителя.

Полученные соединения формулы I можно преобразовать в соединение формулы I, где Q представляет собой группу формулы VII, а m не равно 0, имеющую то же

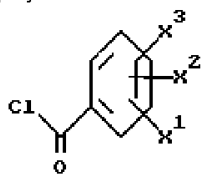
стереохимическое строение, путем взаимодействия с соответствующим соединением формулы  $R^{10}-(CH_2)-L'$ , где  $L'$  представляет собой галоген, мезилат или тозилат, и где одна из простых связей углерод-углерод в указанном радикале  $(CH_2)_m$  может быть заменена двойной связью углерод-углерод или тройной связью, и где один из атомов углерода в  $(CH_2)_m$  может быть замещен  $R^{11}$ . Такую реакцию обычно проводят в присутствии основания, такого как триэтиламин или трет-бутоксид калия, в полярном растворителе, таком как метилхлорид или дихлорэтан, и при температуре от комнатной до около  $150^\circ C$ . Предпочтительно проводить реакцию при температуре перегонки в метилхлориде в присутствии триэтиламина.

Исходные материалы формулы XIII могут быть получены способом, описанным в Заявке на патент США сер. N 619361, поданной 28 ноября 1990 г. фирмой "Пфазер Инк". Эта заявка полностью включена в настоящий текст.

Схема 3, представленная в конце описания, иллюстрирует альтернативный способ получения соединения формулы I, где Q представляет собой группу формулы VIII.

Как показано на схеме 3, восстановительное аминирование соединения формулы XII в присутствии соединения формулы XV дает соединение формулы XVI. В числе восстановителей, которые могут быть использованы в этой реакции, - водород в присутствии металлического катализатора, боргидрид натрия, цианоборгидрид натрия и триацетоксиборгидрид натрия. Эту реакцию обычно проводят в полярном растворителе, таком как уксусная кислота, или низший алканол, в присутствии осушителя, такого как молекулярные сита, при температуре  $0 - 50^\circ C$ . Предпочитаемым растворителем является метанол, реакцию желательно проводить при  $25^\circ C$ . Желательно также, чтобы pH реакционной смеси составляла  $4 - 5$ .

В другом варианте соединения формулы XVI получают путем ацилирования соединения формулы XV соединением формулы



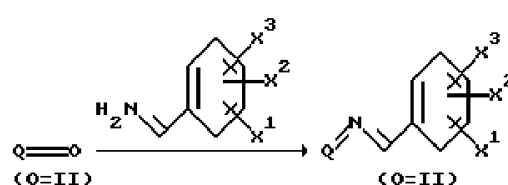
после чего полученный амид восстанавливают. Ацилирование обычно проводят в полярном растворителе, например дихлорметане, THF или этиловом эфире, при температуре  $0 - 60^\circ C$ . Предпочитаемым растворителем является дихлорметан, реакцию желательно проводить при температуре около  $25^\circ C$ . В числе восстановителей, используемых для восстановления амида, - алюмогидрид лития и боран-диметилсульфид. Восстановление обычно осуществляют в полярном растворителе, например в эфире THF или DME, при температуре от около  $0^\circ C$  до температуры перегонки растворителя, предпочтительно при комнатной температуре.

Соединения формулы XVI могут быть преобразованы в соответствующие соединения формулы I, где Q представляет собой группу формулы VIII, а m равно 0, посредством взаимодействия с формиатом аммония в присутствии палладия на угле, например 10% палладия на угле. Обычно используют такой полярный растворитель, как этилацетат или низший алканол, и реакция протекает при температуре от комнатной до около  $150^\circ C$  в течение  $0,5 - 24$  ч. Предпочтительно проводить реакцию в этаноле при комнатной температуре в течение  $3 - 24$  ч.

Соединения формулы I, полученные вышеописанным способом, можно преобразовать в соединения, идентичные во всем, кроме того, что m не равно 0, используя для этого вышеописанный способ получения соединений формулы I, где Q представляет собой группу формулы VII, а m не равно 0.

Исходные материалы формулы XV можно получить способом, описанным в Заявке на патент США сер. N 590423, поданной 28 сентября 1990 г. фирмой "Пфайзер Инк". Эта заявка полностью включена в настоящий текст.

Соединения формулы I, где Q представляет собой группу формулы II и где имеется двойная связь между Q и соседним атомом азота, получают (как показано ниже) посредством конденсации  $Q = O$  (Q формулы II) с соответствующим бензиламином. Конденсацию обычно проводят в негидроксильном растворителе, таком как бензол, толуол или THF, используя такую кислоту, как метансульфокислота или p-толуолсульфокислота, при температуре от  $20^\circ C$  до температуры перегонки растворителя. Предпочтительно проводить реакцию при использовании камфоросульфоновой кислоты в толуоле при температуре перегонки.



Получение других соединений формулы I, не описанных в нижеследующей экспериментальной части, осуществляют путем различных комбинаций вышеописанных реакций, подобные комбинации очевидны для специалистов.

В каждой реакции, описанной в настоящем тексте или показанной на схемах, давление не является важным параметром, за исключением особо оговоренных случаев. Обычно допустимо давление  $0,5 - 5$  атм., а также атмосферное давление, т.е. приблизительно в  $1$  атм., реакцию можно проводить при любом давлении, какое сочтено удобным.

Новые соединения формулы I и фармацевтически приемлемые соли этих соединений используют в качестве антагонистов вещества P, т.е. они обладают способностью противодействовать воздействию вещества P на участке рецептора этого вещества в организме млекопитающих, и поэтому эти соединения

способны действовать в качестве терапевтических агентов в процессе лечения вышеуказанных нарушений и заболеваний млекопитающих.

Соединения формулы I, являющийся по своей природе основными, могут образовывать самые различные соли с неорганическими и органическими кислотами. Несмотря на то, что подобные соли должны быть фармацевтически приемлемыми для назначения их животным, на практике часто приходится сначала выделять соединение формулы I из реакционной смеси в виде фармацевтически неприемлемой соли и затем просто преобразовывать это соединение обратно в свободное основание посредством обработки щелочным реактивом, после чего свободное основание преобразуют в фармацевтически приемлемую соль путем добавки кислоты. Соли соединений по изобретению, получаемые в результате добавки кислот, можно получить путем обработки основного соединения эквивалентным количеством выбранной минеральной или органической кислоты в среде водного растворителя или в соответствующем органическом растворителе, таком как метанол или этанол. После тщательного выпаривания растворителя получают искомую соль.

Те соединения формулы I, которые являются кислотными по своей природе, например, где R<sup>1</sup> представляет собой карбоксифенил, способны образовывать основные соли с различными фармакологически приемлемыми катионами. Примеры таких солей включают соли щелочных или щелочноземельных металлов, особенно соли натрия и калия. Все эти соли получают обычными способами. Для получения фармацевтически приемлемых основных солей по изобретению в качестве реактивов используют те основания, которые образуют нетоксичные основные соли с кислотными соединениями формулы I. Подобные нетоксичные основные соли включают соли, полученные из таких фармакологически приемлемых катионов, как натрий, калий, кальций и магний и т.п. Такие соли легко получают путем обработки соответствующих кислотных соединений водным раствором, содержащим нужные фармакологически приемлемые катионы, после чего полученный раствор выпаривают досуха, предпочтительно под пониженным давлением. В другой варианте эти соли можно получить путем смешивания растворов кислотных соединений по изобретению в низших алканах с нужным алкоксидом щелочного металла, после чего полученный раствор выпаривают досуха вышеописанным способом. В любом случае, предпочтительно применять реактивы в стехиометрических количествах, чтобы обеспечить завершение реакции и максимальный выход искомого продукта.

Активность соединений формулы I и их фармацевтически приемлемых солей проявляется в том, что они связывают рецепторы вещества Р, благодаря этой активности эти вещества используются для лечения и профилактики широкого круга болезненных состояний, лечение или профилактика которых осуществляются посредством снижения нейротрансмиссии,

осуществляемой посредством вещества Р. Подобные болезненные состояния включают воспалительные заболевания (например артрит, псориаз, астма и воспалительные заболевания кишечника), состояние беспокойства, депрессии или дистимические нарушения, колит, психоз, боли, гастроэзофагиальный рефлюкс, аллергия, такие как экзема и ринит, хроническую обструкцию дыхательных путей, повышенную чувствительность, вазоспастические заболевания, такие как ангина, мигрень и болезнь Рейно, фиброз и коллагенные заболевания, такие как склеродермический и эозинофильный фасциолез, дистрофию симпатических рефлексов, таких как плечевой синдром, алкоголизм, соматические нарушения, вызванные стрессами, периферийную невропатию, невралгию, невропатологические нарушения, такие как болезнь Альцгеймера, деменцию, вызванную СПИДом, диабетическую невропатию и рассеянный склероз, нарушения, связанные с иммунологическим усилением или ослаблением, такие, как системная красная волчанка, и ревматические заболевания, такие как фиброз. Таким образом, соединения по изобретению можно использовать в терапевтических целях в качестве антагонистов вещества Р для контроля и/или лечения любого из вышеперечисленных болезненных состояний у млекопитающих, включая человека.

Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли можно назначать для парентерального, перорального или местного применения. Обычно дозировки, в которых назначают эти соединения, варьируются от 5,0 мг до 1500 мг в день, хотя возможны и другие дозировки в зависимости от массы и состояния пациента и способа введения. Однако оптимальной дозой является доза 0,07 - 21 мг на 1 кг массы тела в день. Возможны и другие дозировки в зависимости от вида животного, подлежащего лечению, и его индивидуальной реакции на указанный медикамент, а также в зависимости от вида фармацевтического препарата и периода введения, а также интервалов между приемами. В некоторых случаях необходимы дозировки ниже минимальных указанных пределов, а в других случаях можно применять более высокие дозировки без вредных побочных действий при условии, что большие дозы разделяют на несколько меньших доз, которые будут вводить несколько раз в день.

