



(19) **UA** (11) **73 931** (13) **C2**  
(51)МПК <sup>7</sup> **C 07D 265/30, 413/06, A 61K**  
**31/5375, 31/5377, A 61P 11/00,**  
**25/00**

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ  
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2001096121, 21.03.2000

(24) Дата начала действия патента: 17.10.2005

(30) Приоритет: 25.03.1999 FR 99/03854

(46) Дата публикации: 15.10.2005

(86) Заявка РСТ:  
РСТ/FR00/00695, 20000321

(72) Изобретатель:

Дюку Жан Филип, FR,  
Эмон-Альт Ксавье, FR,  
Гейоль Патрик, FR,  
Проетто Винченцо, IT

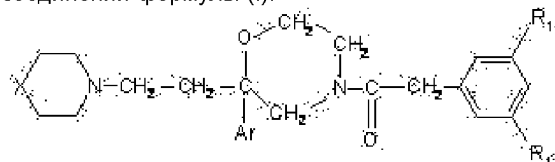
(73) Патентовладелец:

САНОФИ-АВЕНТИС, FR

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ МОРФОЛИНА, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ, КОТОРЫЕ СОДЕРЖАТ УКАЗАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

(57) Реферат:

Представленное изобретение касается соединений формулы (I):



(I),

а также их солей с неорганическими или органическими кислотами, их сольватов и/или их гидратов, которые имеют очень сильное родство и красивую селективность касательно рецепторов NK<sub>1</sub> человека субстанции Р. Изобретение касается

также способа изготовления указанных производных, интермедиатов формул (IV), (VI) и (VIII), используемых при их изготовлении, фармацевтических композиций, содержащих указанные производные, и их применение при изготовлении медикаментов для лечения всех патологий, в которые вовлечено субстанцию Р и/или рецепторы NK<sub>1</sub> человека.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2005, N 10, 15.10.2005. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** <sup>(11)</sup> **73 931** <sup>(13)</sup> **C2**  
(51) Int. Cl.<sup>7</sup> **C 07D 265/30, 413/06, A 61K**  
**31/5375, 31/5377, A 61P 11/00,**  
**25/00**

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF  
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL  
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 2001096121, 21.03.2000  
(24) Effective date for property rights: 17.10.2005  
(30) Priority: 25.03.1999 FR 99/03854  
(46) Publication date: 15.10.2005  
(86) PCT application:  
PCT/FR00/00695, 20000321

(72) Inventor:  
Ducoux Jean Philippe, FR,  
Emonds-Alt Xavier, FR,  
Gueule Patrick, FR,  
Proietto Vincenzo, IT

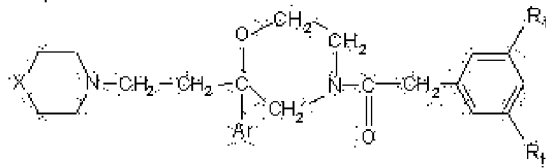
(73) Proprietor:  
SANOFI-AVENTIS, FR

(54) **MORPHOLINE DERIVATIVES, A METHOD FOR THE PREPARATION THEREOF AND PHARMACEUTICAL AGENTS CONTAINING SAID DERIVATIVES**

(57) Abstract:

The invention relates to compounds of formula (I) and the salts thereof with mineral or organic acids, the solvates and/or hydrates thereof, exhibiting a strong affinity and high degree of selectivity with respect to human NK<sub>1</sub> receptors of substance P. The invention also relates to a method for the production of said derivatives, intermediate compounds of formulae (IV), (VI) and (VIII) used in the production thereof, pharmaceutical compositions containing said derivatives and the use thereof in the production of medicaments in the treatment of all pathologies where substance P and/or human NK<sub>1</sub>

receptors are involved.



(I)

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2005, N 10, 15.10.2005. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** <sup>(11)</sup> **73 931** <sup>(13)</sup> **C2**  
(51)МПК <sup>7</sup> **C 07D 265/30, 413/06, A 61K**  
**31/5375, 31/5377, A 61P 11/00,**  
**25/00**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:  
2001096121, 21.03.2000

(24) Дата набуття чинності: 17.10.2005

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 25.03.1999 FR 99/03854

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.10.2005

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:  
РСТ/FR00/00695, 20000321

(72) Винахідник(и):

Дюю Жан Філіп , FR,  
Емон-Альт Ксав'є , FR,  
Гейоль Патрік , FR,  
Претто Вінченцо , IT

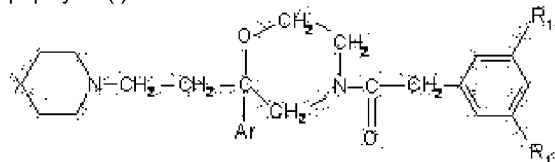
(73) Власник(и):

САНОФІ-АВЕНТИС, FR

(54) ПОХІДНІ МОРФОЛІНУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНІ ПРЕПАРАТИ, ЩО МІСТЯТЬ ВКАЗАНІ ПОХІДНІ

(57) Реферат:

Представлений винахід стосується сполук формули (I):



(I),

а також їх солей з неорганічними чи органічними кислотами, їх сольватів та/або їх

гідратів, що мають дуже сильну спорідненість та гарну селективність стосовно рецепторів NK<sub>1</sub> людини субстанції P. Винахід стосується також способу виготовлення вказаних похідних, інтермедіатів формул (IV), (VI) та (VIII), використовуваних при їх виготовленні, фармацевтичних композицій, що містять вказані похідні, та їх використання при виготовленні медикаментів для лікування усіх патологій, в які залучено субстанцію P та/або рецептори NK<sub>1</sub> людини.

## Опис винаходу

Представлений винахід стосується нових морфолінових похідних, способу їх виготовлення та фармацевтичних композицій, що містять їх як активний інгредієнт.

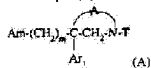
Точніше, представлений винахід стосується нових морфолінових похідних для терапевтичного використання у патологічних виявах, до яких залучено тахікінінову систему, як-то, без обмеження: болю (L. Urban et al, TINS, 1994, 17, 432-438; L.Seguín et al., Pain, 1995, 61, 325-343; S.H. Buck, 1994, The Tachikinin Receptors, Humana Press, Totowa, New Jersey), алергії та запалення (S.H. Buck, 1994, The Tachikinin Receptors, Humana Press, Totowa, New Jersey), шлунково-кишкових розладів (P. Holzer та U. Holzer-Petsche, Pharmacol. Ther. 1997, 73, 173-217 and 219-263), респіраторних розладів (J. Mizrahi et. al., Pharmacology, 1982, 25, 39-50; C Advenier et al., Eur. Respir. J., 1997, 1997, 10, 1892-1906; C Advenier and X. Emonds-Alt, Pulmonary Pharmacol, 1996, 9, 329-333), сечових розладів (S.H. Buck, 1994, The Tachikinin Receptors, Humana, Totowa, New Jersey; C A. Maggi, Progress у Neurobiology, 1995, 45, 1-98), неврологічних розладів та нейропсихіатричних розладів (C.A. Maggi et al., Autonomic Pharmacol, 1993, 12, 23-93; M. Otsuka and K. Yoshioka, Physiol. Rev. 1993, 73, 229-308).

Багато досліджень проведено в останні роки на тахікінінах та їх рецепторах. Тахікініни розподілені у центральній нервовій системі та у периферійній нервовій системі. Рецептори тахікініну визначено та класифіковано на 3 типи: NK<sub>1</sub>, NK<sub>2</sub> та NK<sub>3</sub>. Субстанція P (SP) є ендogenous лінгандом рецепторів NK<sub>1</sub>, нейрокінін А (NK<sub>A</sub>) ендogenous лінгандом рецепторів NK<sub>2</sub>, а нейрокінін В (NK<sub>B</sub>) є ендogenous лінгандом рецепторів NK<sub>3</sub>.

Рецептори NK<sub>1</sub>, NK<sub>2</sub> та NK<sub>3</sub> продемонстровано у різних видах.

В огляді C.A. Maggi et al (J. Autonomic Pharmacol, 1993, 13, 23-93) та огляді D. Regoli et al. (Pharmacol. Rev., 1994, 46, 551-599) обговорено рецептори тахікініну та їх антагоністи і представлено фармакологічні дослідження та застосування у терапії людини.

Багато патентів та патентних заявок описують сполуки, що активні на рецепторах тахікініну. Так, Міжнародна заявка WO 96/23787 стосується сполуки формули:

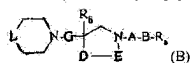


в якій, зокрема:

А може репрезентувати двовалентний радикал-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>;

Am, m, Ar<sub>1</sub> та T мають різні значення.

Патентна заявка EP-A-0776893 стосується сполуки формули:



в якій, зокрема:

D-E можуть репрезентувати двовалентний радикал-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>;

L, G, E, A, B, R<sub>a</sub> та R<sub>b</sub> мають різні значення.

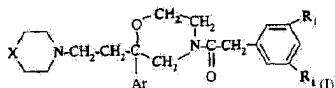
Заявка JP 11043435A стосується насичених гетероциклічних сполук, що є антагоністами як рецепторів субстанції P, так і рецепторів нейрокініну А.

Зараз виявлено, що нові сполуки мають дуже сильну спорідненість та гарну селективність стосовно рецепторів субстанції P NK<sub>1</sub> людини, і є антагоністами вказаних рецепторів.

Крім того, сполуки згідно з представленим винаходом мають гарну біоефективність при пероральному застосуванні.

Ці сполуки можна використовувати для виготовлення медичних продуктів, що є корисними при лікуванні будь-якої патології, до якої залучено субстанцію P та рецептори NK<sub>1</sub>, зокрема, при лікуванні патологій респіраторних, шлунково-кишкових, сечових, імунних, серцево-судинних та центральної нервової систем, а також при лікуванні болю, мігрені, запалень, нудоти та блювоти, та захворювання шкіри.

Отже, згідно з одним аспектом представленого винаходу запропоновано сполуки формули:



в якій

Ar репрезентує феніл, монозаміщений або дизаміщений атомом галогену; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл;

X репрезентує групу R<sub>2</sub>-N=; групу R<sub>2</sub>-CH=;

R<sub>1</sub> репрезентує атом хлору, атом бром, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл або трифлуорметил;

R<sub>2</sub> репрезентує (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл; (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкіл; групу -CR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>;

R<sub>3</sub> репрезентує групу -CR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>;

R<sub>4</sub> та R<sub>5</sub> репрезентують однаковий радикал, що вибраний з метилу, етилу, н-пропілу або н-бутилу;

або альтернативно R<sub>4</sub> та R<sub>5</sub>, разом з атомом карбону, до якого вони приєднані, складають (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкіл;

R<sub>6</sub> та R<sub>7</sub> кожний незалежно репрезентують гідроген; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл;

або альтернативно R<sub>6</sub> та R<sub>7</sub>, разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, складають гетероциклічний радикал, що вибрано з 1-азетидинілу, 1-піролідинілу, 1-піперидинілу, 4-морфолінілу, 4-тіоморфолінілу або пергідро-1-азепінілу;

а також їх можливі солі з неорганічними чи органічними кислотами, їх сольвати та/або їх гідрати.

Сполуки формули (I) згідно з винаходом включають обидва оптично чисті ізомери та їх суміші у будь-якому співвідношенні.

Можна утворювати солі сполук формули (I). Ці солі включають солі з неорганічними чи органічними кислотами, які дають змогу додатно розділяти або кристалізувати сполуку формули (I), як-то пікринова чи щавлева кислота, або оптично активна кислота, наприклад мигдальна або камфорсульфонова кислот, та ті, що утворюють фармацевтично прийнятні солі, як-то гідрохлорид, гідробромід, сульфат, гідросульфат, дигідрофосфат, мета-сульфонат, метилсульфат, оксалат, малеат, фумарат, сукцинат, 2-нафталінсульфонат, глюконат, цитрат, ізетіонат, бензолсульфонат або пара-толуолсульфонат.

Атом галогену, треба розуміти, означає атом хлору, бром, фтору або йоду.

У представленому описі, алкіли мають лінійний чи розгалужений ланцюг.

Згідно з представленим винаходом, сполуки формули (I), у яких Ar репрезентує 3,4-дихлорфеніл, є кращими.

Згідно з представленим винаходом, кращими сполуками формули (I) є ті, в яких замісники R<sub>i</sub> репрезентують атом хлору, метил, етил, ізопропіл або трифлуорметил. Згідно з представленим винаходом, кращими сполуками формули (I) є ті, в яких X репрезентує групу R<sub>2</sub>-N=, в якій R<sub>2</sub> репрезентує (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл або (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкіл. Особливо, кращими сполуками є ті, в яких R<sub>2</sub> репрезентує циклопентил або циклогексил.

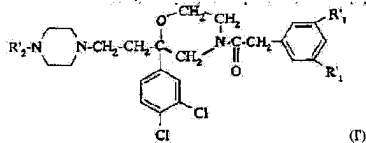
Згідно з представленим винаходом, кращими сполуками формули (I) є ті, в яких X репрезентує групу R<sub>2</sub>-N=, в якій R<sub>2</sub> репрезентує групу -CR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>.

В цьому випадку, кращими сполуками є ті, в яких R<sub>4</sub> та R<sub>5</sub> кожний репрезентують метил або альтернативно, разом з атомом карбону, до якого вони приєднані, складають циклогексил. Особливо кращими є також сполуки, в яких R<sub>6</sub> та R<sub>7</sub> є однаковими та репрезентують гідроген або метил.

Згідно з представленим винаходом, кращими сполуками формули (I) є ті, в яких X репрезентує групу R<sub>3</sub>-N=, в якій R<sub>3</sub> репрезентує групу -CR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>.

В цьому випадку, кращими сполуками є ті, в яких R<sub>4</sub> та R<sub>5</sub> кожний репрезентують метил або альтернативно, разом з атомом карбону, до якого вони приєднані, складають циклопропіл або циклогексил. Особливо кращими є також сполуки, в яких R<sub>6</sub> та R<sub>7</sub> є однаковими та репрезентують гідроген або метил.

Згідно з представленим винаходом, сполуки, що є кращими, мають формулу:



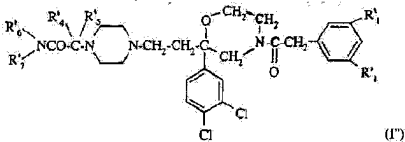
в якій :

R<sub>1</sub> репрезентує атом хлору, метил, етил, ізопропіл або трифлуорметил;

R<sub>2</sub> репрезентує циклопентил або циклогексил;

а також їх солі з неорганічними чи органічними кислотами, їх сольвати та/або їх гідрати.

Згідно з представленим винаходом, кращі сполуки мають формулу:



в якій:

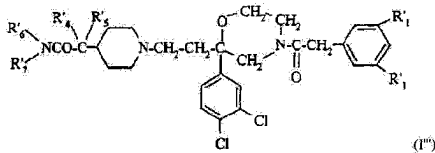
R<sub>1</sub> репрезентує атом хлору, метил, етил, ізопропіл або трифлуорметил;

R<sub>4</sub> та R<sub>5</sub> кожний репрезентують метил, або альтернативно, разом з атомом карбону, до якого вони приєднані, складають циклогексил;

R<sub>6</sub> та R<sub>7</sub> є однаковими та репрезентують гідроген або метил,

а також їх солі з неорганічними чи органічними кислотами, їх сольвати та/або їх гідрати.

Згідно з представленим винаходом, кращі сполуки мають формулу:



в якій:

R<sub>1</sub> репрезентує атом хлору, метил, етил, ізопропіл чи трифлуорметил;

R<sub>4</sub> та R<sub>5</sub> кожний репрезентують метил, або альтернативно, разом з атомом карбону, до якого вони приєднані, складають циклопропіл або циклогексил;

R<sub>6</sub> та R<sub>7</sub> є однаковими та репрезентують гідроген або метил,

а також їх солі з неорганічними чи органічними кислотами, їх сольвати та/або їх гідрати.

Згідно з представленим винаходом, кращі сполуки мають формулу (I), (I'), (I'') або (I''') у оптично чистій формі.

Нижченаведені сполуки:

2-[2-(4-циклогексилпіперазин-1-іл)етил]-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[2-(3,5-диметилфеніл)-ацетил]морфолін, (-)

ізомер;

2-[2-(4-циклогексилпіперазин-1-іл)етил]-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[2-(3,5-дихлорфеніл)-ацетил]морфолін, (+)

ізомер;

2-[2-(4-циклогексилпіперазин-1-іл)етил]-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[2-[3,5-біс(трифлуорметил)феніл]-ацетил]морфолін, (+) ізомер;

2-[2-[4-(1-карбамоїл-1-метилетил)піперидин-1-іл]етил]-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[2-(3,5-диметилфеніл)ацетил]морфолін, (-) ізомер;

2-[2-[4-(1-карбамоїл-1-метилетил)піперидин-1-іл]етил]-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[2-(3,5-диетилфеніл)ацетил]морфолін, (-) ізомер;

2[2-[4-(1-карбамоїлциклогексил)піперидин-1-іл]етил]-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[2-[3,5-біс(трифлуорметил)-феніл]ацетил]морфолін, (+) ізомер;

2-[2-[4-(1-карбамоїл-1-метилетил)піперазин-1-іл]етил]-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[2-(3,5-диметилфеніл)ацетил]морфолін, (-) ізомер;

2-[2-[4-(1-карбамоїлциклогексил)піперазин-1-іл]етил]-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[2-(3,5-диметилфеніл)-ацетил]морфолін, (-) ізомер;

2-[2-[4-(1-N,N-диметилкарбамоїл-1-метилетил)піперазин-1-іл]етил]-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[2-(3,5-діетилфеніл)ацетил]морфолін, (-) ізомер;

2-[2-[4-(1-N,N-диметилкарбамоїл-1-метилетил)піперазин-1-іл]етил]-2-(3,4-5дихлор-феніл)-4-[2-(3,5-діетилфеніл)ацетил]-морфолін, (-) ізомер;

2-[2-(4-циклогексилпіперазин-1-іл)етил]-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[2-(3,5-діетилфеніл)-ацетил]морфолін, (-) ізомер;

2-[2-[4-(1-карбамоїлциклопропіл)піперидин-1-іл]етил]-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[2-(3,5-диметилфеніл)ацетил]морфолін, (-) ізомер;

2-[2-[4-(1-карбамоїл-1-метилетил)піперазин-1-іл]етил]-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[2-(3,5-біс(трифлуорметил)феніл)ацетил]морфолін, (+) ізомер;

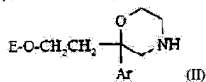
2-[2-[4-(1-карбамоїл-1-метилетил)піперидин-1-іл]етил]-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[2-(3,5-дихлорфеніл)ацетил]морфолін, (+) ізомер;

2-[2-[4-(1-карбамоїл-1-метилетил)піперидин-1-іл]етил]-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[2-(3,5-біс(трифлуорметил)феніл)ацетил]морфолін, (+) ізомер;

2-[2-[4-(1-карбамоїл-1-метилетил)піперазин-1-іл]етил]-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[2-(3,5-діізопропілфеніл)ацетил]морфолін, (-) ізомер;

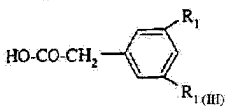
а також їх солі, їх сольвати та/або їх гідрати, є особливо кращими.