Соединения по изобретению могут быть назначены отдельно или в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями или разбавителями, введение дневной дозы может осуществляться в один или несколько приемов. В частности, новые терапевтические вещества по изобретению могут входить в состав различных лекарственных форм, т. е. в сочетании с различными фармацевтически инертными носителями они могут производиться в форме таблеток, капсул, пастилок, драже, порошков, аэрозолей, паст, мазей, свечей, желе, гелей, лосьонов, мазей, водных суспензий, растворов для инъекций, эликсиров, сиропов и т.п. Подобные носители включают твердые наполнители, стерильную воду и различные нетоксичные органические растворители, т.п. фармацевтические

композиции для перорального приема могут быть подслащенными и/или ароматизированными. Обычно терапевтически-активные соединения по изобретению присутствуют в указанных лекарственных формах в концентрациях 5,0 - 70 мас. %.

Для перорального приема могут применяться таблетки, содержащие различные наполнители, такие как микрокристаллическая целлюлоза, цитрат натрия, карбонат кальция, двухкальциевый фосфат и глицин, а также различные вещества, способствующие разложению, такие как крахмал (предпочтительно кукурузный, картофельный или крахмал из клубней маниока), альгиновая кислота и определенные комплексные силикаты, вместе с связующими для гранулирования, такими как поливинилпирролидон, сахароза, желатин и акация.

Часто для изготовления таблеток используют также смазывающие вещества, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк. Твердые композиции подобных типов могут также использоваться в качестве содержимого желатиновых капсул, в этом случае предпочитаемые материалы исключают также лактозу или молочный сахар, а также полиэтиленгликоли с высокой молекулярной массой. В тех случаях, когда для перорального приема используют суспензии и/или эликсиры, активный ингредиент соединяют с различными подсластителями или ароматизаторами, красителями и, при желании, эмульгаторами и/или суспендирующими агентами, вместе с такими разбавителями, как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин и различные комбинации этих веществ.

Для парентерального введения используют растворы терапевтического соединения по изобретению в кунжутном или арахисовом масле или в водном пропиленгликоле. Водные растворы должны содержать подходящий буфер в тех случаях, когда это необходимо и когда жидкий разбавитель сначала делают изотоническим. Такие водные растворы пригодны для внутривенных инъекций. Масляные растворы пригодны для интраартикулярных внутримышечных и подкожных инъекций. Получение всех этих растворов в стерильных условиях осуществляют стандартными способами, хорошо известными специалистам.

Дополнительно соединения по изобретению могут назначаться для местного применения при лечении воспаленных участков кожи, и в этом случае эти соединения назначают в виде кремов, желе, гелей, паст, мазей и т.п. в соответствии с обычной фармацевтической практикой.

Активность соединений по изобретению в качестве антагонистов вещества Р определяется по их способности ингибировать связывание вещества Р на участке рецептора в каудальных бычьих тканях, для того, чтобы при помощи ауторадиографии провести исследование тахикининовых рецепторов используют радиоактивные лиганды. Активность соединений по изобретению можно оценить с помощью стандартной процедуры исследования, описанной в работе М.А.

Касциери и др., Journal of Biological Chemistry, т.258, с.5158 1983. По этому способу определяют, какая концентрация индивидуального соединения требуется для того, чтобы на 50% уменьшить количество радиомаркированных лиганд вещества Р на участке их рецептора в указанной ткани животного, посредством чего получают характеристические показатели IC<sub>50</sub> для каждого тестируемого соединения.

В процессе этого теста каудальную бычью ткань удаляют из морозильной камеры при -70°C и гомогенизируют в 50 объемах (М/о) ледяного 50 мМ Трис (т.е. триметиламин, который представляет собой 2-амино-2-гидроксиметил-1,3-пропандиол) гидрохлоридного буфера с рН 7,7. Гомогенат подвергают центрифугированию при 30000 • G в течение 20 мин. Шарик повторно суспендируют в 50 объемах буфера Tris, повторно гомогенизируют и затем еще раз подвергают центрифугированию при 30000 • G в течение 20 мин. Затем шарик повторно суспендируют в 40 объемах ледяного 50 мМ буфера Tris (рН 7,7), содержащего 2 мМ хлорида кальция, 2 мМ хлорида магния, 40 г/мл бацитрацина, 4 мкг/мл лейпептина, 2 мкм химостатина и 200 г/мл альбумина бычьей сыворотки. На этом этапе завершается подготовка ткани.

Затем проводят связывание радиолиганд, что осуществляют следующим образом: реакцию иницируют добавкой 100 мкм тестового соединения в концентрации 1 мкМ, после чего добавляют 100 мкл радиоактивного лиганда в конечной концентрации 0,5 мкМ, и, наконец, добавляют 800 мкл препарата ткани, полученного вышеописанным способом. Конечный объем составляет 1,0 мл, реакционную смесь встряхивают и инкубируют при комнатной температуре (около 20°C) в течение 20 мин. Затем пробирки фильтруют, используя клеточный харвестер и фильтры из стекловолкна (Whatman CF/B"), промывают четыре раза 50 мМ буфера Tris (рН 7,7), причем фильтры предварительно вымачивают в течение 2 ч перед фильтрацией. Затем определяют радиоактивность в счетчике бета-частиц при 53%-ной счетной эффективности, затем рассчитывают показатель IC<sub>50</sub>, используя стандартные статистические способы.

Антипсихотическую активность соединений по изобретению, используемых в качестве нейролептических агентов для контроля различных психотических нарушений, можно определить путем изучения способности этих соединений подавлять гиперкинезию морских свинок, вызванную веществом Р или веществом, обладающим сродством к рецептору вещества Р. В ходе такого исследования морским свинкам сначала вводят дозу контрольного соединения или соответствующего соединения по изобретению, затем свинкам делают инъекции вещества Р или вещества, обладающего сродством к рецептору вещества Р (интрацеребрально, через канюлю), затем измеряют индивидуальную реакцию на такой стимул.

Пример 1.

2-(дифенилметил)-N-((2-диформетокси)фени

л)метил-1- азабицикло[2.2.2]октан-3-амин.

А. 2-(дифторметокси)бензальдегид.

В 500 мл трехгорлую круглодонную колбу, оснащенную конденсатором и трубкой для впуска газа, поместили 5,0 г (40,98 ммоль) салицилальдегида, 150 мл диоксана, 150 мл (164 ммоль) 1,1 Н водного раствора гидроксида натрия. Смесь нагревали до 60 °С, пропуская через нее хлордифторметан в виде газа, реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 ч. Затем реакционную смесь охлаждали и экстрагировали эфиром. Органический слой высушивали сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали. Остаток подвергали хроматографии на силикагеле, используя смесь гексан/этилацетат в качестве элюента до получения бледно-желтого масла, 1,63 г (23%).

<sup>1</sup>H ЯМР (δ, CDCl<sub>3</sub>): 6,64 (t, J = 72,7 (H-F), 1H), 7,16 (d, J = 7, 1H), 7,24 (t, J = 7,1H), 7,53 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 10,29 (s, 1H).

<sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 112,2 115,6 115,645 115,7 119,1 119,2 119,5 125,6 125,7 125,8 125,9 127,5 128,8 128,9 135,7 152,71 152,73 188,4.

ИК (см<sup>-1</sup>, чист.): 1700 (C = O).

Масс-спектр, %: 172 (100 родит.), 171(48), 122(45), 121(82), 120 (69), 104 (37), 95(40), 92(55), 91(49), 76(39), 65(49), 63(76), 51(81).

Расчетные данные для C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>F<sub>2</sub>O<sub>2</sub>•1/4H<sub>2</sub>O: С 54,50 Н 3,71.

Обнаружено: С 54,68 Н 3,33.

В.

2-(дифенилметил)-N-((2-дифторметокси)фенил)метил-1-азабицикло[2.2.2]октан-3-амин.

В 25 мл круглодонную колбу, оснащенную впускной трубкой для азота, поместили 500 мг (1,71 ммоль) 2-дифенилметил-1-азабицикло[2.2.2]октан-3-амин (полученного способом, описанным Варава и др. J. Med. Chem. 17, 497, 1974), 8,5 мл метанола, 383 мг (2,23 ммоль) 2-(дифторметокси)бензальдегида и 216 мг (3,42 ммоль) цианоборгидрида натрия. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 ч, затем разделили между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, промывали рассолом, высушивали сульфатом натрия и выпаривали. Для того, чтобы удалить последние следы непрореагировавшего амина смесь обрабатывали триацетоборгидридом натрия в уксусной кислоте при комнатной температуре в течение 16 ч, затем обрабатывали водным раствором гидроокиси натрия и метилхлоридом. Остаток кристаллизовывали из изопропанола до получения белого твердого вещества, температура плавления которого 144-147 °С, масса 206 мг (27%).

<sup>1</sup>H ЯМР (δ, CDCl<sub>3</sub>): 1,27 (m, 1H), 1,4 - 1,8 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,45 (ABq, J<sub>AB</sub> = 13,5, Δν = 105,5, 20H), 3,72 (dd, J = 8, 12, 1H), 4,43 (d, J = 12 1H), 6,31 (t, J = 74 (H-F), 1H), 6,55 и 7,0 - 7,4 (m, 14H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 20,0 24,9 25,4 42,0 45,8 49,4 49,5 55,0 61,8 116,3 119,0 125,4 126,0 126,5 127,5 127,8 127,9 128,0 128,4 128,5 128,6 129,1 129,2 130,0 131,6 143,2

145,2 149,3.

ИК (см<sup>-1</sup>, чист.): 2940 (C-H), 1599 (C=C).

Масс-спектр, %: 449, (<1, родит.+1), 291 (51), 281 (100), 84 (66), 49 (69).

Расчетные данные для C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O: С 74,98 Н 6,74 Н 6,25.

Обнаружено: С 74,72 Н 6,70 Н 6,23.

Пример 2.

(2S,3S)-N-(2-метокси-5-трифторметоксифенил)метил-2

10 -дифенилметил-1-азабицикло[2.2.]октан-3-амин, соль метансульфоновой кислоты.

Искомое соединение получали способом, аналогичным способу, описанному в примере 1, заменив 2-(дифторметокси)бензальдегид 2-метокси-5-трифторметоксибензальдегидом на этапе В.

Температура плавления 135 °С.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,8 - 2,3 (m, 2H), 2,2 - 2,8 (m, 6H) 2,66 (s, 6H), 3,56 (s, 3H), 3,3 - 3,7 (m, 3H), 3,90 (m, 3H), 4,16 (m, 2H), 5,06 (m, 1H), 5,20 (br, 1H), 5,50 (m, 1H), 5,60 (br, 1H), 6,77 (d, 1H, J = 9,2), 7,02 (m, 1H), 7,2 - 7,8 (m, 11H), 8,00 (br, 1H) 10,8 (br, 1H).

ИК (см<sup>-1</sup>, KBr): 3180 3140 3000 1500 1200 1062 782.

25 Пример 3.

(2S,3S)-2-фенил-3-[2-(2,2,2-трифторэтокси)бензил]аминопиперидингидрохлорид.

А. 2-(2,2,2-трифторэтокси)бензальдегид.

30 В атмосфере азота в круглодонную колбу, оснащенную конденсатором, поместили 0,2 г (1 ммоль)

2-(2,2,2-трифторэтокси)-бензонитрила (J. Org. Chem., 377, 1983) и 5 мл муравьиной кислоты.

В этот раствор добавили около 0,2 г никеля Ранея и нагревали смесь с обратным

35 холодильником в течение 90 мин. Смесь фильтровали через диатомовую землю, затем фильтрат промыли водой и хлороформом (CHCl<sub>3</sub>). Слои разделяли и водную фазу

экстрагировали тремя порциями хлороформа. Соединенные органические фракции

40 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и водой, высушивали сульфатом натрия (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали (в

ротормном испарителе) до получения 176 мг искомого соединения в виде желтого твердого

45 вещества, температура плавления 33-34 °С.

В. (2S,

3S)-2-фенил-3[2-(2,2,2-трифторэтокси)бензил]амино-пиперидин-гидрохлорид.

50 В атмосфере азота в круглодонную колбу поместили 112 мг (0,63 ммоль) (2S,3S)-3-амино-2-фенилпиперидина, 155 мг

(0,76 ммоль альдегида, полученного на этапе А выше, и около 2 мл уксусной кислоты,

полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. В

55 систему добавили 294 мг (1,39 ммоль) триацетоксиборгидрида натрия (порциями) и перемешивали смесь при комнатной

температуре в течение ночи. Затем смесь концентрировали в ротормном испарителе и

60 разделили между 1М водным раствором гидроокиси натрия (NaOH) и метилен-хлоридом (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Слои отделяли и водную фазу

экстрагировали тремя порциями CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Соединенные органические фракции экстрагировали тремя порциями 2Н водного раствора HCl, экстракты превратили в щелочные с помощью 2Н водного раствора NaOH, затем экстрагировали смесь четырьмя

порциями  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Полученные экстракты высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали. Полученное масло растворяли в  $\approx 2$  мл этилацетата и обрабатывали эфиром, насыщенным хлористым водородом ( $\text{HCl}$ ).

Полученное белое твердое вещество (73 мг, температура плавления  $>275^\circ\text{C}$ ) собрали. Этот материал превратили в свободное основание путем разделения между 1Н водным раствором  $\text{NaOH}$  и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Свободное основание (58 мг) очищали флэш-хроматографией на колонках, элюируя хлороформом ( $\text{CHCl}_3$ ), а затем смесью 1: 19 метанол/ $\text{CHCl}_3$  до получения 32 мг масла. Преобразование свободного основания в соответствующую хлористоводородную соль, как описано выше, позволило получить 17 мг искомого соединения, температура плавления  $>275^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (свободное основание,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,44 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,1 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,38 (d, 1H, J = 15), 3,66 (d, 1H, J = 15), 3,88 (s, 1H), 4,08 (m, 2H), 6,68 (d, 1H, J = 6) 6,90 (m, 1H) 6,98 (m, 1H, J = 6), 7,16 (m, 1H) 7,26 (m, 5H).

Масс-спектр. расчетные данные для  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$  (родит.+1): 365,1835. Обнаружено: 365,1980.

Расчетные данные для  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$ : C 54,19 N 5,84 N 6,32.

Обнаружено: C 54,22 N 5,57 N 6,28.

Пример 4. (2S,3S)-3-(2-метокси-5-трифторметоксибензил)амино-2-фенил-пиперидин, хлористоводородная соль.

A.

2-метокси-5-трифторметоксибензальдегид.

В атмосфере азота в круглодонную колбу поместили 3,63 мл (28 ммоль) 4-трифторметоксифенола и 25 мл ацетона. При перемешивании в этот раствор добавили 7,75 г (56 ммоль) карбоната калия и 3,48 мл (56 ммоль) метилиодида, реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Твердые вещества удаляли фильтрацией и фильтрат промывали ацетоном. Фильтрат концентрировали до получения 6,5 г смеси твердого вещества с маслом. Полученную смесь разбавляли  $\text{CHCl}_3$  и фильтровали, фильтрат концентрировали до получения 5,5 г 1-метокси-4-трифторметоксибензола в виде желтого масла.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,78 (s 3H), 6,83 (d, 1H, J = 12), 7,10 (d, 1H, J = 12). Масс-спектр. m/z: 192 (родит.).

В атмосфере азота в круглодонную колбу помещали 1-метокси-4-трифторметоксибензол (5,5 г 29 ммоль) и 110 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . В эту смесь, охлажденную на бане (лед/ацетон), добавили 3,77 мл (34 ммоль тетрахлорида титана ( $\text{TiCl}_4$ ), добавку производили в течение около 1 мин. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин и добавили 5,69 мл (63 ммоль)  $\alpha,\alpha$ -дихлорметилметилового эфира. Ледяную баню снимали и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь осторожно вылили в воду и экстрагировали тремя порциями  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Соединенные экстракты промыли

водой и рассолом, высушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали до получения 6,06 г масла. Неочищенный материал очищали колоночной флэш-хроматографией (250 г силикагеля), используя смесь 1:9 этилацетат/гексан в качестве элюента до получения 920 мг искомого соединения, содержащего незначительное количество примесей, и 3,27 г чистого искомого соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,94 (s, 3H), 7,00 (d, 1H, J = 9), 7,38 (dd, 1H, J = 3,9), 7,66 (d, 1H, J = 3), 10,4 (s, 1H). Масс-спектр. m/z: 220 (родит.).

B. (2S,

3S)-3-(2-метокси-5-трифторметоксибензил)-амино-2-фенилпиперидин, хлористоводородная соль.

В атмосфере азота в круглодонную колбу помещали 525 мг (2,4 ммоль) 2-метокси-5-трифторметоксибензальдегида, 350 мг (2,0 ммоль) (2S,3S)-3-амино-2-фенилпиперидина и 5 мл уксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней и концентрировали в роторном испарителе. Остаток разделяли между 1Н водным раствором гидроксида натрия и хлороформом ( $\text{CHCl}_3$ ), затем смесь экстрагировали тремя порциями хлороформа. Соединенные экстракты экстрагировали тремя порциями 1Н водного раствора соляной кислоты. Соединенные  $\text{HCl}$  экстракты превращали в щелочные при помощи концентрированного водного раствора гидроксида натрия и экстрагировали четырьмя порциями хлороформа. Экстракты высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали в роторном испарителе до получения 760 мг масла. Масло растворяли в этилацетате и добавляли в раствор эфир, насыщенный хлористым водородом ( $\text{HCl}$ ). Полученный белый раствор собирали путем вакуум-фильтрации и промывали эфиром до получения 600 мг искомого соединения, температура плавления  $>250^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (свободное основание,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,36 (s, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,86 (m, 1H) 2,06 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,32 (d, 1H, J = 15), 3,48 (s, 3H), 3,58 (d, 1H, J = 15) 3,85 (d, 1H, J = 3), 6,57 (d, 1H, J = 9) 6,80 (d, 1H J =3) 6,92 (dd, 1H, J = 3,9) 7,22 (m, 5H).

Масс-спектр. расчетные данные для  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ : 380,1711. Обнаружено: 380,1704.

Расчетные данные для  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$ : C 52,57 N 5,60 N 6,13.

Обнаружено: C 52,53 N 5,40 N 5,97.

Пример 5.