згідно з ще одним аспектом представленого винаходу запропоновано спосіб виготовлення сполук формули (I), їх солей, їх сольватів та/або їх гідратів, який відрізняється тим, що:

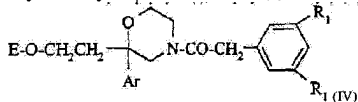


1а) сполуку формули:

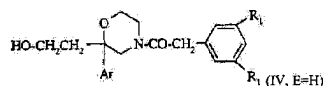
у якій Ar визначено для сполуки формули (I), а E репрезентує гідроген або О-протектувальну групу, обробляють функціональним похідним кислоти формули:



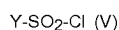
у якому R<sub>1</sub> визначено для сполуки формули (I), одержуючи сполуку формули:



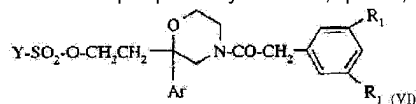
2а) як варіант, коли E репрезентує протектувальну групу, її видаляють дією кислоти або основи, одержуючи спирт формули:



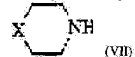
3а) отриманий на етапі 1а) або на етапі 2а) спирт формули (IV, E=H) обробляють сполукою формули:



в якій Y репрезентує метил, феніл, толіл або трифлуорметил, одержуючи сполуку формули:



4а) сполука формули (VI) реагує зі сполукою формули:



в якій X визначено для сполуки формули (I);

5a) та, як варіант, отриману так сполуку перетворюють в одну з її солей з неорганічною чи органічною кислотою.

Коли E репрезентує O-протектувальну групу, цю групу вибрано зі звичайних O-протектувальних груп, що добре відомі фахівцям, як-то, наприклад, 2-тетрагідропіраніл, бензоїл або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілкарбоніл.

На етапі 1a), функціональне похідне кислоти (III), що використовують, є або кислотою, або альтернативно, одним з функціональних похідних, що реагують з амінами, наприклад ангідридом, змішаним ангідридом, хлорангідридом або активованим естером, як-то пара-нітрофеніловим естером.

Коли кислоту формули (III) використовують як таку, процес проводять у присутності сполучального засобу, використovanого у хімії пептидів, як-то 1,3-дициклогексилкарбодііміду або гексафлуорфосфату бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію у присутності основи, як-то триетиламін або N,N-діізопропілетиламін, у інертному розчиннику, як-то дихлорметан або N,N-диметилформамід, при температурі між 0°C та кімнатною температурою.

Коли використовують хлорангідрид, реакцію проводять у інертному розчиннику, як-то дихлорметан або бензол, у присутності основи, як-то триетиламін або N-метилморфолін та при температурі між -60 °C та кімнатною температурою.

Сполуку формули (IV), що так отримано, як варіант, депротектують на етапі 2a) способами, що відомі фахівцям. Наприклад, коли E репрезентує 2-тетрагідропіраніл, депротектування проводять кислотним гідролізом, використовуючи гідрохлоридну кислоту у розчиннику, як-то ефір, метанол або суміш цих розчинників, або використовуючи p-толуолсульфонат піридинію у розчиннику, як-то метанол, або альтернативно використовуючи смолу Amberlyst® у розчиннику, як-то метанол. Реакцію проводять при температурі між кімнатною температурою та температурою кипіння розчиннику. Коли E репрезентує бензоїл або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілкарбоніл, депротектування проводять гідролізом у лужному середовищі, використовуючи, наприклад, гідроксид лужного металу, як-то гідроксид натрію, гідроксид калію або гідроксид літію, у інертному розчиннику, як-то вода, метанол, етанол, діоксан або суміш цих розчинників, при температур між 0 °C та температурою кипіння розчиннику.

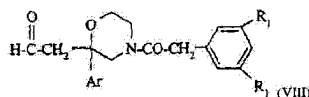
На етапі 3a), реакцію спирту формули (IV, E=H) з сульфонілхлоридом формули (V) проводять у присутності основи, як-то триетиламін, піридин, N,N-діізопропілетиламін або N-метилморфолін, у інертному розчиннику, як-то дихлорметан, бензол або толуол, при температурі між -20°C та температурою кипіння розчиннику.

Сполука формули (VI), що так отримано, реагує на етапі 4a) зі сполукою формули (VII). Реакцію проводять у інертному розчиннику, як-то N,N-диметилформамід, ацетоніт-рил, метиленхлорид, толуол або ізопропанол, та у присутності або відсутності основи. Коли використовують основу, її вибирають з органічної основи, як-то триетиламін, N,N-діізопропілетиламін або N-метилморфолін, або з карбонатів лужних металів або гідрокарбонатів, як-то карбонат калію, карбонат натрію або гідрокарбонат натрію. При відсутності основи, реакцію проводять використовуючи надлишок сполуки формули (VII) та у присутності йодиду лужного металу, як-то йодиду калію або йодиду натрію. Реакцію проводять при температурі між кімнатною температурою та 100°C.

За одним варіантом способу:

1b) його проводять як на етапі 1a) та, як варіант, як на етапі 2a);

2b) сполуку формули (IV, E=H), що так отримано, окиснюють для виготовлення сполуки формули:



3b) сполука формули (VIII) реагує зі сполукою формули (VII) яку визначено вище, у присутності кислоти, з наступним відновленням утвореної проміжної солі імінію, відновником;

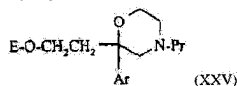
4b) та, як варіант, отриману так сполуку перетворюють у одну з її солей з неорганічною чи органічною кислотою.

За варіантом способу, на етапі 2b) спирт формули (IV, E=H) окиснюють, одержуючи альдегід формули (VIII). Реакцію окиснення проводять використовуючи, наприклад, оксалілхлорид, диметилсульфоксид та триетиламін, у розчиннику, як-то дихлорметан, при температурі між -78°C та кімнатною температурою.

Далі, на етапі 3b), сполука формули (VII) реагує з альдегідом формули (VIII) у присутності кислоти, як-то оцтової кислоти, у інертному розчиннику, як-то метанол або дихлорметан, з утворенням in situ проміжного іміну, який відновлюють хімічно, використовуючи, наприклад, ціаноборогідрид натрію або триацетоксиборогідрид натрію, або відновлюють каталітично, використовуючи водень та каталізатор, як-то паладій на активованому вугіллі або нікель Ренея (Raney®).

За другим варіантом способу:

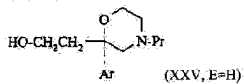
1c) атом нітрогену сполуки формули (II) протектують N-протектувальною групою для отримання сполуки формули:



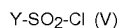
в якій Ar визначено для сполуки формули (I), E репрезентує гідроген або O-протектувальну групу, а Pr репрезентує N-протектувальну групу;

2c) як варіант, коли E репрезентує протектувальну групу, її видаляють дією кислоти або основи для

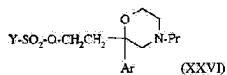
отримання спирту формули:



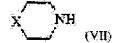
3с) спирт, отриманий на етапі 1с) або на етапі 2с) формули (XXV, E=H) обробляють сполукою формули:



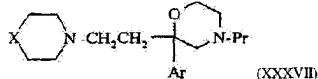
10 в якій Y репрезентує метил, феніл, толіл або трифлуорметил груп, для отримання сполуки формули:



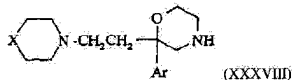
15 4с) сполука формули (XXXVI) реагує зі сполукою формули:



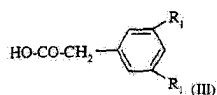
в якій X визначено для сполуки формули (I), для отримання сполуки формули:



20 5с) N-протектувальну групу сполуки формули (XXXVII) видаляють для отримання сполуки формули:



25 6с) сполук формули (XXXVIII) обробляють функціональним похідним кислоти формули:



в якій R<sub>1</sub> визначено для сполуки формули (I);

30 7с) та, як варіант, отриману так сполуку перетворюють у одну з її солей з неорганічною чи органічною кислотою.

Коли Pr репрезентує N-протектувальну групу, цю групу вибирають зі звичайних N-протектувальних груп, що добре відомі фахівцям, як-то, наприклад, трет-бутоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл, тритил або бензил.

Під кінець отримують сполуки формули (I) згідно з винаходом.

35 Сполуки формули (I), які так отримано, виділяють у формі вільної основи або у формі солі, звичайними способами.

Коли сполуки формули (I) отримують у формі вільної основи, сіль отримують обробкою вибраною кислотою у органічному розчиннику. Обробка вільної основи, розчиненої, наприклад, у ефірі, як-то діетиловий етер, або у спирті, як-то 2-пропанол, або у ацетоні, або у дихлорметані, або у етилацетаті, розчином вибраної кислоти у одному з вищезгаданих розчинників, дає відповідну сіль, яку виділяють звичайними способами.

40 Отже, виготовляють, наприклад, гідрохлорид, гідробромід, сульфат, гідросульфат, дигідрофосфат, метансульфонат, метилсульфат, оксалат, малеат, сукцинат, фумарат, 2-нафталінсульфонат, бензолсульфонат, пара-толуолсульфонат, глюконат, цитрат або ізеті-онат.

Після закінчення реакції, сполуки формули (I) можна виділити у формі одної з їх солей, наприклад гідрохлориду або оксалату; у цьому випадку, якщо необхідно, вільну основу можна виготовити нейтралізацією вказаної солі неорганічною чи органічною основою, як-то гідроксид натрію або триетиламін або карбонатом або гідрокарбонатом лужного металу, як-то карбонат або гідрокарбонат натрію або калію.

45 Сполуки формули (II), в яких E репрезентує гідроген або O-протектувальну групу, виготовляють згідно зі схемами 1 та 2 нижче, в яких Pr<sub>1</sub> та Pr<sub>2</sub> репрезентують O-протектувальну групу, яку визначено вище для E, точніше Pr<sub>1</sub> репрезентує O-протектувальну групу, що здатна до гідролізу у кислому середовищі, Pr<sub>2</sub> репрезентує O-протектувальну групу, що здатна до гідролізу у основному середовищі.



Схема 1

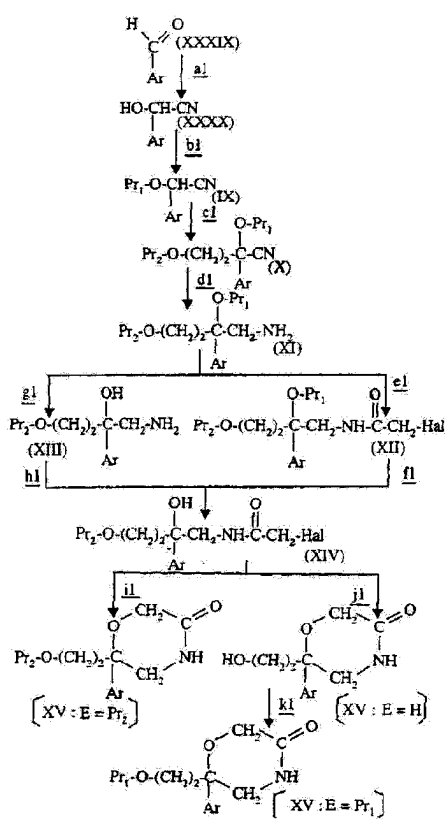
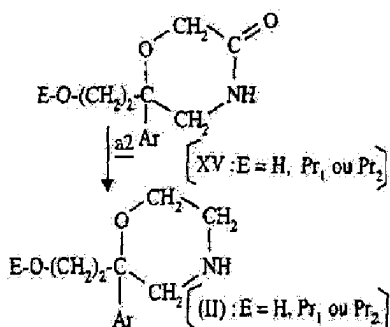


Схема 2



На етапі a1 синтез ціаногідрину (XXXX) з альдегіду (XXXIX) проводять згідно зі способами, що добре відомі фахівцям, як-то наприклад, описаними у Organic Syntheses ; Wiley, New York, 1992; Collect, vol. 1, p. 336, або адаптацією цього способу використовуючи дію метабісульфіту натрію та ціаніду калію у водному розчині.

На етапі b1, гідроксильну групу сполуки (XXXX) протектують згідно зі способами, що відомі фахівцям.

Сполуку формули (IX), що так отримано, обробляють на етапі c1 сильною основою, як-то діізпропіламідом літію, трет-бутоксидом калію або гідридом натрію, одержуючи карбаніон, що реагує зі сполукою формули  $\text{Hal}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{Pr}_2$ , в якій Hal репрезентує галоген, переважно бром або хлор, для отримання сполуки формули (X). Реакцію проводять у інертному розчиннику, як-то ефір (наприклад тетрагідрофуран, діетиловий етер або 1,2-диметоксіетан) або амід (наприклад N,N-диметилформамід) або ароматичний вуглеводень (наприклад толуол або ксилол) при температурі між  $-70^\circ\text{C}$  та  $+60^\circ\text{C}$ .

Нітрильне похідне формули (X) відновлюють на етапі d1 для отримання первинного аміну формули (XI). Це відновлення можна провести воднем, у присутності каталізатору, як-то нікелю Ренея, у суміші етанолу з водним аміаком, або відновником, як-то алюмогідридом літію, діізобутилалюмогідридом, бораном у тетрагідрофурані, у розчиннику, як-то толуол, гексан, петролейний ефір, ксилол або тетрагідрофуран. Реакцію проводять при температурі між  $0^\circ\text{C}$  та  $70^\circ\text{C}$ .

На етапі e1, сполука формули (XI) реагує зі сполукою формули  $\text{Hal}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{Hal}$ , в якій Hal репрезентує галоген, переважно хлор або бром, у присутності основи, як-то третинного аміну (наприклад триетиламіну, N-метилморфоліну або піридину) для отримання сполуки формули (XII). Реакцію проводять у інертному розчиннику, як-то хлорованому розчиннику (наприклад дихлорметані, дихлоретані або хлороформі), ефірі (наприклад тетрагідрофурані або діоксані) або аміді (наприклад N,N-диметилформаміді) при температурі між  $-70^\circ\text{C}$  та кімнатною температурою.

O-протектувальну групу  $\text{Pr}_1$  видаляють зі сполуки формули (XII), на етапі f1 кислотним гідролізом згідно з попередньо описаними способами.

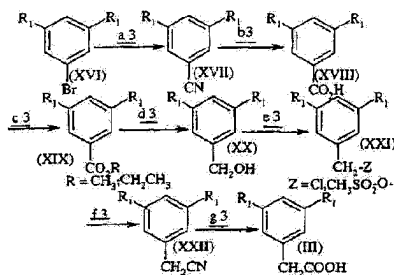
Альтернативно, О-протектувальну групу Pr<sub>1</sub> видаляють зі сполуки формули (XI) на етапі g1 кислотним гідролізом, а далі сполука (XIII), що так отримана, реагує на етапі hi, зі сполукою формули NaI-CO-CH<sub>2</sub>-NaI згідно зі способами, описаними вище на етапі ei.

Сполуку формули (XIV), що так отримано, циклізують у присутності основи для отримання сполуки формули (XV). Коли бажано отримати сполуку формули (XV), в якій E репрезентує протектувальну групу Pr<sub>2</sub>, використовують основу, як-то лужного металу карбонат (наприклад карбонат калію) або гідрид лужного металу (наприклад гідрид натрію) або трет-бутоксид калію, у інертному розчиннику, як-то ароматичний вуглеводень (наприклад ксилол або толуол) або амід (наприклад N,N-диметилформамід) або ефір (наприклад тетрагідрофуран), при температурі між -30°C та температурою кипіння розчиннику (етап ii). Коли бажано отримати сполуку формули (XV), в якій E репрезентує гідроген, використовують основу, як-то гідроксид лужного металу (наприклад гідроксид натрію або гідроксид калію) у концентрованому водному розчині у розчиннику, як-то спирт (наприклад 2-пропанол) або амід (наприклад N,N-диметилформамід) або суміш цих розчинників при температурі між кімнатною температурою та температурою кипіння розчиннику (етап j1).

Як варіант, сполуку формули (XV), в якій E репрезентує О-протектувальну групу Pr<sub>1</sub> виготовляють на етапі kl згідно зі способами, що відомі фахівцям.

На етапі a2 схеми 2, сполуку формули (XV), в якій E репрезентує гідроген або О-протектувальну групу, отриману згідно зі схемою 1, відновлюють. Відновлення проводять відновником, як-то алюмогідридом літію, діізобутилалюмогідридом, борогідридом натрію, бораном у тетрагідрофурані, у інертному розчиннику, як-то тетрагідрофуран, діетилловий етер, 1,2-диметоксетан або толуол при температурі між кімнатною температурою та температурою кипіння розчиннику. Цим отримують очікувану сполуку формули (П). Зокрема, коли у сполуці формули (XV) E репрезентує бензоїл, протягом відновлення отримують суміш сполуки формули (II), в якій E=H та сполуки формули (II), в якій E=бензоїл. Ці сполуки розділяють звичайними способами, наприклад хроматографією.

Сполуки формули (III) є комерційно доступними або їх виготовляють згідно з відомими способами. Отже, наприклад, сполуки формули (III) виготовляють згідно з нижченаведеною схемою 3.



Етапи a3 та b3 за схемою 3 проводять згідно зі способами, описаними у J. Am. Chem. Soc, 1941, 63, 3280-3282.

На етапі c3 з кислоти формули (XVIII) виготовляють естер формули (XIX) згідно зі способами, що відомі фахівцям.

Естер (XIX), що так отримано, відновлюють на етапі d3 до спирту формули (XX) згідно зі способами, що відомі фахівцям.

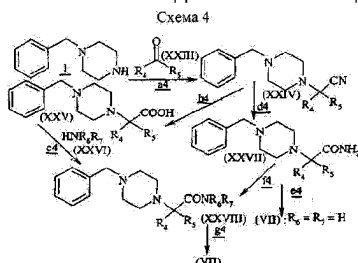
Етапи e3 та f3 проводять згідно зі способами, описаними у J. Med. Chem., 1973, 16, 684-687.

Похідні фенілацетонітрилу формули (XXII), що так отримано, гідролізують до сполуки формули (III) згідно зі способами, описаними у J. Org. Chem., 1968, 33, 4288 або у EP-A-0714891.

Бромпохідні формули (XVI) відомі або їх виготовляють згідно з відомими способами, як-то описаними у J. Org. Chem., 1971, 36 (1), 193-196, або у J. Am. Chem. Soc, 1941, 63, 3280-3282.

Сполуки формули (VII), в яких X репрезентує групу R<sub>2</sub>-N=, у якій R<sub>2</sub> репрезентує (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл або (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкіл є комерційно доступними або їх виготовляють згідно з відомими способами, як-то описаними у J. Org. Chem. 1957, 22, 713 або J. Med. Chem., 1992, 35, 2688-2696.

Сполуки формули (VII), в яких X репрезентує групу R<sub>2</sub>-N=, у якій R<sub>2</sub> репрезентує групу -CR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, виготовляють згідно з нижченаведеною схемою 4:



На етапі a4 схеми 4, сполука i реагує з кетоном формули (XXIII), у присутності 2-гідроксиізобутиронітрилу, згідно зі способом, описаним у Eur. J. Med. Chem., 1990, 25, 609-615.

Нітрильне похідне формули (XXIV), що так отримано, гідролізують на етапі b4 згідно зі способами, що відомі фахівцям, одержуючи похідну кислоту формули (XXV).

Кислота (XXV) реагує на етапі c4 з аміном формули (XXVI) згідно зі звичайними способами пептидного

сполучення, даючи похідне (XXVIII).

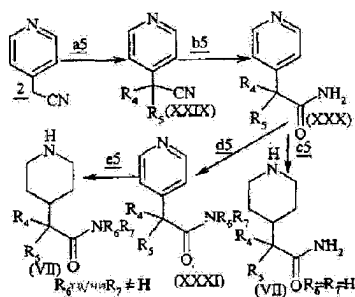
Альтернативно, на етапі d4, нітрильне похідне формули (XXIV) гідролізують згідно з відомими способами, одержуючи карбоксамідне похідне формули (XXVII), яке, як варіант, депротектують на етапі e4, звичайними способами, одержуючи сполуку (VII), в якій  $R_6=R_7=H$ .

На етапі f4, реакцією сполуки формули (XXVII), у присутності сильної основи, відповідно, з  $(C_1-C_3)$ алкілгалогенідом, або послідовно з двома  $(C_1-C_3)$ алкілгалогенідами, або з дигалогенідом формули  $Hal-R_6-R_7-Hal$ , звичайними способами алкілування, виготовляють сполуку формули (XXVIII) у якій, відповідно,  $R_6$  репрезентує  $(C_1-C_3)$ алкіл та  $R_7=H$ , або  $R_6$  та  $R_7$  кожний незалежно репрезентують  $(C_1-C_3)$ алкіл, або  $R_6$  та  $R_7$ , разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, складають гетероцикл.

Сполуку (XXVIII), що так отримано, депротектують на етапі g4, згідно з відомими способами, одержуючи очікувану сполуку (VII).

Сполуки формули (VII), в яких X репрезентує групу  $=CH-CR_4R_5CONR_6R_7$ , виготовляють згідно з нижченаведеною схемою 5.

Схема 5



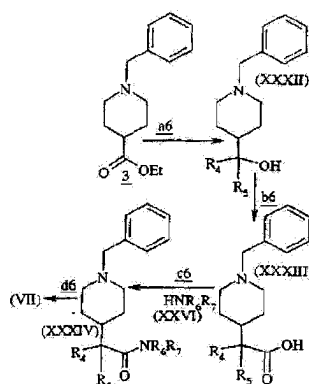
На етапі a5 схеми 5, реакція сполуки 2, у присутності сильної основи, як-то гідрид натрію або амід натрію, з відповідно, лінійним  $(C_1-C_4)$ алкілгалогенідом, або з дигалогенідом формули  $Hal(CH_2)_m-Hal$ , в якому  $m=2-5$ , а Hal репрезентує атом галогену, у інертному розчиннику, як-то N,N-диметилформамід або дихлорметан, та при температурі між  $0^\circ C$  та кімнатною температурою звичайними способами алкілування, дає сполуку формули (XXIX), у якій, відповідно,  $R_4$  та  $R_5$  кожний репрезентують лінійний  $(C_1-C_4)$ алкіл або, разом з атомом карбону, до якого приєднані, вони складають  $(C_3-C_6)$ циклоалкіл.

Нітрильне похідне (XXIX), що так отримано, гідролізують на етапі b5, згідно зі способами, що відомі фахівцям, одержуючи карбоксамідне похідне (XXX), як варіант, на етапі c5, кільце піридину гідрують, у присутності каталізатору, як-то оксид платини, звичайними способами, одержуючи сполуку формули (VII), в якій  $R_6$  та  $R_7=H$ .

На етапі d5 проводять реакцію алкілування сполуки формули (XXX) звичайними способами, описаними попередньо, з наступним її відновленням звичайним каталітичним гідруванням, сполуки (XXXI), що так отримано, отримуючи сполуку формули (VII), в якій  $R_6$  та/або  $R_7 \neq H$ .

Сполуки формули (VII), в яких X репрезентує групу  $=CH-CR_4R_5CONR_6R_7$ , можна також отримати згідно з нижченаведеною схемою 6.

Схема 6



На етапі a6 схеми 6, реакція сполуки 3 з придатним літійорганічним або магнійорганічним похідним, як-то, наприклад, метиллітійем, хлоридом етилмагнію, пропілмагнію або дихлоридом пентан-1,5-ди(магнію), згідно зі способами, описаними у EP-A-0625509, дає спирт формули (XXXII).

Спирт (XXXII), що так отримано, окиснюють на етапі b6 у кислоту формули (XXXIII) згідно зі способом, описаним у Helvetica Chimica Acta, 1972, 55 (7), 2439.

Кислота (XXXIII) реагує на етапі c6 з аміном формули (XXVI) згідно зі звичайними способами пептидного сполучення, даючи сполуку (XXXIV).

Сполуку (XXXIV) депротектують на етапі d6, згідно з відомими способами, одержуючи очікувану сполуку (VII).

Сполуку 3 виготовляють реакцією етилізоніпекотату з бензилбромідом у присутності основи згідно зі звичайними способами алкілування.

Протягом будь-якого одного з етапів виготовлення сполуки формули (I) або проміжних сполук формул (II),

(VI) або (VII), можлива необхідність та/або бажаність протектувати реакційні або чутливі функціональні групи, як-то амінну, гідроксильну або карбоксильну групи, що наявні на будь-якій із залучених молекул. Це протектування можна провести використовуючи звичайні протектувальні групи, як-то описані у Protective Groups in Organic Chemistry, J.F.W. McOmie, ed. Plenum Press, 1973, у Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene et P.G.M. Wutts, Ed. John Wiley and sons, 1991 чи у Protecting Groups, Kocienski P.J., 1994, Georg Thieme Verlag. Видалення протектувальних груп можна провести на наступному прийнятному етапі, використовуючи способи, що відомі фахівцям та не впливають на залишок відповідної молекули.

Сполуки формули (IV) у формі чистого енантіомеру або у формі рацемату є новими та створюють частину винаходу.

Сполуки формули (IV), в яких E репрезентує водень є кращими.

Сполуки формули (IV) виготовляють на етапі 1а) способом згідно з винаходом.

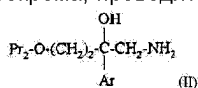
Сполуки формули (VI) у формі чистого енантіомеру або у формі рацемату є новими та створюють частину винаходу.

Сполуки формули (VI) виготовляють на етапі 3а) способом згідно з винаходом.

Сполуки формули (VIII) у формі чистого енантіомеру або у формі рацемату є новими та створюють частину винаходу.

Сполуки формули (VIII) виготовляють на етапі 2b) варіанту способом згідно з винаходом.

Розділення рацемічної суміші сполук формули (I) робить можливим виділення енантіомерів. Однак краще проводити розділення рацемічної суміші зі сполуки формули (II: E=H), що є корисною для виготовлення сполуки формули (I) або альтернативно з проміжної сполуки, що є корисною для виготовлення сполуки формули (II). Зокрема, проводять розділення рацемічної суміші сполуки:



Коли розділення рацематів проводять на проміжних сполуках формули (XIII) або (II) (E=H), це можна провести згідно з відомими способами утворення солі з оптично активними кислотами, наприклад з (+)-чи (-)-винною кислот або (+)-чи (-)-10-камфорсульфоновою кислотою. Діастереоізомери далі розділяють звичайними способами, як-то кристалізацією або хроматографією, а далі, після вивільнення основи отримують оптично чисті енантіомери.

Сполуки формули (I) вище також включають ті, в яких один чи більше атомів водню або атомів карбону заміщено їх радіоактивними ізотопами, наприклад тритієм або карбоном-14. Такі мічені сполуки є корисними у дослідженнях метаболізму або фармакокінетики, у біохімічних тестах як ліганди рецепторів.

Сполуки згідно з винаходом піддають біохімічним тестам.

Спорідненість сполук стосовно рецептори тахікініну оцінювали *in vitro* кількома біохімічними тестами, використовуючи радіоліганди:

1) Зв'язування [<sup>125</sup>I] BH-SP (субстанція P, мічена йодом-125, використовуючи реагент Болтон-Хантера) з рецепторами NK<sub>1</sub> клітин лімфобластів людини (D.G. Rayan et al., J. Immunol., 1984, 133, 3260-3265).

2) Зв'язування [<sup>125</sup>I] His-NK<sub>A</sub> з клонованими рецепторами людини NK<sub>2</sub>, експресованими клітинами CHO (Y. Takeda et al., J. Neurochem., 1992, 59, 740-745).

3) Зв'язування [<sup>125</sup>I] His [MePhe<sup>7</sup>] NK<sub>B</sub> з рецепторами NK<sub>3</sub> кори головного мозку щурів, кори головного мозку морських свинок та кори головного мозку піщанок, а також з NK<sub>3</sub> клонованими рецепторами людини, експресованими клітинами CHO (Buell et al., FEBS Letters, 1992, 299, 90-95).

Тестування проводили згідно з X. Emonds-Alt et al., (Eur. J. Pharmacol., 1993, 250, 403-413; Life Sci., 1995, 56, PL 27-32).

Сполуки згідно з винаходом сильно інгібують зв'язування субстанції P з рецепторами NK<sub>1</sub> клітин лімфобластів людини IM9. Константа інгібування K<sub>i</sub> для рецепторів клітин лімфобластів людини має порядок 10<sup>-11</sup>M.

Константи інгібування K<sub>i</sub> для клонованих рецепторів NK<sub>2</sub> людини мають порядок 10<sup>-8</sup>M, а константи інгібування K<sub>i</sub> для клонованих рецепторів NK<sub>3</sub> людини більше 10<sup>-7</sup>M.

Сполуки формули (I) є потужними та селективними антагоністами субстанції P стосовно рецепторів NK<sub>1</sub> людини.

Тому сполуки формули (I) також оцінювали *in vivo* на тваринних моделях.

У смугастому тілі морської свинки, локальне нанесення агоністу, що є специфічним стосовно рецепторів NK<sub>1</sub>, наприклад [Sar<sup>9</sup>, Met (O<sub>2</sub>)<sup>11</sup>] субстанції P, збільшує вивільнення ацетилхоліну. Це вивільнення інгібується пероральним чи інтраперитональним застосуванням сполуки згідно з представленим винаходом. Цей тест є адаптованим способом, описаним R. Steinberg et al., J. Neurochemistry, 1995, 65, 2543-2548.

Ці результати показують, що сполуки формули (I) є активними перорально, що вони перетинають бар'єр кров-мозок та що вони здатні до специфічного блокування дії рецепторів NK<sub>1</sub> у центральній нервовій системі.

Сполуки формули (I) оцінювали у тесті скорочення бронхів у морських свинок, згідно зі способом, описаним X. Emonds-Alt et al., European Journal of Pharmacology, 1993, 250, 403-413. Сполуки формули (I), застосовані внутрішньовенно, сильно антагонізують скорочення бронхів, індуковане внутрішньовенним застосуванням септиду до морських свинок в цих експериментальних умовах.

Фармакологічну активність сполук формули (I) *in vivo* також оцінювали на моделі гіпотензії у собак, згідно зі способом, описаним X. Emonds-Alt et al., Eur. J. Pharmacol., 1993, 250, 403-413. Сполуки формули (I) при

внутрішньовенному застосуванні сильно інгібують гіпотензію, індувану внутрішньовенним застосуванням [Sar<sup>9</sup>, Met(O<sub>2</sub>)<sup>11</sup>] субстанції Р у анестезованих собак в цих експериментальних умовах.

Ці результати показують, що сполуки формули (I) блокують дію специфічно стосовно рецепторів NK<sub>1</sub> у периферійній нервовій системі.

Сполуки представленого винаходу є, зокрема, активними інгредієнтами фармацевтичних композицій, чия токсичність сумісна з їх використанням як медичних продуктів.

Вищезазначені сполуки формули (I) можна використовувати кожної доби у дозі 0,01-100мг/кг маси тіла ссавця, якого лікують, переважно у добовій дозі 0,1-50мг/кг. Для людини доза може переважно бути в межах 0,1-4000мг/добу, точніше 0,5-1000мг залежно від віку особи, яку лікують, або типу лікування, профілактичного чи цілющого.

Для використання як медичних продуктів сполуки формули (I) звичайно застосовують у дозованих одиницях. Вказані дозовані одиниці переважно сформовані у фармацевтичні композиції, в яких активний інгредієнт змішують з одним чи більше фармацевтичних ексципієнтів.

Отже, згідно з ще одним аспектом представленого винаходу запропоновано фармацевтичні композиції, що містять, як активний інгредієнт, сполуку формули (I) або одну з її фармацевтично прийнятних її солей, сольватів та/або гідратів. У фармацевтичних композиціях представленого винаходу для перорального, сублінгвального, інгаляційного, підшкірного, внутрішньом'язового, внутрішньовенного, трансдермального, локального або ректального застосування, активні інгредієнти можна застосовувати у разових формах застосування у суміші зі звичайними фармацевтичними носіями до тварини та до людини. Прийнятні разові форми для застосування включають форми для перорального застосування, як-то таблетки, желатинові капсули, порошки, гранули та розчини або суспензії для перорального застосування, форми для сублінгвального та букального застосування, аерозолі, форми для локального застосування, імпланти, форми для підшкірного, внутрішньом'язового, внутрішньовенного, інтраназального або інтраокулярного та ректального застосування.

Коли тверду композицію виготовляють у формі таблеток або желатинових капсул, у суміші з фармацевтичними ексципієнтами, які можуть бути скомпонованими з розріджувачами, як-то, наприклад, лактоза, мікрокристалічна целюлоза, крохмаль, дикальцій-фосфат, зв'язуючі, як-то, наприклад, полівінілпіролідон, гідроксипропілметил-целюлоза, руйнівальні засоби, як-то поперечно зшитий полівінілпіролідон, поперечно зшита карбо-ксиметилцелюлоза, ковзні засоби, як-то оксид силіцію або тальк, та мастила, як-то стеарат магнію, стеаринова кислота, трибегенат гліцерилу або стеарилфумарат натрію, додають до мікронізованого або немікронізованого активного інгредієнту.

До композиції можна додавати змочувальні засоби або ПАР, як-то лаурилсульфат натрію, полісорбат 80 або полксамер.

Таблетки можна виготовити різними способами: прямим таблетуванням, сухою грануляцією, вологою грануляцією, гарячим плавленням.

Таблетки можуть бути надрізними або покритими цукром (наприклад сахарозою) або покритими різними полімерами або іншими придатними матеріалами.

Таблетки можуть мати миттєве, затримане або безперервне вивільнення виготовленням полімерних матриць або використовуючи специфічні плівкові полімери.

Желатинові капсули можуть бути м'якими чи твердими, та покритими плівками або інакше, щоб мати миттєву, затриману або безперервну активність (наприклад в ентросо-любільній формі).

Вони можуть мати не тільки тверду композицію, сформовані як вищезазначено для таблеток, але також рідкі або напівтверді композиції.

Препарати у формі сиропу або еліксиру можуть містити активний інгредієнт разом з заміником цукру, переважно малокалорійним заміником цукру, метилпарабеном та пропілпарабеном як антисептиками, а також ароматизатором та придатним барвником.

Порошки або гранули для диспергування у воді можуть містити активний інгредієнт як суміш з диспергаторами, змочувальними чи суспендувальними засобами, як-то полівінілпіролідон, а також з заміником цукру чи посилювачами смаку.

Для ректального застосування використовують супозиторії, які виготовляють зі зв'язуючими, що плавляться при ректальній температурі, наприклад масло какао або поліетиленгліколі.

Водні суспензії, ізотонічні розчини солі або стерильні розчини для ін'єкцій, що містять фармакологічно сумісні диспергатори та/або сольобілізатори, наприклад пропіленгліколь, використовують для парентерального, інтраназального чи інтраокулярного застосування.

Отже, для виготовлення водного розчину, який можна ін'єктували внутрішньовенно, можна використовувати такий спів-розчинник, як наприклад, спирт, як-то етанол, або гліколь, як-то поліетиленгліколь або пропіленгліколь, та гідрофільну ПАР, як-то полісорбат 80 або полксамер 188. Для виготовлення розчину у маслі для внутрішньом'язових ін'єкцій, активний інгредієнт можна розчинити у тригліцериді або естері гліцерину.

Креми, мазі, гелі, краплі для очей та спреї можна використовувати для локального застосування.

Пластири у багатошаровій або резервуарній формі, в яких активний інгредієнт може бути у спиртовому розчині, та спреї можна використовувати для трансдермального застосування.

Аерозоль, що містить, наприклад, триолеат сорбіту або олеїнову кислоту, а також трихлорфлуорметан, дихлорфлуорметан, дихлортетрафлуоретан, замітники фреонів або будь-які інші біологічно сумісні газуваті пропеленти використовують для застосування інгаляцією; також можна використовувати системи, що містять активний інгредієнт поодиночі або поєднаним з ексципієнтом у формі порошку.

Активний інгредієнт може також бути у формі комплексу з циклодекстрином, наприклад,  $\alpha$  -, В- чи  $\gamma$

-циклодекстрином або 2-гідроксипропіл-В-циклодекстрином.

Активний інгредієнт можна також сформувати як мікрокапсули або мікрокульки, як варіант, з одним чи більше носіями чи адитивами.

Серед форм з безперервним вивільненням, що є корисними у випадку хронічного лікування, можливо використовувати імплантати, які можна виготовити у формі масляної суспензії або у формі суспензії мікрокульок у ізотонічному середовищі.

У кожній дозованій одиниці, активний інгредієнт формули (I) наявний у кількості, передбаченій для прийнятної добової дози. Взагалі, кожну дозовану одиницю прийнятно підбирають згідно з дозою та типом передбачуваного застосування, наприклад таблетки, желатинові капсули тощо, пакетики, ампули, сиропи тощо, або краплі, так, щоб дозована одиниця містила 0,1-1000мг активного інгредієнту, переважно 0,5 до 250мг, при застосуванні 1—4 рази на добу.