(2S,3S)-1-(5,6-диметоксигексил)-3-(2метокси-5-трифторметоксибензил)

амино-2-фенилпиперидин-гидрохлорид.  
В атмосфере азота в круглодонную колбу поместили 250 мг (0,66 ммоль) (2S, 3S)-3-(2-метокси-5-трифторметоксибензил)ам ино- 2-фенилпиперидина, 2 мл тетрагидрофурана (THF) и 0,28 мл (2,0 ммоль) триэтиламина. В эту систему добавили 475 мг (2,0 ммоль) 5,6-диметокси-1-метилсульфонилоксигексана (полученного из 1,5,6-гексантриола путем последовательного образования ацетонида (ацетон, р-

толуолсульфоновая кислота), ацетилирования (ацетилхлорид, триэтиламин, THF), отщепления ацетонида (60%-ная уксусная кислота/ вода), диметилирования (гидрид натрия, метилиодид, THF), деацетилирования (метоксид натрия, метанол) и образования метансульфонатного эфира (метансульфонилхлорид, триэтиламин, THF), после чего смесь нагревали до 50-60°C в течение 4 дней. Затем реакционную смесь разделяли между  $\text{CHCl}_3$  и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали тремя порциями  $\text{CHCl}_3$ . Соединенные органические фракции высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали до получения 853 мг оранжевого масла. Неочищенный материал очищали колоночной флэш-хроматографией (35 г силикагеля), используя смесь 1: 19 метанол/хлороформ в качестве элюента, до получения 185 мг желтого масла. Масло растворяли в этилацетате и добавляли эфир, насыщенный HCl. Смесь концентрировали и остаток растирали с эфиром до получения 190 мг искомого соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (свободное основание,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,15 (m, 2H), 1,38 (m, 6H), 1,76 (m, 2H), 1,96 (m, 3H), 2,50 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 3,26 (m, 9H), 3,46 (s, 3H), 3,58 (d, 1H, J = 15) 6,52 (d, 1H, J = 9), 6,9 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 7,22 (m, 5H).

Масс-спектр, расчет.  $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ : 524,28616. Обнаружено: 524,28634.

Расчетные данные для  $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$ : C 55,03 H 7,00 N 4,58.

Обнаружено: C 55,04 H 7,12 N 4,51.

Пример 6.

(2S,3S)-2-фенил-3-(2-трифторметоксибензил)-амино- пиперидин, хлористоводородная соль.

В атмосфере азота в круглодонную колбу помещали 3,0 мл (23 ммоль) трифторметоксибензола и 25 мл бензола. Систему охлаждали на базе (лед/ацетон) и при перемешивании добавляли 4,1 мл (45 ммоль)  $\alpha,\alpha$ -дихлорметилметилового эфира. Затем в раствор добавили 6,13 г (46 ммоль) хлорида алюминия ( $\text{AlCl}_3$ ), добавку производили порциями.

После этого реакционной смеси позволили постепенно прогреться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После этого реакционную смесь медленно вылили в воду и экстрагировали тремя порциями дихлорметана. Соединенные органические фракции промыли водой, высушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали в роторном испарителе до получения 3,7 г масла. Этот материал, содержащий смесь 4- и 2-трифторметоксибензальдегида, очищали колоночной флэш- хроматографией (160 г силикагеля), используя смесь 1: 49 этилацетат/гексан в качестве элюента, до получения 500 мг материала, насыщенного 2-трифторметоксибензальдегидом.

В атмосфере азота в круглодонную колбу помещали 105 мг (0,88 ммоль) (2S, 3S)-3-амино-2-фенилпиперидина, альдегида, полученного вышеописанным способом, и 2 мл уксусной кислоты. В эту систему добавили 370 мг (1,8 ммоль) триацетоксиборгидрида натрия и перемешивали смесь при комнатной

температуре в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток разделяли между 1Н водным раствором гидроксида натрия и дихлорметаном и экстрагировали тремя порциями дихлорметана. Соединенные органические фракции экстрагировали тремя порциями 1Н HCl. Кислые экстракты превращали в щелочные с помощью 1Н водного раствора NaOH и экстрагировали тремя порциями дихлорметана. Полученные экстракты высушивали и концентрировали до получения 190 мг масла, которое очищали колоночной флэш-хроматографией (5 г силикагеля), используя смесь 1:9 метано/хлороформ в качестве элюента, до получения 95 мг свободного основания искомого соединения. Свободное основание растворяли в этилацетате и в раствор добавляли эфир, насыщенный HCl. Полученное белое твердое вещество собирали вакуум-фильтрацией и промывали эфиром до получения 72 мг искомого соединения, температура плавления 231 - 233 °C.

<sup>1</sup>H ЯМР (свободное основание,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,40 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 2,05 (m, 1H) 2,78 (m, 2H) 3,22 (m, 1H), 3,42 (d, 1H, J = 15), 3,56 (d, 1H, J = 15), 3,86 (d, 1H J = 3), 7,08 (m, 4H), 7,24 (m, 5H). Масс-спектр: m/z 350 (родит.). Расчетные данные для  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$ : C 53,34 H 5,54 N 6,54.

Обнаружено: C 53,19 H 5,40 N 6,54.

Пример 7.

(2S,3S)-3-(2-гидрокси-5-трифторметоксибензил)амино-2-фенилпиперидин-гидрохлорид.

A.

2-гидрокси-5-трифторметоксибензальдегид.

В атмосфере азота в круглодонную колбу поместили 300 мг (1,4 ммоль) 2-метокси-5-трифторметоксибензальдегида и 30 мл дихлорметана. В эту систему, охлажденную на бане (сухой лед/ ацетон) добавили 0,26 мл (2,7 ммоль) трибромид бора ( $\text{BBr}_3$ ), добавку производили в течение около 1 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, затем баню из сухого льда/ацетона заменили ледяной баней и перемешивали смесь в течение 1 ч. В эту систему медленно добавляли 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, а затем 10 мл воды, после чего смесь прогревали до комнатной температуры. Смесь экстрагировали двумя порциями дихлорметана, экстракты высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали. Полученное масло (280 мг) растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , раствор экстрагировали двумя порциями 1М водного раствора NaOH. Соединенные водные экстракты подкисляли с помощью 2М водного раствора HCl и экстрагировали тремя порциями дихлорметана. Полученные экстракты высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали до получения 200 мг искомого соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,96 (d, 1H, J = 9) 7,36 (m, 2H), 9,84 (s, 1H), 10,9 (s, 1H).

B. (2S,

3S)-3-(2-гидрокси-5-трифторметоксибензил)-амино-2-фенилпиперидин-гидрохлорид.

Искомое соединение получали способом, аналогичным способу, который описан в

примере 4, заменив 2-метокси-5-трифторметоксибензальдегид-2-гидрокси-5-трифторметоксибензальдегидом.

$^1\text{H}$  ЯМР (свободное основание,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,60 (m, 3H), 2,04 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 3,18 (m, 1H) 3,42 (s, 2H), 3,90 (m, 1H), 6,52 (m, 1H) 6,64 (d, 1H, J = 9), 6,89 (m, 1H), 7,30 (m, 5H).

Масс-спектр. расчеты для  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ : 366,1545.

Обнаружено: 366,1562.

Расчетные данные для  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$ : C 51,25 N 4,90 N 6,29.

Обнаружено: C 51,30 N 4,75 N 6,22.

Пример 8. (2S, 3S)-3-(5-хлор-2-[2,2,2]-трифторэтокси)бензил)амино-2-фенилпиперидин-гидрохлорид.

А.

5-хлор-2-(2,2,2-трифторэтокси)бензальдегид.

В атмосфере азота в круглодонную колбу помещали 880 мг, (22 ммоль) 60%-ного гидрида натрия (NaH) и 12 мл N,N-диметилформамида. В эту систему добавили 2,9 мл (4 г, 40 ммоль) 2,2,2-трифторэтанола, добавку производили через шприц в течение 15 мин, затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. После этого добавили 1,72 г (10 ммоль) 2,5-дихлорбензонитрила и нагревали смесь до 90°C в течение трех дней. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в 50 мл 1M водного раствора HCl и экстрагировали тремя порциями эфира. Соединенные органические фракции высушивали ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали до получения 2,5 г твердого вещества. Неочищенный материал очищали колоночной флэш-хроматографией, используя смесь 1: 49 этилацетат/гексан в качестве элюента, до получения 1,4 г 5-хлор-2-(2,2,2-трифторэтокси) бензонитрила в виде белого твердого вещества. Температура плавления 61-62°C.

В атмосфере азота в круглодонную колбу, оснащенную обратным холодильником, помещали 400 мг (1,7 ммоль) вышеуказанного нитрила и 10 мл муравьиной кислоты. В эту систему добавили около 500 мг никеля Ранея и в течение 6 ч нагревали смесь с обратным холодильником, затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали через фильтр из диатомовой земли, затем промывали фильтр водой и  $\text{CHCl}_3$ . Слои разделяли и водную фазу экстрагировали тремя порциями  $\text{CHCl}_3$ . Соединенные органические фракции высушивали и концентрировали до получения 270 мг искомого соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,42 (m, 2H), 6,86 (d, 1H, J = 10), 7,46 (m, 1H), 7,80 (d, 1H, J = 3) (s, 1H).

Масс-спектр: m/z 238 (родит.).

В. (2S, 3S)-3-(5-хлор-2-[2,2,2-трифторэтокси] - бензил)амино-2-фенилпиперидин-гидрохлори д.

Искомое соединение получали способом, аналогичным способу, описанному в примере 4, заменяя 2-метокси-5-трифторметокси-бензальдегид 5-хлор-2-(2,2,2-трифторэтокси) бензальдегидом. Температура плавления 267 - 269°C.

$^1\text{H}$  ЯМР (свободное основание,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,4 (m, 1H), 1,6 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 3,2 (m, 1H), 3,3 (d, 1H, J = 15), 3,54 (d, 1H, J = 15), 3,84 (d, 1H, J = 3), 4,0 (m, 2H), 6,54 (d, 1H, J = 10), 6,92 (d, 1H, J = 3), 6,04 (m, 1H), 7,24 (m, 5H).