Хоча ці дози є середніми, можуть бути випадки, в яких прийнятними є вищі чи нижчі дози і такі дози також утворюють частину винаходу. Згідно зі звичайною практикою, дозування, прийнятне для кожного пацієнта визначає доктор згідно зі способом застосування та віком, масою і чутливістю вказаного пацієнта.

Згідно з ще одним аспектом представлений винахід стосується використання сполук формули (I) або одного з її фармацевтично прийнятних солі, сольвату та/або гідрату для виготовлення медичних продуктів, призначених для створення будь-яких патологій, в яких залучено субстанцію Р та/або рецептори NK1 людини.

Згідно з ще одним аспектом представлений винахід стосується використання сполук формули (I), або одного з її фармацевтично прийнятних солі, сольвату та/або гідрату для виготовлення медичних продуктів, призначених для лікування патологій респіраторних, шлунково-кишкових, сечових, імунних або серцево-судинних систем та центральної нервової системи, а також болю, мігрені, запалень, нудоти та блювоти, та захворювання шкіри.

Наприклад та без обмеження, сполуки формули (I) є корисними:

як аналгетики, зокрема, при лікуванні болю при травмах, як-то болю після операції; невралгії брахіального сплетення; хронічного болю, як-то болю при артриті, викликаного остеоартритом, ревматоїдним артритом або псоріативним артритом; невропатичного болю, як-то пост-герпетичної невралгії, невралгії трійчастого нерву, сегментальної або міжреберної невралгії, фіброміалгії, каузалгії, периферійної невропатії, діабетичної невропатії, невропатій, індукованих хіміотерапією, пов'язаних зі СНІД невропатій, потиличної невралгії, колінчатої невралгії та глософарінгеальної невралгії; ілюзорного болю після ампутацій; різних форм головного болю, як-то хронічна або гостра мігрені, височно-нижнечелепного болю, верхнечелепного синусного болю, лицьової невралгії або зубного болю; болю у страждаючих від раку; болю вісцерального походження; шлунково-кишкового болю; болю, викликаного стисненням нерву, болю, викликаного інтенсивним тренуванням; дисменореї; болю при менструаціях; викликаного менінгітом чи арахноїдитом болю; болю скелетних м'язів; викликаного спінальним стенозом болю внизу спини, випадінням диску чи ішіасом; болю у страждаючих від стенокардії; болю; викликаного анкілозним спондилітом; болю при подагрі; болю при пологах, загоєнні або дерматозах при пруріго; таламічного болю;

як анти-запальні засоби, зокрема, для лікування запалень при астмі, грипі, хронічних бронхітах (зокрема, обструктивному хронічному бронхіті та COPD (хронічна обструктивна хвороба легенів)), кашлі, алергії, бронхоспазмі та ревматоїдному артриті; запальному захворюванні шлунково-кишкової системи, наприклад хворобі Крона, виразковому коліті, панкреатиті, гастриті, запаленні кишок, розладах, викликаних нестероїдними анти-запальними засобами, запальні та секреторні ефекти, викликані бактеріальними інфекціями, наприклад, викликані Clostridium difficile; запальному захворюванні шкіри, наприклад, герпесі та екземі; запальному захворюванню сечового міхура, як-то цистит та невтримання сечі; запаленнях очей, як-то кон'юнктивіт та вітреоретинопатія; запаленнях зубів, як-то гінгівіт та періодонтит;

при лікуванні алергічного захворювання, зокрема шкіри, як-то кропивниця, контактний дерматит, atopічний дерматит, та респіраторного захворювання; як-то риніт;

при лікуванні захворювання центральної нервової системи, зокрема, психозів, як-то шизофренії, манії та деменції; розладів пізнавальної здатності, як-то хвороби Альцгейме-ра, тривожності, спорідненої зі СНІД деменції, діабетичної невропатії; депресії; хвороби Паркінсона; залежності від ліків; зловживання речовиною; розладів свідомості, розладів сну, розладів серцевого ритму, розладів настрою та епілепсії; синдрому Дауна; хорей Хантингтона; стрес-споріднених соматичних розладів; нейродегенеративного захворювання, як-то хвороби Піка або хвороби Крейцфельда-Якоба; розладів, асоційованих з панікою, фобіями чи стресом;

при лікуванні модифікацій проникності бар'єру кров-мозок при запальних та аутоімунних процесах центральної нервової системи, наприклад при споріднених зі СНІД інфекціях;

як релаксанти м'язів та антиспазматичний засіб;

при лікуванні гострої або затяжної та передбачуваної нудоти та блювоти, наприклад нудоти та блювоти, індукованих ліками, як-то засобами, використовуваними у хіміотерапії раку; при радіаційній терапії протягом опромінення грудної клітини чи живота при лікуванні раку або карциноїдозу; поглинанням отрути; токсинами внаслідок метаболічних чи інфекційних розладів, як-то гастрит, або продукованими бактеріальною чи вірусною шлунково-кишковою інфекцією; при вагітності; при вестибулярних розладах, як-то морська хвороба, вертиго або хвороба Мен'єра; при постоперативному захворюванні; нудоти та блювоти, індукованих діалізом або простагландінами; шлунково-кишковою непрохідністю; при зменшеній шлунково-кишковій рухомості; при вісцеральному болю, викликаному інфарктом міокарду чи перітонітом; при мігрені; при гірській хворобі; поглинанням опіятних аналгетиків, як-то морфіну; при шлунково-стравохідному рефлюксі; при кислотній диспепсії або надлишковому вживанні їжі чи пиття, при кислотному гастриті або печії, відрижці, та печії, наприклад епізодичній або нічній печії або печії, індукованій їжею та диспепсією;

при лікуванні захворювання шлунково-кишкової системи, як-то синдром подразненого кишечника, виразок шлунка та дванадцятипалої кишки, виразок стравоходу, діареї, гіперсекреції, лімфом, гастриту, шлунково-стравохідного рефлюксу, невтримання калу та хвороби Хіршпрунга;

при лікуванні захворювання шкіри, як-то псоріазу, сверблячки та опіків, зокрема, сонячних опіків;

при лікуванні захворювання серцево-судинної системи, як-то гіпертензії, судинних аспектів мігрені, набряків, тромбозу, стенокардії, спазмів судин, захворювання системи кровообігу, викликаному розширенням судин, хвороби Рейнода, фіброзу, колагенного захворювання та атеросклерозу;

при лікуванні раку малих клітин легенів, раку грудної залози, пухлин мозку, аденокарцином уrogenітальної

сфери, при лікуванні ад'ювантами для попередження метастазів;

дем'єлінізуючого захворювання, як-то розсіяного склерозу чи бічного аміотрофного склерозу;

при лікуванні захворювання імунної системи, асоційованого з супресією чи стимуляцією функцій імунних клітин, наприклад, ревматоїдного артриту, псоріазу, хвороби Крона, діабету, вовчаку та реакції відторгнення після трансплантації;

при лікуванні розладів сечовиведення, зокрема, полакіурії;

при лікуванні гістіоцитного ретикулезу, наприклад, у лімфатичних тканинах;

як засіб зменшення апетиту;

при лікуванні емфіземи, хвороби Рейтера, геморою;

при лікуванні розладів очей, як-то глаукома, гіпертензія очей, міозис та надлишкова секреція сліз;

при лікуванні чи попередженні приступу епілепсії, травми черепа, травми спинного хребта, ішемічних уражень мозку, викликаних судинним нападом чи оклюзією;

при лікуванні розладів серцевої частоти та ритму, зокрема, викликаних болем або стресом;

при лікуванні чутливої шкіри та для попередження чи лікування подразнення шкіри або слухових мембран, лупи, еритеми або сверблячки;

при лікуванні неврологічних розладів шкіри, як-то лишая, пруріго, токсидермічного свербіжжю та суворого свербіжжю нейрогенного походження;

при лікуванні виразок та усіх захворювань, викликаних *Helicobacter pylori* або *аре-аз-позитивною* грам-негативною бактерією;

при лікуванні захворювання, викликаного ангиогенезом або, в якому ангиогенез є симптомом;

при лікуванні очної та/або палберальної алгії та/або очної або палберальної дизестезії;

як засоби проти поту.

Представлений винахід також включає спосіб лікування вказаних ускладнень у вищезазначених дозах.

Фармацевтичні композиції згідно з представленим винаходом можуть також містити інші активні продукти, що є корисними для лікування вищезазначених захворювань або розладів, наприклад бронхорозширювачів, засобів проти кашлю, антигістамінів, анти-запальних засобів, протиблювальних засобів та хіміотерапевтичних засобів.

Наступні ВИГОТОВЛЕННЯ та ПРИКЛАДИ ілюструють винахід, однак, не обмежуючи його.

У ВИГОТОВЛЕННЯХ та ПРИКЛАДАХ використовують такі скорочення:

ДМФ: диметилформамід

ДМСО: диметилсульфоксид

ДХМ: дихлорметан

ТГФ: тетрагідрофуран

гідрохлоридний ефір: насичений розчин гідрохлоридної кислоти у ефірі

ВОР: гексафлуорфосфат бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)-фосфонію

темп.пл.: температура плавлення

темп.кип.: температура кипіння

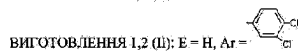
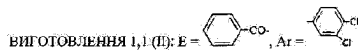
оксид силіцію Н: силікагель 60Н від Merck (Dannstad).

Спектри  $^1\text{H}$  ЯМР реєструють при 200мгц у ДМСО- $d_6$ , використовуючи пік ДМСО- $d_6$  як стандарт. Хімічний зсув  $\delta$  означає частин на мільйон (чнм). Спостережені сигнали виражено так:

s: синглет; se: широкий синглет; t: триплет; qd: кватрет; т: нерозділений комплекс; mt: мультиплет.

ВИГОТОВЛЕННЯ 1,1 та 1,2

2-[2-(бензоілокси)етил]-2-(3,4-дихлорфеніл)-морфолін, (-) ізомер (ВИГОТОВЛЕННЯ 1,1) та 2-(3,4-дихлорфеніл)-2-(2-гідроксиетил)морфолін, (-) ізомер (ВИГОТОВЛЕННЯ 1,2).



A) 2-(3,4-дихлорфеніл)-2-гідроксиацетонітрил.

Суміш 70г 3,4-дихлорбензальдегіду, 90г  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  у 300мл води продовжують перемішувати протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш охолоджують до  $0^\circ\text{C}$ , додають краплями розчин 52г KCN у 100мл води та суміш продовжують перемішувати, поки температура не підвищиться до кімнатної температури. Реакційну суміш екстрагують ефіром, органічну фазу промивають водою, сушать над сульфатом натрію та розчинник випарюють під вакуумом. Отримують 76г очікуваного продукту, цей продукт використовують як такий.

B) 2-(3,4-дихлорфеніл)-2-(тетрагідропіран-2-ілокси)ацетонітрил.

Розчин 76г сполуки, отриманої на попередньому етапі, та 0,25г моногідрату п-толуолсульфонової кислоти у 300мл дихлорметану охолоджують до  $0^\circ\text{C}$ , додають краплями розчин 39г 3,4-дигідро-2Н-пірану у 50мл дихлорметану та суміш продовжують перемішувати, поки температура не підвищиться до кімнатної

температури. Реакційну суміш промивають насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , водою, органічну фазу сушать над сульфатом натрію та розчинник випарюють під вакуумом. 33г очікуваного продукту отримують після кристалізації при  $0^\circ\text{C}$  з пентану, темп.плавл.= $61^\circ\text{C}$ .

С) 4-(бензоїлокси)-2-(3,4-дихлорфеніл)-2-(тетрагідропіран-2-ілокси)бутанонітрил.

56мл 2М розчину діізопропіламіду літію у тетрагідрофурані охолоджують до  $-60^\circ\text{C}$ , додають краплями розчин 32г сполуки, отриманої на попередньому етапі, у 50мл тетрагідрофурану та суміш продовжують перемішувати протягом 1 години при  $-60^\circ\text{C}$ . Розчин 25,4г 2-брометил бензоат у 50мл тетрагідрофурану далі додають краплями при  $-60^\circ\text{C}$  і суміш продовжують перемішувати, поки температура не підвищиться до кімнатної температури.

Реакційну суміш концентрують під вакуумом, залишок екстрагують ефіром, органічну фазу промивають водою, буферним розчином з  $\text{pH}=4$ , сушать над сульфатом натрію та розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на оксиді силіцію, елюючи толуолом/етилацетатом (100/5; за об'ємом) суміш. Отримують 34г очікуваного продукту, який використовують як такий.

Д) 4-(бензоїлокси)-2-(3,4-дихлорфеніл)-2-(тетрагідропіран-2-ілокси)бутиламін.

Суміш 34г сполуки, отриманої на попередньому етапі, 10г нікелю Ренея у 400мл етанолу та 40мл концентрованого розчину водного аміаку гідрують при кімнатній температурі та при атмосферному тиску. Каталізатор відфільтровують та фільтрат концентрують під вакуумом. Залишок переносять у воду, екстрагують ефіром, органічну фазу промивають насиченим розчином  $\text{NaCl}$ , сушать над сульфатом натрію та розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на оксиді силіцію Н, елюючи сумішшю ДХМ/MeOH з градієнтом (100/1; за об'ємом) до (100/3; за об'ємом). Отримують 16г очікуваного продукту, який використовують як такий.

Е) Гідрохлорид 4-(бензоїлокси)-2-(3,4-дихлорфеніл)-2-гідроксибутиламіну. Насичений розчин газуватого  $\text{HCl}$  у ефірі додають при кімнатній температурі до  $\text{pH}=1$  до розчину 12г сполуки, отриманої на попередньому етапі, у 50мл метанолу, та суміш продовжують перемішувати протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрують під вакуумом, залишок переносять у дихлорметан, утворений осад сушать та промивають ефіром. Після перекристалізації з 2-пропанолу отримують 3,4г очікуваного продукту, темп.пл.= $200-204^\circ\text{C}$ .

Ф) 4-(бензоїлокси)-2-(3,4-дихлорфеніл)-2-гідроксибутиламін, (-) ізомер.

Розчин 56,2г (1S)-(+)-10-камфорсульфонової кислоти у 660мл 2-пропанолу гріють під зворотним холодильником, а далі додають одною порцією розчин 78г сполуки, отриманої на попередньому етапі, у формі вільної основи у 660мл 2-пропанолу та суміш продовжують перемішувати протягом ночі, даючи температурі підвищитися до кімнатної температури. Утворені кристали сушать, промивають 2-пропанолом, далі ефіром та сушать під вакуумом. Отримують 115г солі камфорсульфонової кислоти. Сіль, що так отримано, перекристалізують з 3000мл 2-пропанолу та після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі, сушки, промивання та сушки утворених кристалів отримують 100г камфорсульфонової кислоти солі. Сіль, що так отримано, знов перекристалізують з 3000мл етанолу. Після сушки, промивання та сушки утворених кристалів отримують 100 та 32г солі камфорсульфонової кислоти.

$\alpha_D^{20} = -17,3^\circ (c=1; \text{MeOH})$ .

30г солі, що так отримано, переносять у 10% розчин  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , екстрагують етилацетатом, органічну фазу промивають водою до нейтрального  $\text{pH}$ . сушать над сульфатом натрію та розчинник випарюють під вакуумом. Після сушки під вакуумом при  $60^\circ\text{C}$  отримують 17,72г очікуваного продукту, темп.пл.= $101^\circ\text{C}$ .

$\alpha_D^{20} = -49,1^\circ (c=1; \text{MeOH})$ .

Г) N-(2-хлорацетил)-4-(бензоїлокси)-2-(3,4-дихлорфеніл)-2-гідроксибутиламін, (-) ізомер.

Розчин 11,76г сполуки, отриманої на попередньому етапі, та 3,33г триетиламіну у 150мл дихлорметану охолоджують до  $0^\circ\text{C}$ , додають краплями розчин 3,75г хлорацетилхлориду та суміш продовжують перемішувати протягом 5 хвилин. Реакційну суміш концентрують під вакуумом, залишок екстрагують етилацетатом, органічну фазу промивають водою, буферним розчином з  $\text{pH}=2$ , насиченим розчином  $\text{NaCl}$ , сушать над сульфатом натрію та розчинник випарюють під вакуумом. 14г очікуваного продукту отримують після кристалізації з суміші ефір ізо/пентан, темп.пл.= $72-74^\circ\text{C}$ .

$\alpha_D^{20} = -28^\circ (c=1; \text{MeOH})$ .

Н) 6-[2-(бензоїлокси)етил]-6-(3,4-дихлорфеніл)морфолін-3-он, (-) ізомер.

Розчин 13,5г сполуки, отриманої на попередньому етапі, у 400мл тетрагідрофурану охолоджують до  $-30^\circ\text{C}$ , 7,02г трет-бутоксиду калію додають одною порцією та суміш продовжують перемішувати протягом 20 хвилин при  $-30^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш концентрують під вакуумом холодною, залишок екстрагують етилацетатом, органічну фазу промивають буферним розчином при  $\text{pH}=2$ , водою, насиченим розчином  $\text{NaCl}$ , сушать над сульфатом натрію та розчинник випарюють під вакуумом. 11,87г очікуваного продукту отримують після кристалізації з суміші ефір ізо/пентан, темп.пл.= $134-137^\circ\text{C}$ .

$\alpha_D^{20} = -4,9^\circ (c=1; \text{MeOH})$ .

І) 2-[2-(бензоїлокси)етил]-2-(3,4-дихлорфеніл)морфолін, (-) ізомер (ВИГОТОВЛЕННЯ 1,1)

та 2-(3,4-дихлорфеніл)-2-(2-гідроксіетил)-морфолін, (-) ізомер (ВИГОТОВЛЕННЯ 1,2).

Розчин 19,5г сполуки, отриманої на попередньому етапі, у 100мл тетрагідрофурану додають краплями при кімнатній температурі до 250мл 1М розчину борану у тетрагідро-фурані та суміш далі гріють під зворотним холодильником протягом 3 годин. 120мл киплячого метанолу далі додають краплями та кип'ятіння під зворотним



холодильником продовжують протягом 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджують на льодяній бані, 50мл розчину гідрохлоридного ефіру додають та суміш продовжують перемішувати протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрують під вакуумом, залишок переносять у 10% розчин  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , екстрагують етилацетатом, органічну фазу промивають водою, сушать над сульфатом натрію та розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі Н, елюючи сумішшю ДХМ/МеОН з градієнтом (100/3; за об'ємом) до (100/5; за об'ємом). Дві сполуки розділяють:

менш полярна: сполука з ВИГОТОВЛЕННЯ 1,1,  
 $m=10,4\text{г}$ , у формі масла.

$\alpha_D^{20}=-17^\circ$  ( $c=0,5$ ; МеОН).

більш полярна: сполука з ВИГОТОВЛЕННЯ 1,2,  
 $m=5,3\text{г}$ , у формі масла.

$\alpha_D^{20}=-20^\circ$  ( $c=0,5$ ; МеОН).

ВИГОТОВЛЕННЯ 2,1

3,5-дихлорфенілоцтова кислота  
(111):  $R_1=\text{Cl}$ .

А) 3,5-дихлорбензилхлорид.

Розчин 12,5г тіонілхлориду у 20мл хлороформу додають краплями при кімнатній температурі до розчину 14,5г 3,5-дихлорбензилового спирту у 150мл хлороформу та далі суміш гріють при 40-50°C протягом 8 годин та продовжують перемішувати протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш концентрують під вакуумом та отримують 16г очікуваного продукту, який використовують як такий.

В) 3,5-дихлорфенілацетонітрил.

Розчин 6,5г ціаніду калію у 50мл води додають до розчину 16г сполуки, отриманої на попередньому етапі, у 50мл етанолу та суміш гріють під зворотним холодильником протягом 4 годин. Суміш концентрують під вакуумом, залишок переносять у воду, екстрагують ефіром, органічну фазу промивають водою, сушать над сульфатом натрію та розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на оксиді силіцію Н, елюючи гептаном/толуолом (50/50; за об'ємом) та далі толуолом. Отримують 7г очікуваного продукту, який використовують як такий.

С) 3,5-дихлорфенілоцтова кислота.

Розчин 8,4г КОН у 10мл води додають до розчину 7г сполуки, отриманої на попередньому етапі, у 50мл етанолу та далі суміш гріють під зворотним холодильником протягом 5 годин. Суміш концентрують під вакуумом, залишок переносять у воду, водну фазу промивають ефіром, водну фазу підкислюють до  $\text{pH}=1$  додаванням концентрованої  $\text{HCl}$  та суміш продовжують перемішувати протягом ночі при кімнатній температурі. Утворений кристалічний продукт сушать, промивають водою та сушили під вакуумом при 60°C. Отримують 7г очікуваного продукту,  $\text{temp.пл.}=112-114,5^\circ\text{C}$ .

ВИГОТОВЛЕННЯ 2,2 3,5-діетилфенілоцтова кислота.

(III):  $R_1=\text{CH}_2\text{CH}_3$ .

А) 3,5-діетилбромбензол.

Суміш 20г 4-бром-2,6-діетиланіліну, 160мл оцтової кислоти, 100мл концентрованої розчину  $\text{HCl}$ , 30мл води та 100мл етанолу охолоджують до  $-5^\circ\text{C}$ , додають краплями розчин 6,6г нітриту натрію у 25мл води та суміш продовжують перемішувати протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливають на 170мл 50%  $\text{H}_3\text{PO}_2$ , охолоджують до  $0^\circ\text{C}$ , суміш продовжують перемішувати протягом 2 годин при  $0^\circ\text{C}$  та далі протягом 48 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш екстрагують ефіром, органічну фазу промивають водою, 1Н розчином  $\text{NaOH}$ , водою, сушать над сульфатом натрію та розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи циклогексаном. Отримують 18г очікуваного продукту.

В) 3,5-діетилбензонітрил.

Суміш 24,7г сполуки, отриманої на попередньому етапі, та 12г ціаніду купруму(І) у 70мл диметилформаміду гріють протягом 15 годин під зворотним холодильником. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш виливають у 50мл води та продовжують перемішувати при кімнатній температурі до утворення гумоподібної маси. Суміш охолоджують на льодяній бані, додають 150мл етилендіаміну та суміш продовжують перемішувати протягом 2 годин при кімнатній температурі. Суміш екстрагують етилацетатом, органічну фазу промивають водою, сушать над сульфатом натрію та розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю циклогексаном/етилацетатом (95/5; за об'ємом). Отримують 12г очікуваного продукту.

С) 3,5-діетилбензойна кислота

Розчин 22г КОН у 15мл води додають до розчину 12г сполуки, отриманої на попередньому етапі, у 60мл етанолу та суміш гріють під зворотним холодильником протягом 24 годин. Реакційну суміш концентрують під вакуумом, залишок екстрагують водою, водну фазу промивають ефіром, водну фазу підкислюють до  $\text{pH}=2$  додаванням концентрованої  $\text{HCl}$ , утворений осад осушають, промивають водою та сушать під вакуумом. Отримують 13г очікуваного продукту.

Д) Метилловий естер 3,5-діетилбензойної кислоти.

Суміш 13г сполуки, отриманої на попередньому етапі, у 90мл метанолу та 10 крапель  $\text{H}_2\text{SO}_4$  гріють під зворотним холодильником протягом 48 годин. Реакційну суміш концентрують під вакуумом, залишок переносять у воду, нейтралізують додаванням 10% розчину  $\text{NaHCO}_3$ , екстрагують водою, органічну фазу промивають 10% розчином  $\text{NaHCO}_3$ , водою, сушать над сульфатом натрію та розчинник випарюють під вакуумом. Отримують 12г

очікуваного продукту.

Е) 3,5-діетилбензиловий спирт.

Суспензію 2,5г алюмогідриду літію у 50мл тетрагідрофурану охолоджують до 0°C, додають краплями розчин 12г сполуки, отриманої на попередньому етапі, у 50мл тетрагідрофурану та суміш продовжують перемішувати протягом 30 хвилин. Реакційну суміш гідролізують додаванням 2,5мл води, 2,5мл 4Н NaOH та 7,5мл води. Мінеральні солі відфільтровують та фільтрат концентрують під вакуумом. Отримують 10,9г очікуваного продукту, який використовують як такий.

Ф) 3,5-діетилбензилметансульфонат

Розчин 8,4г метансульфонілхлориду у 50мл дихлорметану додають краплями при кімнатній температурі до розчину 10,9г сполуки, отриманої на попередньому етапі, та 7,4г триетиламіну у 100мл дихлорметану і суміш продовжують перемішувати протягом 30 хвилин. Реакційну суміш концентрують під вакуумом, залишок переносять у воду, екстрагують ефіром, органічну фазу промивають водою, сушать над сульфатом натрію та розчинник випарюють під вакуумом. Отримують 16г очікуваного продукту, який використовують як такий.

Г) 3,5-діетилфенілацетонітрил.

Розчин 5,15г ціаніду калію у 20мл води додають до розчину 16г сполуки, отриманої на попередньому етапі, у 100мл диметилформаміду та суміш гріють при 80°C протягом 1 години. Реакційну суміш концентрують під вакуумом, залишок переносять у воду, екстрагують ефіром, органічну фазу промивають водою, сушать над сульфатом натрію та розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі Н, елююючи-

ДХМ. Отримують 3г очікуваного продукту.

Н) 3,5-діетилфенілоцтовакислота.

Розчин 7,8г КОН у 10мл води додають до розчину 3г сполуки, отриманої на попередньому етапі, у 50мл етанолу і суміш далі гріють під зворотним холодильником протягом 5 годин. Суміш концентрують під вакуумом, залишок переносять у воду, водну фазу промивають ефіром, водну фазу підкислюють до pH=1 додаванням концентрованої HCl та суміш продовжують перемішувати протягом ночі при кімнатній температурі. Утворений кристалічний продукт сушать, промивають водою та сушать під вакуумом. Отримують 2,5г очікуваного продукту.

34

$^1\text{H}$  ЯМР:  $\delta$  (чнм): 1,1: t: 6H; 2,4: qd: 4H; 3,4: s: 2H; 6,8: m: 3H; 12,2: se: 1H.

ВИГОТОВЛЕННЯ 2.3.

3,5-діізопропілфенілоцтова кислота.

(III) R<sup>1</sup>=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>H

А) 4-бром-2,6-діізопропіламін.

Розчин 17,7г 2,6-діізопропіламіну у 50мл метанолу та 10мл оцтової кислоти охолоджують на льодяній бані, розчин 16г бром у 50мл оцтової кислоти додають краплями, підтримуючи температуру нижче 15°C, та суміш продовжують перемішувати протягом 2 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрують під вакуумом, залишок екстрагують ефіром, органічну фазу промивають кількаразово водою, сушать над сульфатом натрію та розчинник випарюють під вакуумом. Отримують 25г очікуваного продукту.

В) 3,5-діізопропілбромбензол.

Суміш 25г сполуки, отриманої на попередньому етапі, у 180мл оцтової кислоти, 120мл води та 35мл концентрованої розчину HCl охолоджують до 0°C, додають краплями розчин 7,6г нітриту натрію у 30мл води, підтримуючи температуру нижче 5°C, та суміш продовжують перемішувати протягом 30 хвилин при -5°C. Реакційну суміш виливають у 75мл 50% H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub>, охолодженої до 0°C, та суміш продовжують перемішувати протягом ночі, температур, даючи повернутися до кімнатної температури. Реакційну суміш екстрагують ефіром, органічну фазу промивають водою, сушать над сульфатом натрію та розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи циклогексаном. Отримують 16,2г очікуваного продукту.

С) 3,5-діізопропілбензонітрил.

Суміш 16,2г сполуки, отриманої на попередньому етапі, та 6,95г ціаніду купруму(I) у 50мл диметилформаміду гріють протягом 18 годин під зворотним холодильником. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш виливають у 150мл води та продовжують перемішувати протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Суміш охолоджують на льодяній бані, додають 150мл етилендіаміну та продовжують перемішувати суміш протягом 2 годин при кімнатній температурі. Суміш екстрагують етилацетатом, органічну фазу промивають водою, сушать сульфатом натрію та розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю циклогексан/етилацетат (100/5; за об'ємом). Отримують 5,5г очікуваного продукту.

Д) 3,5-діізопропілбензойна кислота.

Розчин 6,7г КОН у 10мл води додають до розчину 5,5г сполуки, отриманої на попередньому етапі, у 50мл етанолу та суміш гріють під зворотним холодильником протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрують під вакуумом, залишок переносять у воду, водну фазу промивають ефіром, водну фазу підкислюють до pH=1 додаванням концентрованої HCl, утворений осад осушують, промивають водою та сушать. Отримують 5,4г очікуваного продукту.

Е) Етиловий естер 3,5-діізопропілбензойної кислоти.

Суміш 5,4г сполуки, отриманої на попередньому етапі, у 100мл етанолу та 10 крапель H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> гріють під зворотним холодильником протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрують під вакуумом, залишок переносять у воду, нейтралізують додаванням 10% розчину NaHCO<sub>3</sub>, екстрагують ефіром, органічну фазу промивають водою, сушать над сульфатом натрію та розчинник випарюють під вакуумом. Отримують 6г очікуваного продукту.

5 F) 3,5-діізопропілбензиловий спирт.

Розчин 6г сполуки, отриманої на попередньому етапі, у 50мл тетрагідрофурану додають краплями при кімнатній температурі до суспензії 1г алюмогідриду літію у 25мл тетрагідрофурану та суміш продовжують перемішувати протягом 30 хвилин. Реакційну суміш гідролізують додаванням 1мл води, 1мл 4Н NaOH та далі 3мл води. Мінеральні солі відфільтровують та фільтрат концентрують під вакуумом. Залишок екстрагують дихлорметаном, органічну фазу промивають водою, сушать над сульфатом натрію та розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю циклогексан/етилацетат (100/5; за об'ємом). Отримують 4,4г очікуваного продукту.

10 G) 3,5-діізопропілбензилметансульфонат.

Розчин 2,88г метансульфонілхлориду у 10мл дихлорметану додають краплями при кімнатній температурі до розчину 4,4г сполуки, отриманої на попередньому етапі, та 2,5г триетиламіну у 50мл дихлорметану і суміш продовжують перемішувати протягом 30 хвилин. Реакційну суміш промивають водою, органічну фазу сушать над сульфатом натрію та розчинник випарюють під вакуумом. Отримують 6,2г очікуваного продукту.

15 H) 3,5-діізопропілфенілацетонітрил.

Розчин 1,8г ціаніду калію у 10мл води додають до розчину 6,2г сполуки, отриманої на попередньому етапі, у 40мл етанолу та суміш гріють під зворотним холодильником протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрують під вакуумом, залишок переносять у воду, екстрагують ефіром, органічну фазу промивають водою, сушать над сульфатом натрію та розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю циклогексан/етилацетат (100/5; за об'ємом). Отримують 2,2г очікуваного продукту.

20 I) 3,5-діізопропілфенілоцтова кислота.

Розчин 3,8г KOH у 10мл води додають до розчину 2,2г сполуки, отриманої на попередньому етапі, у 40мл етанолу та суміш гріють під зворотним холодильником протягом 5 годин. Реакційну суміш концентрують під вакуумом, залишок переносять у воду, водну фазу промивають ефіром, водну фазу підкислюють до pH=1 додаванням концентрованої HCl, екстрагують дихлорметаном, органічну фазу промивають водою, сушать над сульфатом натрію та розчинник випарюють під вакуумом. Отримують 2г очікуваного продукту.

ВИГОТОВЛЕННЯ 3.1

Гідрохлорид 2-(піперидин-4-іл)ізобутирамід

(VII), HCl:  $X=CH-C(CH_3)_2-CONH_2$

30 A) 2-метил-2-(піридин-4-іл)пропіонітрил.

Суміш 3г гідрохлориду піридин-4-ілацетонітрилу у 50мл диметилформаміду охолоджують до 0°C, додають невеликими порціями 2,6г 60% гідриду натрію у маслі та суміш продовжують перемішувати протягом 2 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш охолоджують на льодяній бані, додають краплями 6г метилйодиду та суміш продовжують перемішувати протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливають у суміш води з льодом, екстрагують ефіром, органічну фазу промивають насиченим розчином NaCl, сушать над сульфатом магнію, фільтрують та розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі H, елюючи ДХМ, а потім сумішшю ДХМ/MeOH (98/2; за об'ємом). Отримують 2,39г очікуваного продукту у формі масла, яке кристалізується.

35 B) Гідрохлорид 2-(піридин-4-іл)ізобутирамід

40 Суміш 2,39г сполуки, отриманої на попередньому етапі, та 10мл концентрованого розчину  $H_2SO_4$  гріють при 100°C протягом 15 хвилин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, додають 50г льоду, суміш підлучують до pH=14 бу додаванням концентрованого розчину NaOH, мінеральні солі відфільтровують, фільтрат екстрагують етилацетатом та далі дихлорметаном, поєднані органічні фази сушать над сульфатом магнію-4, фільтрують та розчинники випарюють під вакуумом (тем.пл.=134°C, основ). Отриманий продукт розчиняють у ацетоні, суміш підкислюють до pH=1 додаванням гід-рохлоридного ефір та утворений осад сушать. 2,9г очікуваного продукту Отримують.

45 C) Гідрохлорид 2-(піперидин-4-іл)ізобутирамід

Суміш 2,9г сполуки, отриманої на попередньому етапі, 1г PtO; та 50мл метанолу гідрують протягом 3 діб, при 60°C, при тиску 60 бар. Каталізатор відфільтровують на Celite®, та фільтрат промивають метанолом та концентрують під вакуумом. Залишок переносять у ацетонітрил, утворений осад осушують, промивають ацетонітрилом та далі ефіром. Отримують 2,5г очікуваного продукту, тем.пл. >260°C.

ВИГОТОВЛЕННЯ 3.2

Дигідрохлорид 2-(піперазин-1-іл)ізобутирамід

(VII), 2HCl:  $X=N-C(CH_3)_2-CONH_2$ .

55 A) 2-(4-бензилпіперазин-1-іл)-2-метилпропіонітрил.

4,5мл ацетону, 20г сухого сульфату магнію, 10г N,N-диметилацетаміду 10г 1-бензилпіперазину та 9,5мл 2-гідроксиізобутиронітрилу змішують і суміш гріють при 45°C протягом 48 годин, з інтенсивним перемішуванням. Реакційну суміш виливають на лід та продовжують перемішувати протягом 30 хвилин. Суміш екстрагують ефіром, органічну фазу промивають кількаразово водою, сушать над сульфатом натрію та розчинник випарюють під вакуумом. Отримують 13г очікуваного продукту.

60 B) Дигідрохлорид 2-(4-бензилпіперазин-1-іл)ізобутирамід.

Суміш 13г сполуки, отриманої на попередньому етапі, та 130мл 90% розчину  $H_2SO_4$  швидко нагрівають до 110°C протягом 30 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш виливають на лід, підлучують до pH=10 додаванням концентрованого розчину  $NH_4OH$  та утворений кристалічний продукт сушать. 65 Продукт розчиняють у дихлорметані, органічну фазу сушать над сульфатом магнію та розчинник випарюють під

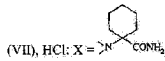
вакуумом. Продукт переносять у гідрохлоридний ефір та утворений осад сушать. Отримують 9,5г очікуваного продукту.

С) Дигідрохлорид 2-(піперазин-1-іл)ізобутирамід.

Суміш 1,3г сполуки, отриманої на попередньому етапі, та 0,18г 10% паладію на активованому вугіллі у 30мл 95% етанолу гідрують протягом ночі при кімнатній температурі та при атмосферному тиску. Каталізатор відфільтровують на Celite® та фільтрат концентрують під вакуумом. Отримують 0,6г очікуваного продукту.

ВИГОТОВЛЕННЯ 3.3

Дигідрохлорид 1-(піперазин-1-іл)циклогексанкарбоксаміду.



(А) 1-(4-бензилпіперазин-1-іл)циклогексанкарбонітрил.

5,7г циклогексанону, 20г сухого сульфату магнію, 10г N,N-диметилацетаміду, 10г 1-бензилпіперазину та 9,5мл 2-гідроксиізобутиронітрилу змішують та суміш гріють при 45°C протягом 48 годин з інтенсивним перемішуванням. Реакційну суміш виливають на лід та продовжують перемішувати протягом 30 хвилин. Суміш екстрагують ефіром, органічну фазу промивають кількаразово водою, сушать над сульфатом натрію та розчинник випарюють під вакуумом. Отримують 15г очікуваного продукту.

В) Дигідрохлорид 1-(4-бензилпіперазин-1-іл)циклогексанкарбоксаміду.

Цю сполуку виготовляють згідно з описаним на етапі В ВИГОТОВЛЕННЯ 3,2 способом з 15г сполуки, отриманої на попередньому етапі, та 50мл 90% розчину H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Отримують 5,5г очікуваного продукту.

С) Дигідрохлорид 1-(піперазин-1-іл)циклогексанкарбоксаміду.