Расчетные данные для

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl}$ : C 50,91 N 5,13 N 5,94.

Обнаружено: C 50,89 N 4,84 N 5,93.

Пример 9.

(2S,3S)-2-фенил-3-(3-трифторметоксибензил)амино- пиперидин-гидрохлорид.

Искомое соединение получали способом, аналогичным способу, описанному в примере 4, заменяя 2-метокси-5-трифторметоксибензальдегид 3-трифторметоксибензальдегидом.

Температура плавления > 275°C.

$^1\text{H}$  ЯМР (свободное основание,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,4 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,30 (d, 1H, J = 15), 3,46 (d, 1H, J = 15), 3,84 (d, 1H, J = 3), 6,79 (s, 1H), 6,85 (d, 1H, J = 6), 6,94 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,24 (m, 5H).

Расчетные данные для

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl}$ : C 53,91 N 5,48 N 6,62.

Обнаружено: C 53,84 N 5,07 N 6,59.

Искомые соединения в примерах 10 - 23 и в примере 26 получали способом, аналогичным способу, описанному в примере 4,

заменяя 2-метокси-5-трифторметоксибензальдегид соответствующими альдегидами.

Последовательность реакций для получения соответствующих альдегидов представлена в таблице.

Пример 10.

(2S,3S)-3-[5-хлор-2-(2,2,2-трифторэтокси)бензил]амино-2-фенилпиперидин-гидрохлорид.

Температура плавления 267 - 269°C.

$^1\text{H}$  ЯМР (свободное основание,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,40 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,28 (d, 1H, J = 15), 3,52 (d, 1H, J = 15), 3,84 (d, 1H, J = 3), 4,00 (m, 2H), 6,54 (d, 1H, J = 10), 6,92 (d, 1H, J = 3), 7,04 (m, 1H), 7,24 (m, 5H).

Масс-спектр. расчетные данные для

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}$ : 398,1368.

Обнаружено: 398,1352.

Расчетные данные для

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl}$ : C 50,91 N 5,13 N 5,94.

Обнаружено: C 50,89 N 4,84 N 5,93.

Пример 11.

(2S,3S)-3-(5-трет-бутил-2-трифторметоксибензил)амино-2- фенилпиперидин-гидрохлорид.

Температура плавления 262 - 264 °C.

$^1\text{H}$  ЯМР (свободное основание,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,20 (s, 9H), 1,40 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,38 (d, 1H, J = 15), 3,58 (d, 1H, J = 15), 3,86 (d, 1H, J = 3), 6,98 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,26 (m, 5H).

Масс-спектр. расчетные данные для

$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ : 406,2225.

Обнаружено: 406,2271.

Расчетные данные для

$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1/3\text{H}_2\text{O}$ : C 56,92 N 6,56 N 5,77.

Обнаружено: C 56,99 N 6,41 N 6,03.



Пример 12.  
(2S,3S)-3-[5-изопропил-2-(2,2,2-трифторэтокси)бензил]амино-2-фенилпиперидин-гидрохлорид.

Температура плавления > 280°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (свободное основание, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,12 (m, 6H) 1,4 (m, 1H), 1,62 (m, 1H) 1,82 (m, 1H) 2,08 (m, 1H), 2,76 (m, 3H), 3,22 (m, 1H), 3,30 (d, 1H, J = 15), 3,38 (d, 1H, J = 15), 3,82 (d, 1H, J = 3), 4,02 (m, 2H), 6,56 (d, 1H, J = 10), 6,78 (d, 1H, J = 3), 6,94 (m, 1H), 7,24 (m, 5H).

Масс-спектр. расчетные данные для C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O (M+1): 407,2303.

Обнаружено: 407,2287

Расчетные данные для C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O•2HCl•1/2H<sub>2</sub>O: C 56,55 H 6,60 N 5,70.

Обнаружено: C 56,17 H 6,39 N 5,77.

Пример 13.

(2S,3S)-3-[5-диметиламино-2-(2,2,2-трифторэтокси)бензил]амино-2-фенилпиперидин-гидрохлорид.

Температура плавления 250 - 252°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (свободное основание, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,40 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,82 (m, 8H), 3,22 (m, 1H), 3,34 (d, 1H, J = 15), 3,58 (d, 1H, J = 15), 3,88 (d, 1H, J = 3), 4,00 (m, 2H), 6,42 (d, 1H, J = 3), 6,50 (m, 1H), 6,64 (d, 1H, J = 10), 7,30 (m, 5H).

Масс-спектр. расчетные данные для C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O: 407,2178.

Обнаружено: 407,2179.

Пример 14.

(2S,3S)-3-(2-дифторметокси-5-N,N-диметиламинобензил)амино-2-фенилпиперидин-гидрохлорид.

Температура плавления 243 - 245 °C (разл.).

<sup>1</sup>H ЯМР (свободное основание, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,44 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 2,10 (m, 1H) 2,84 (m, 8H), 3,21 (m, 1H), 3,28 (d, 1H, J = 15), 3,55 (d, 1H, J = 15), 3,88 (d, 1H, J = 3) 6,08 (t, 1H, J = 72), 6,36 (d, 1H, J = 3) 6,46 (dd, 1H, J = 3,9) 6,86 (d, 1H, J = 9), 7,28 (m, 5H).

Масс-спектр. расчетные данные для C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O: 375,2122.

Обнаружено: 375,2138.

Расчетные данные для

C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O•1HCl•1/2H<sub>2</sub>O: C 51,07 H 6,44 N 8,51.

Обнаружено: C 50,71 H 6,08 N 8,28.

Пример 15.

(2S,3S)-3-[2,5-бис-(дифторметокси)бензил]амино-2-фенилпиперидин-гидрохлорид.

Температура плавления 238-239 °C.

<sup>1</sup>H ЯМР (свободное основание, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,64 (m, 3H), 2,04 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 3,28 (d, 1H, J = 12), 3,52 (d, 1H, J = 12), 3,84 (d, 1H, J = 3), 6,12 (t, 1H, J = 75), 6,40 (t, 1H, J = 75), 6,75 (m, 2H), 6,94 (d, 1H, J = 9), 7,24 (m, 5H).

Масс-спектр. расчетные данные для C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 398,1612.

Обнаружено: 398,1591.

Пример 16.

(2S,3S)-3-(5-трет-бутил-2-дифторометоксибензил)-амино-2-фенилпиперидин-гидрохлорид.

Температура плавления 263 - 264 °C

(разл.).

<sup>1</sup>H ЯМР (свободное основание, CDCl<sub>3</sub>)% δ 1,24 (s, 9H), 1,42 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,58 (d, 1H, J = 12), 3,87 (brs, 1H) 6,18 (t, 1H, J = 72), 6,86 (d, 1H, J = 6), 7,00 (brs, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,24 (m, 5H).

Масс-спектр. расчетные данные для C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O: 388,23121.

Обнаружено: 388,2336.

Пример 17.

(2S,3S)-3-(2-изопропокси-5-трифторметоксибензил)амино-2-фенилпиперидин-гидрохлорид.

Температура плавления 245 - 246 °C (разл.).

<sup>1</sup>H ЯМР (свободное основание: CDCl<sub>3</sub>) δ 1,08 (d, 3H, J = 6) 1,12 (d, 3H, J = 6), 1,40 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 3,34 (d, 1H, J = 15) 3,51 (d, 1H, J = 15) 3,85 (d, 1H, J = 2), 4,28 (m, 1H) 6,01 (d, 1H, J = 9) 6,82 (m, 1H) 6,91 (m, 1H), 7,24 (m, 5H).

Масс-спектр. расчетные данные для C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 408,2024.

Обнаружено: 408,2019.

Расчетные данные для

C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>•2HCl: C 54,89 H 6,07 N 5,82.

Обнаружено: C 54,50 H 6,24 N 5,78.

Пример 18.

(2S,3S)-3-(2-дифторметокси-5-трифторметоксибензил)-амино-2-фенилпиперидин-гидрохлорид.

Температура плавления 257 - 259 °C (разл.).

<sup>1</sup>H ЯМР (свободное основание: CDCl<sub>3</sub>) δ 1,44 (m, 1H), 1,58 (m, 1H): 1,78 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,32 (d, 1H, J = 15), 3,54 (d, 1H, J = 15), 3,87 (d, 1H, J = 2), 6,15 (t, 1H, J = 72), 6,94 (m, 3H) 7,26 (m, 5H).

Масс-спектр. расчетные данные для C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 416,1523.

Обнаружено: 416,1501.

Расчетные данные для

C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>•2HCl•1/3H<sub>2</sub>O: C 48,50 H 4,81 N 5,65.

Обнаружено: C 48,45 H 4,57 N 5,66.

Пример 19.

(2S,3S)-3-(2-этокси-5-трифторметоксибензил)амино-2-фенилпиперидин-гидрохлорид.

Температура плавления > 275°C (разл.).

<sup>1</sup>H ЯМР (свободное основание, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,13 (t, 3H, J = 6), 1,38 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,30 (d, 1H, J = 15), 3,68 (m, 3H), 3,84 (brs, 1H), 6,55 (d, 1H, J = 9), 6,79 (brs, 1H), 6,90 (m, 1H), 7,2 (m, 5H).

Масс-спектр. расчетные данные для C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 394,1868.

Обнаружено: 394,1875.

Расчетные данные для

C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>•1HCl: C 53,97 H 5,82 N 6,00.

Обнаружено: C 53,85 H 5,79 N 5,95.

Пример 20.