Цю сполуку виготовляють згідно з описаним на етапі С ВИГОТОВЛЕННЯ 3,2 способом з 2,3г сполуки, отриманої на попередньому етапі, 0,3г 10% паладію на активованому вугіллі у 30мл 95% етанолу. Отримують 1,6г очікуваного продукту. ВИГОТОВЛЕННЯ 3,4

25 Диформіат N,N-диметил-2-(піперазин-1-іл)ізобутирамід.

(VII), 2HCO<sub>2</sub>H; X = N-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

А) N,N-диметил-2-(4-бензилпіперазин-1-іл)ізобутирамід.

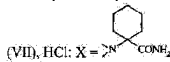
1,44г 60% гідриду натрію у маслі додають порціями до суміші 2,6г сполуки, отриманої способом на етапі В ВИГОТОВЛЕННЯ 3,2 (вільна основа) у 50мл безводного тетрагідрофурану. Далі додають краплями 1,3мл метилйодиду та суміш продовжують перемішувати протягом 4 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливають у воду, екстрагують ефіром, органічну фазу сушать над сульфатом магнію та розчинники випарюють під вакуумом. Отримують 1,8г очікуваного продукту.

В) Диформіат N,N-диметил-2-(піперазин-1-іл)ізобутирамід.

2г форміату амонію та 0,5г 5% паладію на активованому вугіллі додають до розчину 1,8г сполуки, отриманої на попередньому етапі, у 30мл метанолу та суміш продовжують перемішувати протягом 4 годин при кімнатній температурі. Каталізатор відфільтровують на Celite® та фільтрат концентрують під вакуумом. Залишок переносять у етилацетат, утворений фільтрат сушать, промивають етилацетатом та сушать. Отримують 1,2г очікуваного продукту.

ВИГОТОВЛЕННЯ 3.5

40 Гідрохлорид 1-(піридин-4-іл)циклогексанкарбоксаміду.



А) 1-(піридин-4-іл)циклогексанкарбонітрил.

Суміш 3г гідрохлориду піридин-4-ілацетонітрилу у 50мл диметилформаміді охолоджують до 0°C, додають невеликими порціями 2,6г 60% гідриду натрію у маслі та суміш продовжують перемішувати протягом години 30 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш охолоджують на льодяній бані, додають краплями 2,7мл 1,5-дибромпентану та суміш продовжують перемішувати протягом 48 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливають у насичений розчин NH<sub>4</sub>Cl, екстрагують ефіром, органічну фазу промивають трічі водою, сушать над сульфатом магнію та розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі Н, елюючи ДХМ, а потім сумішшю ДХМ/МеОН (98/2; за об'ємом). Отримують 2,5г очікуваного продукту, темп.пл.=79°C.

В) Гідрохлорид 1-(піридин-4-іл)циклогексанкарбоксаміду.

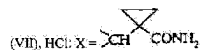
Суміш 2,5г сполуки, отриманої на попередньому етапі, та 15мл концентрованого розчину H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> гріють при 100°C протягом 15 хвилин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, виливають на лід, підлужують до pH=14 додаванням концентрованого розчину NaOH, утворений осад осушують, промивають водою та сушать. Отриманий продукт розчиняють у ацетоні, підкислюють до pH=1 додаванням гідрохлоридного ефіру, продовжують перемішувати протягом 30 хвилин при кімнатній температурі та утворений осад сушать. Отримують 3г очікуваного продукту, темп.пл.=224°C (розкл.).

С) Гідрохлорид 1-(піридин-4-іл)циклогексанкарбоксаміду.

Суміш 2,9г сполуки, отриманої на попередньому етапі, 0,5г PtO<sub>2</sub> та 50мл метанолу гідрують протягом 3 діб, при 60°C, при тиску 80 бар. Каталізатор відфільтровують на Celite® та фільтрат концентрують під вакуумом. Залишок переносять у ацетонітрил, продовжують перемішувати протягом 1 години при кімнатній температурі та утворений осад сушать. Отримують 2,7г очікуваного продукту, темп.пл.=235°C.

ВИГОТОВЛЕННЯ 3.6

65 Гідрохлорид 1-(піридин-4-іл)циклопропанкарбоксаміду.



А) 1-(піридин-4-іл)циклопропанкарбонітрил.

3,5г піридин-4-ілацетонітрилу та далі 2,6мл 1,2-диброметану додають до суміші 2,5г of амід натрію у 80мл дихлорметану та суміш продовжують перемішувати протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливають у воду, екстрагують етилацетатом, органічну фазу промивають водою, сушать над сульфатом натрію та розчинники випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи ДХМ, а потім сумішшю ДХМ/MeOH від (99/1; за об'ємом) до (95/5; за об'ємом). Отримують 2,5г очікуваного продукту.

В) Гідрохлорид 1-(піридин-4-іл)циклопропанкарбоксаміду.

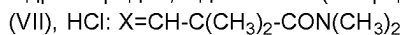
Суміш 2,5г сполуки, отриманої на попередньому етапі, та 20мл 96% розчин  $\text{H}_2\text{SO}_4$  швидко нагрівають до  $100^\circ\text{C}$  та суміш продовжують перемішувати протягом 1 години при  $100^\circ\text{C}$ . Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш виливають на лід, нейтралізують до  $\text{pH}=7$  додаванням 20%  $\text{NH}_4\text{OH}$  розчин, утворений осад осушують, промивають водою та сушать. Осад розчиняють у дихлорметані, суміш підкислюють до  $\text{pH}=1$  додаванням гідрохлоридного ефіру та утворений осад сушать. Отримують 1,8г очікуваного продукту.

С) Гідрохлорид 1-(піперидин-4-іл)циклопропанкарбоксаміду.

Суміш 1,8г сполуки, отриманої на попередньому етапі, та 0,6г  $\text{PtO}_2$  у 50мл метанолу гідрують протягом 15 годин при  $80^\circ\text{C}$  та при тиску 100 бар. Каталізатор відфільтровують на Celite®, фільтрат концентрують під вакуумом до об'єму 5мл та додають ацетонітрил до кристалізації. Отримують після осушення та далі сушки 1,7г очікуваного продукту.

ВИГОТОВЛЕННЯ 3,7

Гідрохлорид N,N-диметил-2-(піперидин-4-іл)ізобутирамід.



А) Етиловий естер 1-бензилпіперидин-4-карбонової кислоти.

30г бензилбромід додають краплями до суміші 25г етилізоніпекотату та 25г  $\text{K}_2\text{CO}_3$  у 125мл диметилформамід, підтримуючи температуру реакційної суміші між 25 та  $30^\circ\text{C}$ , а далі суміш продовжують перемішувати протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливають у 1 літр холодної води з льодом, екстрагують двічі ефіром, органічну фазу промивають водою, сушать над сульфатом магнію та розчинник випарюють під вакуумом. Утворене масло переганяють під зниженим тиском. Отримують 29,2г очікуваного продукту, темп.к.п.= $120\text{-}122^\circ\text{C}$  при 2,7 Па.

В) 2-(1-бензилпіперидин-4-іл)пропан-2-ол.

Розчин 24,73г сполуки, отриманої на попередньому етапі, у 100мл бензолу додають краплями, підтримуючи температуру середовища між 25 та  $30^\circ\text{C}$ , до 200мл 1,5 М розчину метиллітію, як комплекс з бромідом літію, у ефірі, а далі суміш гріють під зворотним холодильником протягом 48 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та далі виливають у 400мл насиченого розчину  $\text{NH}_4\text{Cl}$  у воді, попередньо охолодженого на льодяній бані. Суміш екстрагують тричі ефіром, поєднані органічні фази сушать над сульфатом магнію та розчинник концентрують під вакуумом. Залишок розчиняють у 100мл ацетону, суміш охолоджують до  $10^\circ\text{C}$ , підкислюють до  $\text{pH}=1$  додаванням гідрохлоридного ефіру і утворений осад сушать та промивають сумішшю ацетон/ефір (50/50; за об'ємом). У формі гідрохлориду отримують 24,5г очікуваного продукту, темп.п.п.= $204^\circ\text{C}$ . Для вивільнення основи, гідрохлорид переносять у концентрований розчин  $\text{NaOH}$ , екстрагують ефіром, сушать над сульфатом магнію та розчинник випарюють під вакуумом. Отримують 21г очікуваного продукту, темп.п.п.= $66^\circ\text{C}$ .

С) 2-(1-бензилпіперидин-4-іл)-2-метилпропіонова кислота.

Суміш 5,98г 95% сульфатної кислоти та 4,42г 30% димлячої сульфатної кислоти у  $\text{SO}_3$  охолоджують до  $3^\circ\text{C}$  та додають краплями розчин 2г сполуки, отриманої на попередньому етапі, у 1,55г 100% мурашиної кислоти, підтримуючи температуру нижче  $10^\circ\text{C}$ . Суміш продовжують перемішувати протягом 2 годин при  $3\text{-}5^\circ\text{C}$  та далі температурі дають повернутися до кімнатної температури та суміш витримують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливають на лід, доводять до  $\text{pH}=6,5$  додаванням концентрованого розчину  $\text{NaOH}$  та додаванням концентрованого розчину  $\text{NH}_4\text{OH}$ , екстрагують тричі дихлорметаном, поєднані органічні фази сушать над сульфатом магнію та розчинник концентрують під вакуумом. Залишок переносять у ацетон, осад осушують та сушать. Отримують 1,22г очікуваного продукту, темп.п.п.= $195^\circ\text{C}$ .

Д) Гідрохлорид N,N-диметил-2-(1-бензилпіперидин-4-іл)ізобутирамід.

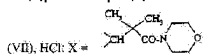
Суміш 1,2г сполуки, отриманої на попередньому етапі, 0,8мл триетиламіну, 2,8мл 2М розчину диметиламіну у тетрагідрофурані та 2,5г BOP у 20мл дихлорметану продовжують перемішувати протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрують під вакуумом, залишок переносять у ефір, органічну фазу промивають водою, 1Н розчином  $\text{NaOH}$ , насиченим розчином  $\text{NaCl}$ , сушать над сульфатом магнію та розчинник концентрують під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі Н, елюючи ДХМ та далі сумішшю з градієнтом дихлорметану/MeOH від (99/1; за об'ємом) до (95/5; за об'ємом). Отриманий продукт розчиняють у ацетоні, суміш підкислюють до  $\text{pH}=1$  додаванням гідрохлоридного ефіру, утворений осад осушують та сушать. Отримують 0,8г очікуваного продукту, темп.п.п.= $229^\circ\text{C}$ .

Е) Гідрохлорид N,N-диметил-2-(піперидин-4-іл)ізобутирамід.

Суміш 0,8г сполуки, отриманої на попередньому етапі, та 0,2г 10% паладію на активованому вугіллі у 20мл метанолу гідрують протягом ночі при атмосферному тиску при кімнатній температурі. Каталізатор відфільтровують на Celite® та фільтрат концентрують під вакуумом. Залишок розчиняють у ацетонітрилі, додають ефір, утворений осад осушують та сушать. Отримують 0,51г очікуваного продукту, темп.п.п.= $258^\circ\text{C}$ .

### ВИГОТОВЛЕННЯ 3.8

Гідрохлорид 2-метил-1-(морфолін-4-іл)-2-(піперидин-4-іл)пропан-1-ону.



А) Гідрохлорид 2-(1-бензилпіперидин-4-іл)-2-метил-1-(морфолін-4-іл)пропан-1-ону. Суміш 1г сполуки, отриманої способом на етапі С ВИГОТОВЛЕННЯ 3,7 та 1,2мл тіонілхлориду у 20мл 1,2-дихлоретану гріють при 80°C протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрують під вакуумом, хлорангідрид, що так отримано, розчиняють у 20мл дихлорметану, цей розчин додають до суміші 0,7г морфоліну, 1,6мл триетиламіну у 20мл дихлорметану, попередньо охолодженого до 0°C та суміш продовжують перемішувати протягом 24 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрують під вакуумом, залишок екстрагують ефіром, органічну фазу промивають 1 Н розчином NaOH, водою, сушать над сульфатом магнію та розчинник випарюють під вакуумом. Отриманий продукт розчиняють у ацетоні, суміш підкислюють до pH=1 додаванням гідрохлоридного ефіру, утворений осад осушують та сушать. Отримують 0,7г очікуваного продукту.

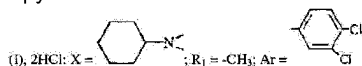
В) Гідрохлорид 2-метил-1-(морфолін-4-іл)-2-(піперидин-4-іл)пропан-1-ону.

Суміш 0,7г сполуки, отриманої на попередньому етапі, 0,7г формиату амонію та 0,2г 10% паладію на активованому вугіллі у 10мл метанолу продовжують перемішувати протягом 4 годин при кімнатній температурі. Каталізатор відфільтровують на Celite® та фільтрат концентрують під вакуумом. Залишок розчиняють у ацетонітрилі, додають ефір, утворений осад осушують та сушать. Отримують 0,46г очікуваного продукту, темп.пл.=225°C.

#### ПРИКЛАД 1

Моногідрат дигідрохлориду

2-[2-(4-циклогексилпіперазин-1-іл)етил]-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[2-(3,5-диметилфеніл)ацетил]морфоліну, (-) ізомеру.



А) 2-[2-(бензоілокси)етил]-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[2-(3,5-диметилфеніл)ацетил]морфолін, одиничний ізомер.

Суміш 2,2г сполуки, отриманої у ВИГОТОВЛЕННІ 1,1, 1,48г триетиламіну та 0,96г 3,5-диметилфенілоцтової кислоти у 40мл дихлорметану охолоджують на льодяній бані, додають 2,85г BOP та суміш продовжують перемішувати протягом 3 годин, далі температурі дають повернутися до кімнатної температури. Реакційну суміш концентрують під вакуумом, залишок екстрагують етилацетатом, органічну фазу промивають водою, 10% розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, водою, насиченим розчином NaCl, сушать над сульфатом натрію та розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі H, елюючи сумішшю ДХМ/MeOH (100/0,5; за об'ємом) сумішшю. Отримують у формі масла 2,4г очікуваного продукту.

В) 2-(3,4-дихлорфеніл)-2-(2-гідроксіетил)-4-[2-(3,5-диметилфеніл)ацетил]морфолін, одиничний ізомер.

Суміш 2,4г сполуки, отриманої на попередньому етапі, та 1,7мл 30% водного розчину NaOH у 30мл метанолу, продовжують перемішувати протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрують під вакуумом, залишок переносять у воду, екстрагують етилацетатом, органічну фазу промивають водою, насиченим розчином NaCl, сушать над сульфатом натрію та випарюють розчинник під вакуумом. 1,92г очікуваного продукту отримують у формі масла.

С) 2-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-(метансульфонілокси)етил]-4-[2-(3,5-диметилфеніл)-ацетил]морфолін, одиничний ізомер.

Розчин 1,92г сполуки, отриманої на попередньому етапі, та 0,94мл триетиламіну у 30мл дихлорметану охолоджують на льодяній бані та додають краплями розчин 0,57г метансульфонілхлориду у 10мл дихлорметану і суміш продовжують перемішувати протягом 5 хвилин. Реакційну суміш концентрують під вакуумом, залишок переносять у воду, екстрагують етилацетатом, органічну фазу промивають водою, насиченим розчином NaCl, сушать над сульфатом натрію та розчинник випарюють під вакуумом. 2,22г очікуваного продукту отримують у формі масла.

Д) Моногідрат дигідрохлориду  
2-[2-(4-циклогексилпіперазин-1-іл)етил]-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[2-(3,5-диметилфеніл)-ацетил]морфоліну, (-) ізомер.

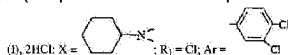
Суміш 1,1г сполуки, отриманої на попередньому етапі, 0,56г 1-циклогексилпіперазину та 0,61г K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> у 2мл диметилформаміду гріють при 80°C протягом 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури, холодну воду з льодом додають до реакційної суміші, суміш екстрагують етилацетатом, органічну фазу промивають водою, насиченим розчином NaCl, сушать над сульфатом натрію та розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі H, елюючи сумішшю ДХМ/MeOH (100/3; за об'ємом) сумішшю. Отриманий продукт розчиняють у дихлорметані, гідрохлоридний ефір додають до pH=1 та суміш концентрують під вакуумом. 0,51г очікуваного продукту отримують після осадження у суміші дихлорметані/пентан.

<sup>1</sup>H ЯМР: δ (чнм): 0,7 до 2,45: m: 18H; 2,5 до 4,65:20 m: 19H; 6,4 до 7,8: m: 6H; 11,8: s: 2H.

#### ПРИКЛАД 2

Напівгідрат дигідрохлориду

2-[2-(4-циклогексилпіперазин-1-іл)етил]-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[2-(3,5-дихлорфеніл)ацетил] морфоліну, (+) ізомер.



А) 2-[2-(бензоілокси)етил]-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[2-(3,5-дихлорфеніл)ацетил]морфолін, одиничний ізомер.

Цю сполуку виготовляють згідно з описаним на етапі А ПРИКЛАДУ 1 способом з 1,92г сполуки, отриманої у ВИГОТОВЛЕННІ 1,1, 1,27г триетиламіну, 1,04г 3,5-дихлорфенілоцтової кислоти, 35мл дихлорметану та 2,46г ВОР. 2,2г очікуваного продукту отримують у формі масла.

В) 2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[2-(3,5-дихлорфеніл)ацетил]-2-(2-гідроксіетил)морфолін, одиничний ізомер.

Цю сполуку виготовляють згідно з описаним на етапі В ПРИКЛАДУ 1 способом з 2,2г сполуки, отриманої на попередньому етапі, 1,5мл 30% водного розчину NaOH та 30мл метанолу. 1,8г очікуваного продукту отримують у формі масла.

С) 2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[2-(3,5-дихлорфеніл)ацетил]-2-[2-(метансульфонілокси)етил]морфолін, одиничний ізомер.

Цю сполуку виготовляють згідно з описаним на етапі В ПРИКЛАДУ 1 способом з 1,8г сполуки, отриманої на попередньому етапі, 0,59г триетиламіну, 30мл дихлорметану та 0,49г метансульфонілхлориду у 10мл дихлорметану. 2г очікуваного продукту отримують у формі масла.

Д) Напівгідрат дигідрохлориду 2-[2-(4-циклогексилпіперазин-1-іл)етил]-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[2-(3,5-дихлорфеніл) ацетил]морфоліну, (+) ізомер.

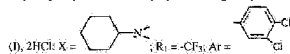
Цю сполуку виготовляють згідно з описаним на етапі D ПРИКЛАДУ 1 способом з 1г сполуки, отриманої на попередньому етапі, 0,45г 1-циклогексилпіперазину, 0,51г K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> та 2мл диметилформаміду. Отримують 0,54г очікуваного продукту.

$\alpha_D^{20}=+1,2^\circ$  (c=1; MeOH).

<sup>1</sup>H ЯМР.  $\delta$  (чнм): 0,8 до 2,5. m. 12H; 2,55 до 4,4. m. 19H; 7,0 до 8,0. m. 6H; 11,6. s. 2H

ПРИКЛАД 3

Напівгідрат дигідрохлориду 2-[2-(4-циклогексилпіперазин-1-іл)етил]-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[2-(3,5-біс(трифлуорметил)феніл)ацетил]морфоліну, (+) ізомер.



А) 2-[2-(бензоілокси)етил]-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[2-(3,5-біс(трифлуорметил)феніл)ацетил]морфолін, одиничний ізомер.

Цю сполуку виготовляють згідно з описаним на етапі А ПРИКЛАДУ 1 способом з 2,23г сполуки, отриманої у ВИГОТОВЛЕННІ 1,1, 1,48г триетиламіну, 1,59г 3,5-біс(трифлуорметил)-фенілоцтової кислоти, 40мл дихлорметану та 2,85г ВОР. 2,4г очікуваного продукту отримують у формі масла.

В) 2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[2-(3,5-біс(трифлуорметил)феніл)ацетил]-2-(2-гідроксіетил)морфолін, одиничний ізомер.

Цю сполуку виготовляють згідно з описаним на етапі В ПРИКЛАДУ 1 способом з 2,4г сполуки, отриманої на попередньому етапі, 1,4мл 30% водного розчину NaOH та 30мл метанолу. 2г очікуваного продукту отримують у формі масла.

С) 2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[2-(3,5-біс(трифлуорметил)феніл)ацетил]-2-[2-(метансульфонілокси)етил]морфолін, одиничний ізомер.

Цю сполуку виготовляють згідно з описаним на етапі В ПРИКЛАДУ 1 способом з 2г сполуки, отриманої на попередньому етапі, 0,57г триетиламіну, 30мл дихлорметану та 0,47г метансульфонілхлориду у 10мл дихлорметану. 2,29г очікуваного продукту отримують у формі масла.

Д) Напівгідрат дигідрохлориду 2-[2-(4-циклогексилпіперазин-1-іл)етил]-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[2-(3,5-біс(трифлуорметил)феніл)ацетил]морфоліну, (+) ізомер.

Суміш 1г сполуки, отриманої на попередньому етапі, 0,29г 1-циклогексилпіперазину та 0,71г K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> у 3мл диметилформаміду гріють при 80-100°C протягом 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш виливають у воду, екстрагують етилацетатом, органічну фазу промивають водою, сушать над сульфатом натрію та розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі Н, елюючи сумішшю ДХМ/MeOH з градієнтом від (100/2; за об'ємом) до (100/5; за об'ємом). Отриманий продукт розчиняють у дихлорметані, гідрохлоридний ефір додають до pH=1 та суміш концентрують під вакуумом. 0,6г очікуваного продукту отримують після осадження у суміші дихлорметан/пентан.

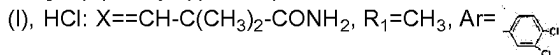
$\alpha_D^{20}=+23,4^\circ$  (c=0,5; MeOH).

<sup>1</sup>H ЯМР: 6 (чнм): 0,8 до 2,6: m: 12H; 2,6 до 4,3: m: 19H; 7,1 до 8,0: m: 6H; 11,8: m: 2H.

ПРИКЛАД 4

Півторагідрат гідрохлориду

2-[2-[4-(1-карбамоіл-1-метилетил)піперидин-1-іл]етил]-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[2-(3,5-диметилфеніл)ацетил]морфоліну, (-) ізомер.



А) 2-(3,4-дихлорфеніл)-2-(формілметил)-4-[2-(3,5-диметилфеніл)ацетил]морфолін, одиничний ізомер.

Розчин 0,63мл оксалілхлориду у 20мл дихлорметану охолоджують до -60°C в атмосфері азоту, додають краплями розчин 1,3мл ДМСО у 20мл дихлорметану, та далі розчин 2,55г сполуки, отриманої на етапі В ПРИКЛАДУ 1 та 1,84мл ДМСО у 20мл дихлорметану. Суміш продовжують перемішувати протягом 30 хвилин при -60°C, температурі дають підвищитися до -50 °C, додають 5,2мл триетиламіну та суміш продовжують перемішувати, поки температура не підвищиться до кімнатної температури. Реакційну суміш промивають 2 Н розчином HCl, водою, насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>, водою, органічну фазу сушать над сульфатом магнію та розчинник випарюють під вакуумом. Отримують 2,38г очікуваного продукту.

В) Півторагідрат гідрохлориду  
2-[2-[4-(1-карбамоїл-1-метилетил)піперидин-1-іл]етил]-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[2-(3,5-диметилфеніл)ацетил]морфо-  
ліну, (-) ізомер.

0,26г сполуки, отриманої у ВИГОТОВЛЕННІ 3,1 (вільна основа) та далі 0,74г три-ацетоксиборогідриду натрію та 8 крапель оцтової кислоти додають при кімнатній температурі в атмосфері азоту до розчину 0,64г сполуки, отриманої на попередньому етапі, у 30мл дихлорметану та суміш продовжують перемішувати протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш підлучують до рН=8 додаванням насиченого розчину  $\text{NaHCO}_3$ , екстрагують дихлорметаном, органічну фазу тричі промивають водою, сушать над сульфатом магнію та розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі Н, елюючи сумішшю ДХМ/МеОН з градієнтом від (100/1; за об'ємом) до (100/5; за об'ємом). Отриманий продукт розчиняють у дихлорметані, додають гідрохлоридний ефір до рН=1, утворений осад осушують та сушать. Отримують 0,631г очікуваного продукту.

$\alpha_D^{20} = -23,8^\circ$  (с=0,5; МеОН).

$^1\text{H}$  ЯМР:  $\delta$  (чнм): 0,8 до 1,2; se: 6H; 1,2 до 2,0; m: 6H; 2,0 до 4,8; m: 21H; 6,6 до 8; 8; m: 8H; 10,2; se: 1H.

#### ПРИКЛАД 5

Напівгідрат гідрохлориду

2-[2-[4-(1-карбамоїл-1-метилетил)піперидин-1-іл]етил]-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[2-(3,5-діетилфеніл)ацетил]морфоліну, (-) ізомер.

(I), HCl:  $\text{X} = \text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{CONH}_2$ ,  $\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{CH}_3$ , Ar = 

А) 2-[2-(бензоїлокси)етил]-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[2-(3,5-діетилфеніл)ацетил]морфолін, одиничний ізомер.

Розчин 2,27г сполуки, отриманої у ВИГОТОВЛЕННІ 1,1 у 25мл дихлорметану охолоджують до  $0^\circ\text{C}$ , додають 1,15г сполуки, отриманої у ВИГОТОВЛЕННІ 2,2, 0,72г три-етиламіну та далі 3,17г ВОР і суміш продовжують перемішувати протягом 1 години. Реакційну суміш екстрагують дихлорметаном, органічну фазу промивають водою, буферним розчином з рН=2, водою, 10% розчином  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , водою, сушать над сульфатом натрію та розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі Н, елюючи ДХМ, а потім сумішшю ДХМ/МеОН (100/1; за об'ємом). Отримують 3,1г очікуваного продукту.

В) 2-(3,4-дихлорфеніл)-2-(2-гідроксіетил)-4-[2-(3,5-діетилфеніл)ацетил]морфолін, одиничний ізомер.

Суміш 3,1г сполуки, отриманої на попередньому етапі, та 1,5мл 30% водного розчину  $\text{NaOH}$ , у 130мл метанолу, продовжують перемішувати протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрують під вакуумом, залишок екстрагують етилацетатом/ефіром (50/50; за об'ємом), органічну фазу тричі промивають водою, сушать над сульфатом натрію та розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі Н., елюючи ДХМ, а потім сумішшю ДХМ/МеОН (100/2; за об'ємом). Отримують 2г очікуваного продукту.

С) 2-(3,4-дихлорфеніл)-2-(формілметил)-4-[2-(3,5-діетилфеніл)ацетил]морфолін, одиничний ізомер.

Цю сполуку виготовляють згідно з описаним на етапі А ПРИКЛАДУ 4 способом з 0,67г оксалілхлориду у 20мл дихлорметану, 1,0г ДМСО у 10мл дихлорметану, 2,0г сполуки, отриманої на попередньому етапі, та 1,44г ДМСО у 20мл дихлорметану та 2,9г триетиламіну. Отримують 1,95г очікуваного продукту.

Д) Напівгідрат гідрохлориду  
2-[2-[4-(1-карбамоїл-1-метилетил)піперидин-1-іл]етил]-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[2-(3,5-діетилфеніл)ацетил]морфоліну, (-) ізомер.



Цю сполуку виготовляють згідно з описаним на етапі В ПРИКЛАДУ 4 способом з 0,58г сполуки, отриманої на попередньому етапі, у 50мл дихлорметану, 0,23г сполуки, отриманої у ВИГОТОВЛЕННІ 3,1 (вільна основа), 0,58г триацетоксиборогідриду натрію та 8 крапель оцтової кислоти. Отримують 0,4г очікуваного продукту.

$^1\text{H}$  ЯМР:  $\delta$  (чнм): 0,6 до 1,8; m: 18H; 1,8 до 4,8; m: 19H; 6,4 до 8,0; m: 8H; 9,8 до 10,2; se: 1H.

#### ПРИКЛАД 6

Гідрохлорид

2-[2-[4-(1-карбамоїлциклогексил)піперидин-1-іл]етил]-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[2-[3,5-біс(трифлуорметил)феніл]ацетил]морфоліну, (+) ізомер.

(I), HCl:  $\text{X} = \text{H}_2\text{CO}$  ,  $\text{R}_1 = \text{CF}_3$ , Ar = 

А) 2-(3,4-дихлорфеніл)-2-(формілметил)-4-[2-[3,5-біс(трифлуорметил)феніл]ацетил]морфолін, одиничний ізомер.

Цю сполуку виготовляють згідно з описаним на етапі А ПРИКЛАДУ 4 способом з 0,62мл оксалілхлориду у 15мл дихлорметану, 1,26мл ДМСО у 15мл дихлорметану, 3,15г сполуки, отриманої на етапі В ПРИКЛАДУ 3 та 1,81мл ДМСО у 15мл дихлорметану і 5,12мл триетиламіну. Отримують 3,13г очікуваного продукту.

В) Гідрохлорид

2-[2-[4-(1-карбамоїлциклогексил)піперидин-1-іл]етил]-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[2-[3,5-біс(трифлуорметил)феніл]ацетил]морфоліну, (+) ізомер.

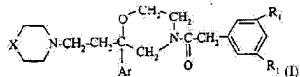
Цю сполуку виготовляють згідно з описаним на етапі В ПРИКЛАДУ 4 способом з 0,5г сполуки, отриманої на попередньому етапі, у 20мл дихлорметану, 0,198г сполуки, отриманої у ВИГОТОВЛЕННІ 3,5 (вільна основа), 0,46г триацетоксиборогідриду натрію та 7 крапель оцтової кислоти. Отримують 0,467г очікуваного продукту.

$^1\text{H}$  ЯМР:  $\delta$  (чнм): 0,6 до 1,9; m: 12H; 1,9 до 4,5; m: 15; 18H; 6,8 до 8,2; m: 8H; 9,8 до 10,4; 2s: 2H.

Виконанням операцій згідно з описаними у попередніх прикладах операціями, виготовляють сполуки згідно з



винаходом, що представлені у Таблиці 1 нижче.



Приклади	X	R <sub>1</sub>	Сіль, гідрат ЯМР α <sub>D</sub> <sup>20</sup> (c = 0,5; MeOH)
7 (а)	=N-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CONH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	2HCl, 1,5 H <sub>2</sub> O ЯМР -27°
8 (b)		-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2HCl, 1 H <sub>2</sub> O ЯМР -24,6°
9 (с)	=N-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CONH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2HCl, 0,75 H <sub>2</sub> O ЯМР -24,2°
10 (d)	=N-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CON(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	HCl, 2 H <sub>2</sub> O ЯМР -23,6°
11 (е)		-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2HCl, 0,5 H <sub>2</sub> O ЯМР -25,2°
12 (ф)		-CH <sub>3</sub>	HCl, 2 H <sub>2</sub> O ЯМР -24,4°
13 (г)	=N-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CONH <sub>2</sub>	-CF <sub>3</sub>	2HCl, 2 H <sub>2</sub> O ЯМР +27,6°

(а) Цю сполуку виготовляють згідно з описаним на етапі В ПРИКЛАДУ 4 способом зі сполуки, отриманої на етапі А ПРИКЛАДУ 4 та зі сполуки, отриманої у ВИГОТОВЛЕННІ 3,2 у формі вільної основи.

(b) Цю сполуку виготовляють згідно з описаним на етапі В ПРИКЛАДУ 4 способом зі сполуки, отриманої на етапі А ПРИКЛАДУ 4 та зі сполуки, отриманої у ВИГОТОВЛЕННІ 3,3 у формі вільної основи.

(с) Цю сполуку виготовляють згідно з описаним на етапі D ПРИКЛАДУ 5 способом зі сполуки, отриманої на етапі С ПРИКЛАДУ 5 та зі сполуки, отриманої у ВИГОТОВЛЕННІ 3,2 у формі вільної основи.

(d) Цю сполуку виготовляють згідно з описаним на етапі D ПРИКЛАДУ 5 способом зі сполуки, отриманої на етапі С ПРИКЛАДУ 5 та зі сполуки, отриманої у ВИГОТОВЛЕННІ 3,4 у формі вільної основи.

(е) Цю сполуку виготовляють згідно з описаним на етапі D ПРИКЛАДУ 5 способом зі сполуки, отриманої на етапі С ПРИКЛАДУ 5 та з 1-циклогексилпіперазину.

(ф) Цю сполуку виготовляють згідно з описаним на етапі В ПРИКЛАДУ 4 способом зі сполуки, отриманої на етапі А ПРИКЛАДУ 4 та зі сполуки, отриманої у ВИГОТОВЛЕННІ 3,6 у формі вільної основи.

(г) Цю сполуку виготовляють згідно з описаним на етапі В ПРИКЛАДУ 4 способом зі сполуки, отриманої на етапі А ПРИКЛАДУ 6 та зі сполуки, отриманої у ВИГОТОВЛЕННІ 3,2 у формі вільної основи.

ПРИКЛАД 7: <sup>1</sup>H ЯМР: δ (чнм): 1,6: se: 6H; 2,0 до 2,4: m: 8H; 2,5 до 5,0: m: 18H; 6,6 до 8,0: 10m:

ПРИКЛАД 8: <sup>1</sup>H ЯМР: δ (чнм): 0,8 до 2,4: m: 18H; 2,6 до 4,8: m: 18H; 6,4 до 8,2: m: 8H.

ПРИКЛАД 9: <sup>1</sup>H ЯМР: δ (чнм): 0,8 до 1,2: 2t: 6H; 1,4: se: 6H; 2,0 до 5,0: m: 24H; 6,4 до 8,0: m: 6H.

ПРИКЛАД 10: <sup>1</sup>H ЯМР: δ (чнм): 0,6 до 1,8: m: 12H; 2,0 до 4,8: m: 32H; 6,4 до 8,0: m: 6H; 10,6 до 11: se: 2H.

ПРИКЛАД 11: <sup>1</sup>H ЯМР: δ (чнм): 0,9 до 2,7: m: 22H; 2,7 до 4,8: m: 19H; 6,4 до 7,8: m: 6H; 11,75: s: 1H.

ПРИКЛАД 12: <sup>1</sup>H ЯМР: δ (чнм): 0,4 до 1,0: 2mt: 4H; 1,3 до 2,5: m: 13H; 2,55 до 4,5: m: 14H; 6,4 до 7,8: m: 8H; 10,1: s: 1H.

ПРИКЛАД 13: <sup>1</sup>H ЯМР: δ (чнм): 1,4: se: 6H; 2,15 до 4,4: m: 20H; 7,2 до 8,2: m: 8H.

ПРИКЛАД 14

Напівгідрат гідрохлориду

2-[2-[4-(1-карбамоїл-1-метилетил)піперидин-1-іл]етил]-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[2-(3,5-дихлорфеніл)ацетил]морфоліну, (+) ізомер.

(I), HCl: X=CH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CONH<sub>2</sub>, R<sub>1</sub>=Cl, Ar=

А) 2-(3,4-дихлорфеніл)-2-(формілметил)-4-[2-(3,5-дихлорфеніл)ацетил]морфолін, одиничний ізомер.

Цю сполуку виготовляють згідно з описаним на етапі А ПРИКЛАДУ 4 способом з 0,715г оксалілхлориду у 15мл дихлорметану, 1,08г ДМСО у 15мл дихлорметану, 2,14г сполуки, отриманої на етапі В ПРИКЛАДУ 2 та 1,55г ДМСО у 15мл дихлорметану та 2,89г триетиламіну. Отримують 2,13г очікуваного продукту.

В) Напівгідрат гідрохлориду

2-[2-[4-(1-карбамоїл-1-метилетил)піперидин-1-іл]етил]-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[2-(3,5-дихлорфеніл)ацетил]морфоліну, (+) ізомер.

Цю сполуку виготовляють згідно з описаним на етапі В ПРИКЛАДУ 4 способом з 0,47г сполуки, отриманої на попередньому етапі, у 20мл дихлорметану, 0,21г сполуки, отриманої у ВИГОТОВЛЕННІ 3,1 (вільна основа), 0,5г триацетоксиборогідриду натрію та 8 крапель оцтової кислоти. Отримують 0,428г очікуваного продукту.

α<sub>D</sub><sup>20</sup>=+4,8° (c=0,5; MeOH)

<sup>1</sup>H ЯМР: δ (чнм): 0,9: s: 6H; 1,3 до 2,5: m: 7H; 2,5 до 4,2: m: 14H; 6,6 до 7,8: m: 8H; 10,1: 2s: 1H.

ПРИКЛАД 15

Моногідрат гідрохлориду  
2-[2-[4-(1-карбамоїл-1-метилетил)піперидин-1-іл]етил]-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[2-[3,5-біс(трифлуорметил)феніл]ац  
етил]морфоліну, (+) ізомер.

(I), HCl:  $X=CH-C(CH_3)_2-CONH_2$ ,  $R_1=CH(CH_3)_2$ ,  $Ar=$  

А) 2-(3,4-дихлорфеніл)-2-(2-гідроксіетил)-4-[2-(3,5-діізопропілфеніл)ацетил]морфолін, одиничний ізомер.