(2S,3S)-3-(2-дифторметокси-5-нитробензил)амино-2-фенилпиперидин-гидрохлорид.

<sup>1</sup>H ЯМР (свободное основание, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,50 (m, 1H), 1,66 (m, 1H) 1,98 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 3,28 (m, 1H), 3,42

(d, 1H, J = 15), 3,64 (d, 1H, J = 15), 3,95 (d, 1H, J = 2), 6,30 (t, 1H, J = 72), 7,08 (d, 1H, J = 8) 7,30 (m, 5H), 8,04 (m, 2H).

Масс-спектр. FAB HRMS расчетн. данные для  $C_{19}H_{21}F_2N_3O_3(M+1)$ : 378,1629.

Обнаружено: 378,1597.

Пример 21

(2S,3S)-3-(2-дифторметокси-5-изопропилбензил)амино-2-фенил-пиперидин- гидрохлорид.

Температура плавления 245 - 247 °C (разл.).

$^1H$  ЯМР (свободное основание,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,19 (2d, 6H, J = 7), 1,50 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 2,83 (m, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,35 (d, 1H, J = 14), 3,60 (d, 1H, J = 14), 3,90 (d, 1H, J = 3), 6,20 (t, 1H, J = 75), 6,90 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 7,39 (m, 5H).

Масс-спектр. расчетн. данные для  $C_{22}H_{28}F_2N_2O$ : 374,2170.

Обнаружено: 374,2207.

Расчетные данные для  $C_{22}H_{28}F_2N_2O \cdot 1/3H_2O$ : C 58,28 N 6,67 N 6,18.

Обнаружено: C 58,17 N 6,52 N 6,17.

Пример 22.

(2S,3S)-3-[5-ацетидамо-2-(2,2,2-трифторэтокс и)бензил]амино-2-фенилпиперидин-гидрохлорид.

Температура плавления > 270°C.

$^1H$  ЯМР (свободное основание,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,46 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,12 (m, 3H), 2,76 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,48 (d, 1H, J = 15), 3,58 (d, 1H, J = 15), 3,82 (m, 1H), 4,08 (m, 2H), 6,44 (m, 1H), 6,58 (d, 1H, J = 10), 6,78 (m, 1H), 7,26 (m, 5H), 7,58 (m, 1H).

Пример 23. (2S, 3S)-3-(2-дифторметокси-5-этилбензил)амино-2-фенилпиперидин-гидрохлорид.

Температура плавления 254 - 255 °C.

$^1H$  ЯМР (свободное основание,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,12 (t, 3H, J = 10), 1,36 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,48 (g, 2H, J = 10), 2,8 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,34 (d, 1H, J = 15), 3,58 (d, 1H, J = 15), 3,9 (d, 1H, J = 3), 6,12 (t, 1H, J = 85), 6,78 (s, 1H), 6,90 (m, 2H), 7,28 (m, 5H).

Расчетные данные для  $C_{21}H_{26}F_2N_2O \cdot 2HCl$ : C 58,19 N 6,51 N 6,47.

Обнаружено: C 57,90 N 6,52 N 6,64.

Пример 24.

Цис-3-(5-трет-бутил-2-метоксибензил)амино-2-(3-трифторметоксифенил)пиперидин-гидрохлорид.

А.

Цис-5-нитро-6-(трифторметоксифенил)пиперидин-2-он.

В атмосфере азота в круглодонную колбу поместили 15 г (79 ммоль) 3-трифторметоксибензальдегида, 80 мл этанола, 11 г (0,26 моль) ацетата аммония и 12,6 мл (79 ммоль) метил-4- нитробутирата, смесь нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь конденсировали. Оставшийся материал перемешивали с 200 мл (приблизительно)  $CHCl_3$  в течение 30 мин, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией, элюируя смесь 1:49 метанол-хлороформ, а затем смесь 1:19

метанол/хлороформ до получения 24 г 5-нитро-6-(3-трифторметоксифенил)пиперидин-2-она.

В круглодонную колбу поместили 20 г (66 ммоль) продукта вышеописанной реакции, 13 г КОН и 100 мл этанола, и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 90 мин. В эту систему добавили около 35 мл смеси 33%-ной серной кислоты/этанола. Смесь вылили в 150 мл воды и экстрагировали тремя порциями по 100 мл  $CHCl_3$ . Соединенные экстракты промывали водой, высушивали ( $Na_2SO_4$ ) и концентрировали. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (300 г силикагеля), используя этилацетат, а затем смесь 1:99 метанол/этилацетат в качестве элюента, до получения 5,8 г цис-5-нитро-6-(3-трифторметоксифенил)пиперидин-2-она, который содержал около 12% соответствующего трансизомера. Этот материал очищали хроматографией (повторно) до получения 4,6 г цис-продукта.

В.

Цис-5-амино-6-(3-трифторметоксифенил)пиперидин-2-он.

В атмосфере азота в трехгорлую круглодонную колбу, оснащенную термометром и механической мешалкой, поместили полученный цис- материал и смесь THF (200 мл), метанола (50 мл) и воды (5 мл). При перемешивании в этот раствор добавили алюминиевую амальгаму (полученную путем промывания 4,1 г полос алюминиевой фольги эфиром и погружения в 2%-ный водный раствор  $HgCl_2$  9 на 30 - 45 с и повторной промывки эфиром), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали через фильтр из диатомовой земли и фильтр промывали THF. Фильтрат концентрировали, растворяли в этилацетате и обрабатывали 30 мл эфира, насыщенного HCl. После концентрирования получали 3,7 г неочищенного цис-5-амино-6-(3-трифторметоксифенил)пиперидин-2-она в виде воскообразного твердого вещества, температура плавления 126 - 130°C.

С.

Цис-3-(5-трет-бутил-2-метоксибензил)амино-2-(3-трифторметоксифенил)пиперидин-гидрохлори

Д. В атмосфере азота в круглодонную колбу поместили 0,38 г (1,4 ммоль) полученного вышеописанным способом амина, 6 мл уксусной кислоты и 0,32 г (1,66 ммоль) 5-трет-бутил-2-метокси- бензальдегида. Смесь перемешивали в течение 45 мин. В систему добавили 0,60 г (3,0 ммоль) триацетоксиборгидрида натрия (порциями) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали и разделяли между хлороформом и  $H_2O$  и подщелачивали водным раствором 1N NaOH. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали двумя порциями  $CHCl_3$ . Соединенные органический фракции промывали  $H_2O$ , высушивали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш- хроматографией до получения 0,4 г цис-5-(5-трет-бутил-2-метоксибензил)амино-6-3-трифторметоксифе

нил)пиперидин-2-она.

В атмосфере азота в круглодонную колбу помещали 0,4 г (0,9 ммоль) полученного выше продукта и 10 мл THF. В систему добавляли 2,2 мл (4,4 ммоль) 2М комплекса боран-метил-сульфид в THF и постепенно нагревали смесь с обратным холодильником в течение 4 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 2 мл метанола и смесь концентрировали. Затем в систему добавляли 5 мл этанола и 2,45 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, затем смесь нагревали с обратным холодильником в течение 8 ч и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали и разделяли между водой и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Слои отделяли и водную фазу экстрагировали тремя порциями CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Соединенные органические фракции высушивали и концентрировали до получения масла. Масло растворяли в этилацетате и раствор обрабатывали эфиром, насыщенным HCl. После концентрирования получали 70 мг искомого соединения в виде твердого похожего на воск вещества.

Температура плавления 247 - 249 °С.

<sup>1</sup>H ЯМР (свободное основание, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,26 (s, 9H), 1,6 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 2,80 (m, 2H) 3,24 (m, 1H), 3,36 (d, 1H, J = 15), 3,48 (s, 3H), 3,64 (d, 1H, J = 15), 3,86 (m, 1H), 6,60 (d, 1H, J = 10), 7,18 (m, 6H).

Масс-спектр. расчетные данные для C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>F<sub>3</sub>: 436,2330.

Обнаружено: 436,2326.

Пример 25.

Цис-2-(3,5-дибромфенил)-3-(2-метокси-5-трифторметоксибензил)-аминопиперидин.

Искомое соединение получали способом, аналогичным способу, описанному в примере 25, за исключением того, что азотный заместитель в продукте начальной реакции /6-(3,5-дибромфенил)-5-нитро-пиперидин-2-он / преобразовывали в аминогруппу путем последовательного окислительного отщепления (O<sub>3</sub>, KO<sup>+</sup>Bu), образования оксима (H<sub>2</sub>NOH) и восстановления с использованием никеля Ранея. Конечный продукт может быть лептизирован посредством обработки (R) - (-)- миндальной кислотой в изопропанол. В результате двух рекристаллизаций твердого вещества, выделенного из изопропанола, и обработки насыщенным водным раствором бикарбоната натрия получали (2S,3S)-энантиомер, [α]<sub>D</sub> (соль миндальной кислоты): + 4,11°.

(MeOH, c = 0,51)

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,36 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 3,30 (d, 1H, J = 18), 3,57 (s, 2H), 3,66 (d, 1H, J = 18), 3,75 (m, 1H), 6,63 (d, 1H, J = 9), 6,86 (d, 1H, J = 3), 6,97 (dd, 1H, J = 6), 9), 7,32 (m, 2H), 7,48 (s, 1H).

Пример 26.

(2S,

3S)-3-(2-дифторметокси-5-метилбензил)амино-2-фенилпиперидингидрохлорид.

Искомое соединение было получено способом, описанным в примере 4.

Температура плавления > 275 °С.

<sup>1</sup>H-ЯМР (свободное основание, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,44 (m, 1H), 1,6 (m, 1H), 1,84

(m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 3,34 (d, 1H, J = 15) 3,58 (d, 1H, J = 15), 3,90 (d, 1H, J = 3) 6,10 (t, 1H, J = 72), 6,84 (m, 2H), 7,26 (m, 5H).

Масс-спектр. расчетные данные для C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O: 347,1929 (M+1).

Обнаружено: 347,1911.

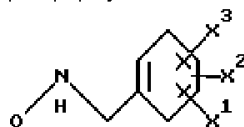
Расчетные данные для

C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O•2HCl•0,25H<sub>2</sub>O: C 56,67 H 6,30 N 6,61.

Обнаружено: C 56,81 H 6,16 N 6,50.

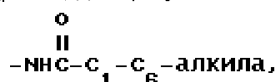
### Формула изобретения:

1. Фторалкоксибензиламинные производные азотсодержащих гетероциклов общей формулы

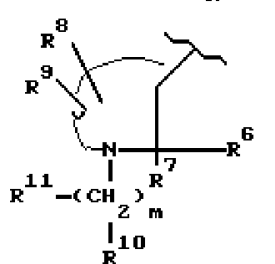
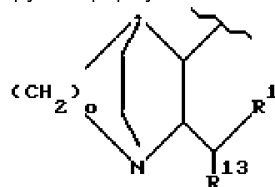


где X<sup>1</sup> - водород, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкокси, необязательно замещенный одним-тремя атомами фтора, или C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкил, возможно замещенный одним - тремя атомами фтора;

X<sup>2</sup> и X<sup>3</sup> независимо выбирают из галогена, водорода, нитро, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкила, возможно замещенного одним - тремя атомами фтора, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкокси, возможно замещенного одним - тремя атомами фтора, гидрокси, ди-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкиламино, и



при условии, что если любых два из X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> и X<sup>3</sup> оба не являются водородом, то оставшийся третий должен быть водородом; Q - группа формулы II или VII



где R<sup>1</sup> - фенил;

R<sup>13</sup> - фенил;

o = 2;

X - (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>, где q - целое число 3;

m - целое число от 0 до 8,

и любой из атомов углерода в (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> может быть замещен R<sup>11</sup>;

R<sup>6</sup> - радикал, выбираемый из C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкила или фенила,

необязательно замещенного одним - или более заместителями, выбираемыми независимо из галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-алкокси, возможно замещенной одним - тремя атомами фтора;

R<sup>7</sup> - водород;

R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> каждый - водород;

R<sup>10</sup> - водород или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси;

R<sup>11</sup> - водород или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, при условии, что а) когда m = 0, один из R<sup>10</sup> и R<sup>11</sup> отсутствует, а другой представляет водород; б) когда ни один из X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> и X<sup>3</sup> - фторированная алкоксигруппа, R<sup>6</sup> - фенильная группа, замещенная фторированной алкоксигруппой, и с) когда Q - группа формулы II, по крайней мере один из X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> и X<sup>3</sup> - фторированная алкоксигруппа.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что Q - группа формулы II, где o = 2.

3. Соединение по п.1, отличающееся тем, что Q - группа формулы VII, где q = 3.

4. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой

2-(дифенилметил)-N-((2-дифторметокси)-фенил)метил-1-азабицикло[2,2,2]-октан-3-амин.

5. Соединение по п.1, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой

(2S,3S)-N-(2-метокси-5-трифторметокси-фенил)метил-2-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]-октан-3-амин.

6. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой

(2S,3S)-2-фенил-3-[2-(2,2,2-трифторэтокси)бензил]аминопиперидин.

7. Соединение по п.1, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой (2S, 3S)-3-(2-метокси-5-трифторметокси-бензил)амино-2-фенилпиперидин.

8. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой

(2S,3S)-3-(2-гидрокси-5-трифторметокси-бензил)амино-2-фенилпиперидин.

9. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой

(2S,3S)-2-фенил-3-(3-трифторметокси-бензил)аминопиперидин.

10. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что представляет собой (2S, 3S)-1-(5,6-диметоксигексил)-3-(2-метокси-5-трифторметоксибензил)амино-2-фенилпиперидин.

11. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что представляет собой (2S, 3S)-2-фенил-3-(2-трифторметоксибензил)аминопиперидин.

12. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что представляет собой (2S, 3S)-2-[5-хлор-2-(2,2,2-трифторэтокси)бензил]амино-2-фенилпиперидин.

13. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что представляет собой (2S, 3S)-3-(5-трет-бутил-2-трифторметоксибензил)амино-2-фенилпиперидин.

14. Соединение по п.1, отличающееся тем, что представляет собой 3-(5-трет-бутил-2-метоксибензил)амино-2-(3-трифторметоксифенил)пиперидин.

15. Соединение по п.1, отличающееся тем, что представляет собой 3-(2-изопропокси-5-трифторметоксибензил)амино-2-фенил)-пиперидин.

16. Соединение по п.1, отличающееся тем, что представляет собой 3-(2-дифторметокси-5-трифторметоксибензил

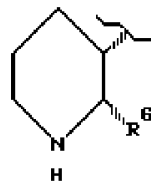
)амино-2-фенилпиперидин.

17. Соединение по п.1, отличающееся тем, что X<sup>1</sup> - 5-трифторметокси; X<sup>2</sup> - водород; X<sup>3</sup> - 2-метокси.

18. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что X<sup>1</sup> - 2-трифторметокси и каждый из X<sup>2</sup> и X<sup>3</sup> - водород.

19. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что X<sup>1</sup> - 2-(2,2,2-трифторэтокси) и каждый из X<sup>2</sup> и X<sup>3</sup> - водород.

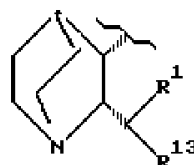
20. Соединение по п.1, отличающееся тем, что Q - группа формулы



X<sup>1</sup> - 2-трифторметокси, 2-метокси или 2-(2,2,2-трифторэтокси);

X<sup>2</sup> - 5-гало, 5-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил или 5-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, возможно замещенный одним-тремя атомами фтора, и R<sup>6</sup> - замещенный или незамещенный фенил.

21. Соединение по п.1, отличающееся тем, что Q представляет собой группу формулы

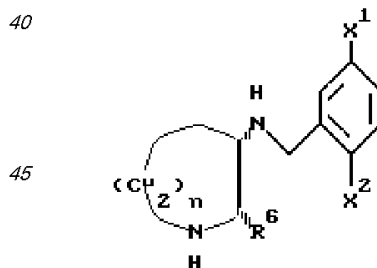


где R<sup>1</sup> и R<sup>13</sup> независимо выбирают из незамещенного или замещенного фенила;

X<sup>1</sup> - 2-трифторметокси, 2-метокси или 2-(2,2,2-трифторэтокси);

X<sup>2</sup> - 5-гало, 5-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси, возможно замещенный одним - тремя атомами фтора.

22. Соединение по п.1, отличающееся тем, что выражается формулой



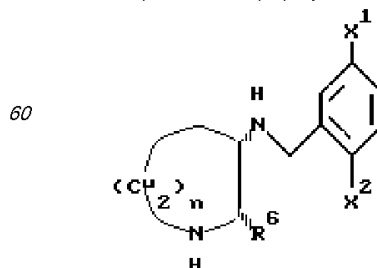
где n = 2;

X<sup>1</sup> - водород или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил;

X<sup>2</sup> - OCF<sub>3</sub> или OCHF<sub>2</sub>;

R<sup>6</sup> - фенил, возможно замещенный заместителем, выбираемым из C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси, фтора и хлора.

23. Соединение по п.1, отличающееся тем, что выражается формулой



где  $n = 2$ ;  
 $X^1$  -  $OCF_3$  или  $OCHF_2$ ;  
 $X^2$  -  $C_1$ - $C_4$ -алкокси;  
 $R^6$  - фенил, возможно замещенный заместителем, выбираемым из  $C_1$ - $C_4$ -алкила,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси, фтора или хлора.  
 24. Соединение по п.1, отличающееся тем, что  $X^1$  - 2- $C_1$ - $C_4$ -алкоксильная группа;  
 $X^2$  - 5- $OCF_3$  или 5- $OCHF_2$ .  
 25. Соединение по п.1, отличающееся тем, что  $X^1$  - 2- $OCF_3$  или 2- $OCHF_2$ ;  
 $X^2$  - водород и  $X^3$  -  $C_1$ - $C_4$ -алкил.  
 26. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что  $R^6$  выбирают из фенила, возможно замещенного  $C_1$ - $C_4$ -алкилом,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси,

фтором, хлором или трифторметокси, каждый из  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  и  $R^{10}$ , если такие радикалы присутствуют, - водород,  $m = 0$ , если Q - группа формулы VII.

5 27. Фармацевтическая композиция, обладающая антагонистическим действием по отношению к веществу P, включающая активный ингредиент и фармацевтически приемлемые целевые добавки, отличающаяся тем, что в качестве активного ингредиента она содержит эффективное количество соединения по п.1.

10 28. Способ ингибирования действия вещества P у млекопитающих, включающий введение в их организм антагониста вещества P, отличающийся тем, что в качестве антагониста вещества P используют  
 15 соединение по п.1 в эффективной дозе.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

Схема 1

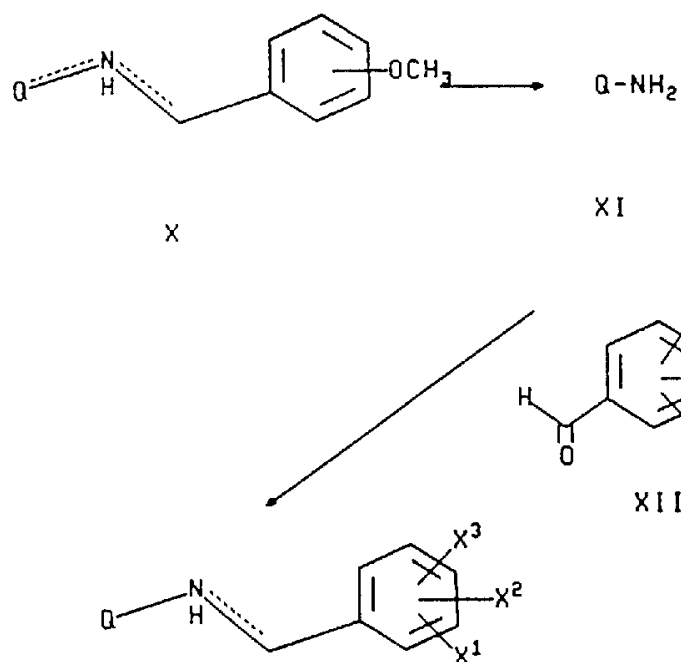
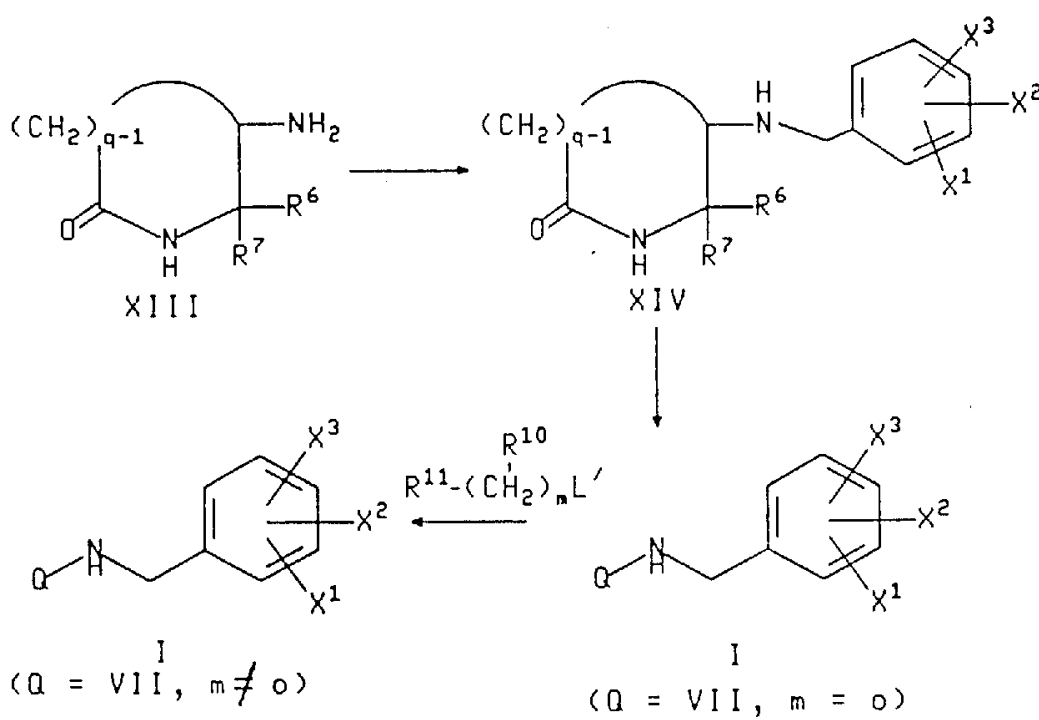


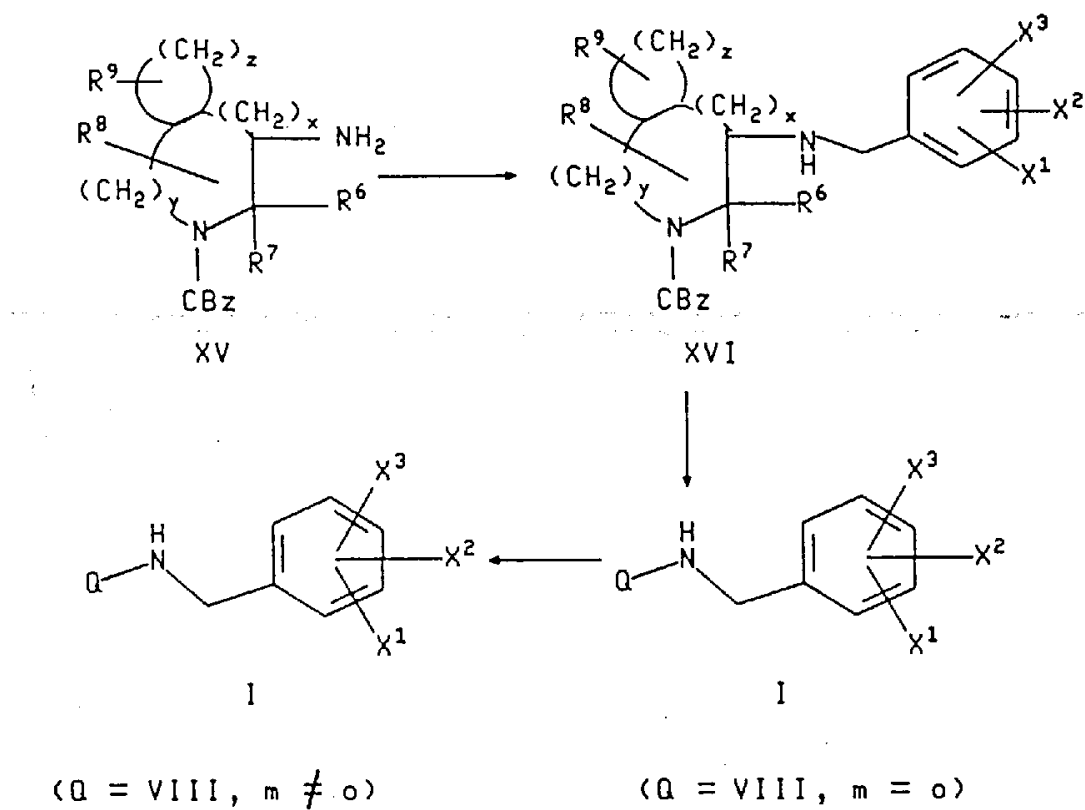
Схема 2



RU 2114848 C1

RU 2114848 C1

Схема 3



RU 2114848 C1

RU 2114848 C1

Таблица Получение соединений формулы XII

Исходный материал	Получение соединений формулы XII	Последовательн. х реакций
$-C_6H_2X_2X_2X_3$		
2-(2,2,2-трифторэтоксифенил)	2-хлорбензонитрил	d, e
2-гидрокси-5-трифторметоксифенил	2-метокси-5-трифторметоксибензальдегид	f
3-трифторметоксифенил	-	производство
5-хлор-2-(2,2,2-трифторэтоксифенил)	2,5 - дихлорбензонитрил	d, e
5-трет-бутил-2-трифторметоксифенил	трифторметоксибензол	g, h
2-этоксифенил	4-трифторметоксифенол	i, a
2-дифторметокси-5-трифторметоксифенил	2-гидрокси-5-трифторметоксибензальдегид	j
5-изопропил-2-(2,2,2-трифторэтоксифенил)	4-изопропил-идобензол	d, a
2-изопропоксифенил	4-трифторметоксифенол	k, a
5-трет-бутил-2-дифторметоксифенил	4-трет-бутилфенол	a, j
2,5-бис(дифторметоксифенил)	2,5 - дигидроксибензальдегид	j
2 - дифторметокси-5-диметиламинофенил	5 - амино-2-гидроксибензальдегид	l, j
2 - дифторметокси-5-изопропилфенил	4 - изопропилфенол	a, j
2 - дифторметокси-5-нитрофенил	2 - гидрокси-5-нитробензальдегид	j
5 - диметиламино-2-(2,2,2-трифторэтоксифенил)	2 - хлоро-5-нитробензонитрил	d, l, e
5 - ацетиламино-2-(2,2,2-трифторэтоксифенил)	5 - нитро-2-(2,2,2-трифторэтоксифенил)бензонитрил	m, c,



Продолжение таблицы

2	-	дифторметокси-5-этилфенил	4-этил-метоксибензол	a, f, j
5	-	хлоро-2-дифторметоксифенил	5-хлоро-2-гидроксибензальдегид	j
2	-	трифторметоксифенил	-	производств.
2	-	метокси-5-трифторметоксифенил	4-трифторметоксифенол	b, a,
2	-	дифторметокси-5-метилфенил	5-метил-2-метоксибензальдегид	f, j

\* Реактивы для получения соединений формулы XII, полученные стандартными способами.

- a)  $\text{Cl}_2\text{CHOSCH}_3$ ,  $\text{TiCl}_4$
- b) метилиодид
- c) ацетилхлорид
- d)  $\text{NaOSCH}_2\text{CF}_3$
- e) никель Ранея,  $\text{HCO}_2\text{H}$
- f)  $\text{VBg}_3$
- g) трет-бутилхлорид/  $\text{AlCl}_3$
- h)  $\text{Cl}_2\text{CHOSCH}_3$ /  $\text{AlCl}_3$
- i) этилиодид
- j)  $\text{ClF}_2\text{CH}$
- к) изопропилбромид
- л)  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd/C}$ ,  $\text{HCHO}$
- м)  $\text{H}_2$ - $\text{Pd}$ /  $\text{BaSO}_4$

RU 2114848 C1

RU 2114848 C1