Суміш 1,78г сполуки, отриманої у ВИГОТОВЛЕННІ 1,2, 0,8г триетиламіну та 1,4г 3,5-діізопропілфенілоцтової  
кислоти у 40мл дихлорметану охолоджують до 0°C, додають 2,85г ВОР та суміш продовжують перемішувати  
протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрують під вакуумом, залишок  
екстрагують ефіром, органічну фазу промивають водою, буферним розчином з рН=2, водою, 1 Н розчином  
NaOH, водою, сушать над сульфатом натрію та розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують  
на силікагелі Н, елюючи сумішшю ДХМ/МеОН з градієнтом (100/1; за об'ємом) до (100/3; за об'ємом).  
Отримують 1,2г очікуваного продукту.

В) 2-(3,4-дихлорфеніл)-2-(формілметил)-4-[2-(3,5-діізопропілфеніл)ацетил]морфолін, одиничний ізомер.

Цю сполуку виготовляють згідно з описаним на етапі А ПРИКЛАДУ 4 способом з 0,4г оксалілхлориду у 20мл  
дихлорметану, 0,6г ДМСО у 10мл дихлорметану, 1,2г сполуки, отриманої на попередньому етапі, та 0,8г ДМСО у  
20мл дихлорметану і 1,64г триетиламіну. Отримують 1,1г очікуваного продукту.

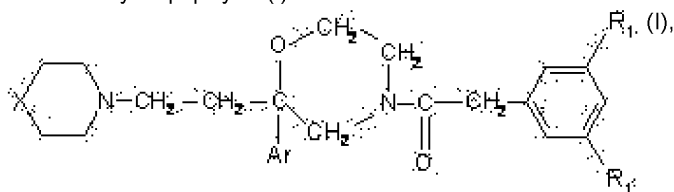
Суміш 1,78г сполуки, отриманої у ВИГОТОВЛЕННІ 1,2, 0,8г триетиламіну та 1,4г 3,5-діізопропілфенілоцтової  
кислоти у 40мл дихлорметану охолоджують до 0°C, додають 2,85г ВОР та суміш продовжують перемішувати  
протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрують під вакуумом, залишок  
екстрагують ефіром, органічну фазу промивають водою, буферним розчином з рН=2, водою, 1 Н розчином  
NaOH, водою, сушать над сульфатом натрію та розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують  
на силікагелі Н, елюючи сумішшю ДХМ/МеОН з градієнтом (100/1; за об'ємом) до (100/3; за об'ємом).  
Отримують 1,2г очікуваного продукту.

В) 2-(3,4-дихлорфеніл)-2-(формілметил)-4-[2-(3,5-діізопропілфеніл)ацетил]морфолін, одиничний ізомер.

Цю сполуку виготовляють згідно з описаним на етапі А ПРИКЛАДУ 4 способом з  
0,4г оксалілхлориду у 20мл дихлорметану, 0,6г ДМСО у 10мл дихлорметану, 1,2г сполуки, отриманої на  
попередньому етапі, та 0,8г ДМСО у 20мл дихлорметану і 1,64г триетиламіну. Отримують 1,1г очікуваного  
продукту.

### Формула винаходу

1. Сполука формули (I):



в якій

Ar являє собою феніл, монозаміщений або дизаміщений атомом галогену; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл;

X являє собою групу R<sub>2</sub>-N=; групу R<sub>2</sub>-CH=;

R<sub>1</sub> являє собою атом хлору, атом броду, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл або трифлуорметил;

R<sub>2</sub> являє собою (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл; (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкіл; групу -CR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>;

R<sub>3</sub> являє собою групу -CR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>;

R<sub>4</sub> та R<sub>5</sub> являють собою однаковий радикал, що вибраний з метилу, етилу, н-пропілу або н-бутилу;

або альтернативно R<sub>4</sub> та R<sub>5</sub>, разом з атомом карбону, до якого вони приєднані, складають (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкіл;

R<sub>6</sub> та R<sub>7</sub> кожний незалежно, являють собою гідроген; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл;

або альтернативно R<sub>6</sub> та R<sub>7</sub>, разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, складають гетероциклічний  
радикал, що вибрано з 1-азетидинілу, 1-піролідинілу, 1-піперидинілу, 4-морфолінілу, 4-тіоморфолінілу або  
пергідро-1-азепінілу;

а також її можливі солі з неорганічними чи органічними кислотами, їх сольвати та/або їх гідрати.

2. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що Ar являє собою 3,4-дихлорфеніл.

3. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що замісники R<sub>1</sub> являють собою атом хлору, метил, етил, ізопропіл  
або трифлуорметил.

4. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що X являє собою групу R<sub>2</sub>-N=, в якій R<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл або  
(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкіл.

5. Сполука за п. 4, яка відрізняється тим, що R<sub>2</sub> являє собою циклопентил або циклогексил.

6. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що X являє собою групу R<sub>2</sub>-N=, в якій R<sub>2</sub> - група -CR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>.

7. Сполука за п. 6, яка відрізняється тим, що R<sub>4</sub> та R<sub>5</sub>, кожний, являють собою метил, або альтернативно,  
разом з атомом карбону, до якого вони приєднані, складають циклогексил.

8. Сполука за п. 6, яка відрізняється тим, що R<sub>6</sub> та R<sub>7</sub> є однаковими та являють собою гідроген або метил.

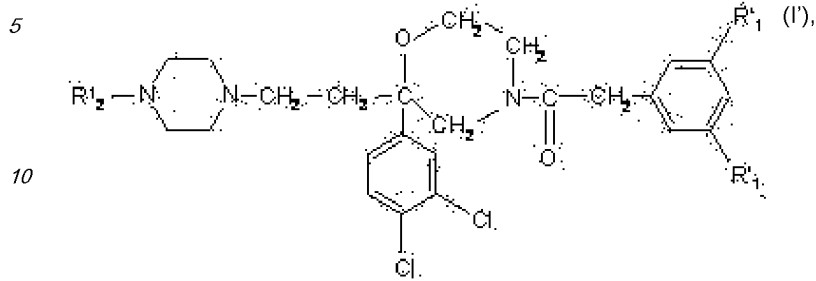
9. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що X являє собою групу R<sub>3</sub>-CH=, в якій R<sub>3</sub> - група -CR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>.

10. Сполука за п. 9, яка відрізняється тим, що R<sub>4</sub> та R<sub>5</sub>, кожний, являють собою метил або альтернативно,

разом з атомом карбону, до якого вони приєднані, складають циклогексил або циклопропіл.

11. Сполука за п. 9, яка відрізняється тим, що R<sub>6</sub> та R<sub>7</sub> є однаковими та являють собою гідроген або метил.

12. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що має формулу (I'):



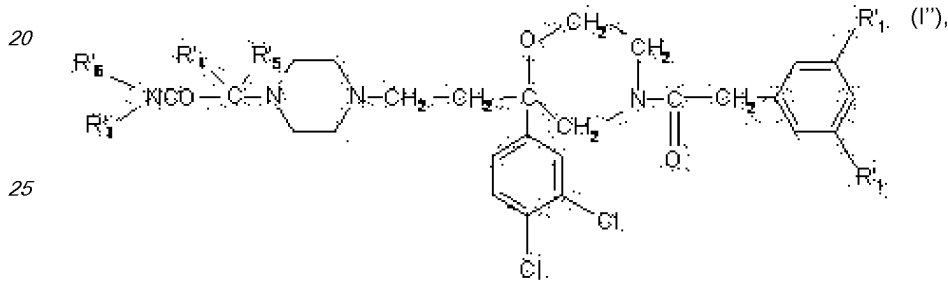
в якій:

R<sub>1</sub> - атом хлору, метил, етил, ізопропіл або трифлуорметил;

R<sub>2</sub> - циклопентил або циклогексил;

а також її солі з неорганічними чи органічними кислотами, їх сольвати та/або їх гідрати.

13. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що має формулу (I''):



в якій:

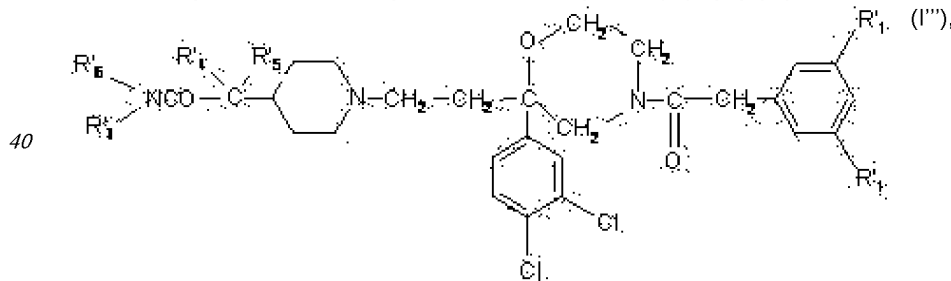
R<sub>1</sub> - атом хлору, метил, етил, ізопропіл або трифлуорметил;

R<sub>4</sub> та R<sub>5</sub>, кожний, являють собою метил, або альтернативно, разом з атомом карбону, до якого вони приєднані, складають циклогексил;

R<sub>6</sub> та R<sub>7</sub> є однаковими та являють собою гідроген або метил,

а також її солі з неорганічними чи органічними кислотами, їх сольвати та/або їх гідрати.

14. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що має формулу (I'''):



в якій:

R<sub>1</sub> - атом хлору, метил, етил, ізопропіл чи трифлуорметил;

R<sub>4</sub> та R<sub>5</sub>, кожний, являють собою метил, або альтернативно, разом з атомом карбону, до якого вони приєднані, складають циклопропіл або циклогексил;

R<sub>6</sub> та R<sub>7</sub> є однаковими та являють собою гідроген або метил,

а також її солі з неорганічними чи органічними кислотами, їх сольвати та/або їх гідрати.

15. Сполука за будь-яким з пп. 1-14, яка відрізняється тим, що має формулу (I), (I'), (I'') або (I''') і є оптично чистим ізомером.

16.

2-[2-(4-циклогексилпіперазин-1-іл)етил]-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[2-[3,5-біс(трифлуорметил)-феніл]ацетил]морфолін, (+) ізомер, його солі, їх сольвати та/або їх гідрати.

17.

2-[2-[4-(1-карбамоїлциклогексил)піперидин-1-іл]етил]-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[2-[3,5-біс(трифлуорметил)феніл]ацетил]морфолін, (+) ізомер, його солі, їх сольвати та/або їх гідрати.

18.

2-[2-[4-(1-карбамоїл-1-метилетил)піперазин-1-іл]етил]-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[2-[3,5-біс(трифлуорметил)феніл]ацетил]морфолін, (+) ізомер, його солі, їх сольвати та/або їх гідрати.

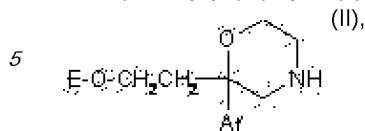
19.

2-[2-[4-(1-карбамоїл-1-метилетил)піперидин-1-іл]етил]-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[2-[3,5-біс(трифлуорметил)феніл]ацетил]морфолін, (+) ізомер, його солі, їх сольвати та/або їх гідрати.

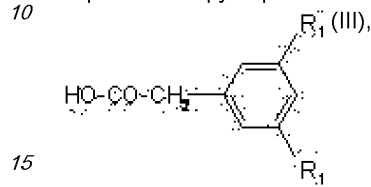
20. Спосіб одержання сполуки формули (I), вказану п. 1, її солі, їх сольватів та/або їх гідратів,

який відрізняється тим, що:

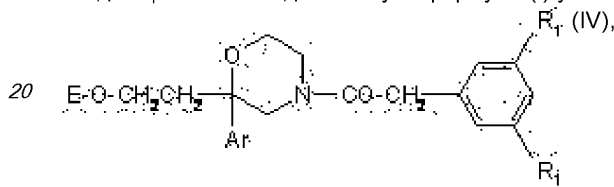
1a) сполуку формули (II):



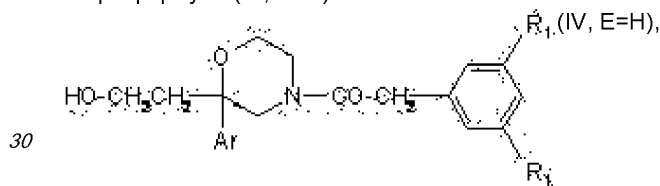
у якій Ar визначено для сполуки формули (I) у п. 1, а E являє собою гідроген або O-протектувальну групу, обробляють функціональним похідним кислоти формули (III):



де R<sub>1</sub> визначено для сполуки формули (I) у п. 1, одержуючи сполуку формули (IV):



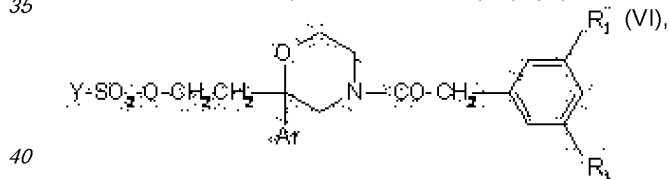
2a) як варіант, коли E являє собою протектувальну групу, її видаляють дією кислоти або основи, одержуючи спирт формули (IV, E=H):



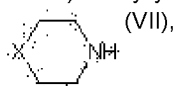
3a) отриманий на етапі 1a) або на етапі 2a) спирт формули (IV, E=H) обробляють сполукою формули (V):

Y-SO<sub>2</sub>-Cl (V),

в якій Y - метил, феніл, толіл або трифлуорметил, одержуючи сполуку формули (VI):



4a) сполуку формули (VI) піддають реакції зі сполукою формули (VII):



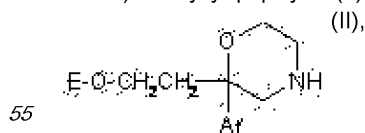
в якій X визначено для сполуки формули (I) у п. 1;

5a) та, як варіант, отриману так сполуку перетворюють в одну з її солей з неорганічною чи органічною кислотою.

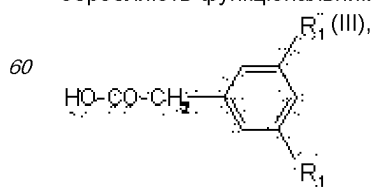
21. Спосіб одержання сполуки формули (I), вказаній у п. 1, її солі, їх сольватів та/або їх гідратів,

який відрізняється тим, що:

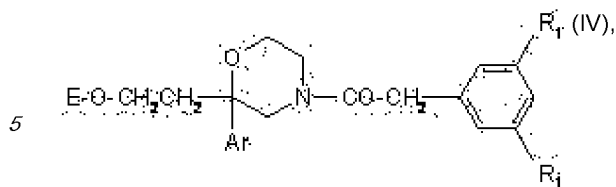
1b) сполуку формули (II):



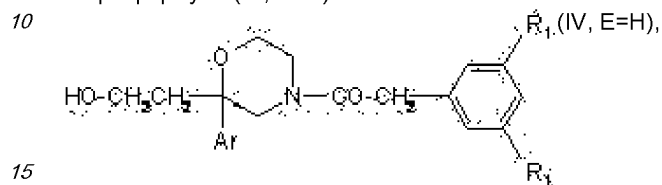
у якій Ar визначено для сполуки формули (I) у п. 1, а E являє собою гідроген або O-протектувальну групу, обробляють функціональним похідним кислоти формули (III):



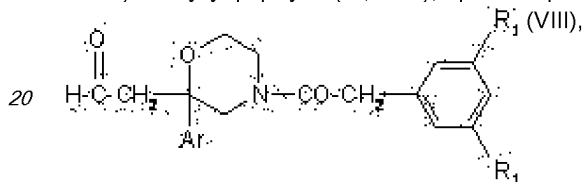
65 де R<sub>1</sub> визначено для сполуки формули (I) у п. 1, одержуючи сполуку формули (IV):



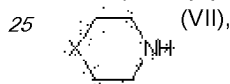
як варіант, коли Е являє собою протектувальну групу, її видаляють дією кислоти або основи, одержуючи спирт формули (IV, E=H):



2b) сполуку формули (IV, E=H), що так отримана, окиснюють з виготовленням сполуки формули (VIII):



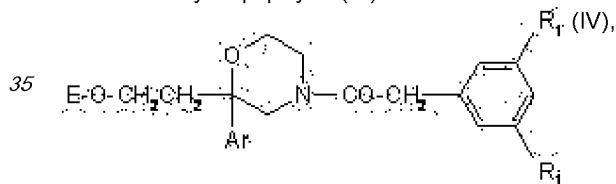
3b) сполуку формули (VIII) піддають реакції зі сполукою формули (VII):



в якій Х визначено для сполуки формули (I) у п. 1, у присутності кислоти, з наступним відновленням утвореної проміжної солі імінію відновником;

4b) та, як варіант, отриману так сполуку перетворюють у одну з її солей з неорганічною чи органічною кислотою.

22. Сполука формули (IV):



в якій

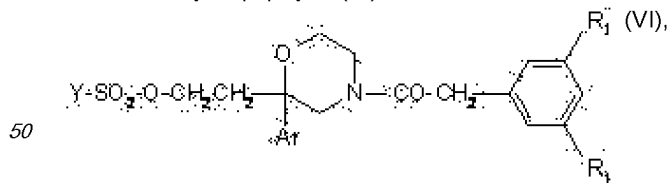
Ar - феніл, монозаміщений або дизаміщений атомом галогену; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл;

E являє собою гідроген або O-протектувальну групу;

R<sub>1</sub> - атом хлору, атом бром, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл або трифлуорметил, у формі чистого енантіомера або у формі рацемату.

23. Сполука за п. 22 формули (IV), яка відрізняється тим, що E - гідроген.

24. Сполука формули (VI):



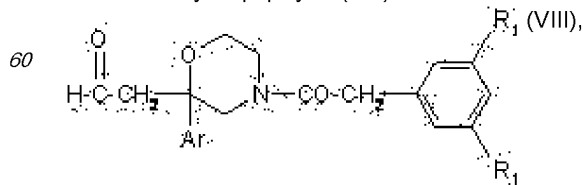
в якій

Ar - феніл, монозаміщений або дизаміщений атомом галогену; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл;

Y - метил, феніл, толіл або трифлуорметил;

R<sub>1</sub> - атом хлору, атом бром, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл або трифлуорметил; у формі чистого енантіомера або у формі рацемату.

25. Сполука формули (VIII):



в якій

Ar - феніл, монозаміщений або дизаміщений атомом галогену; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл;

R<sub>1</sub> - атом хлору, атом броду, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл або трифлуорметил;  
у формі чистого енантіомера або у формі рацемату.

26. Фармацевтична композиція, що містить, як активний інгредієнт, сполуку, вказану в будь-якому з пп. 1-19, або одну з її фармацевтично прийнятних солей, їх сольватів та/або їх гідратів.

27. Фармацевтична композиція за п. 26, яка відрізняється тим, що містить 0,1-1000 мг активного інгредієнта, у формі разової дози, в якій активний інгредієнт змішаний з щонайменше одним фармацевтичним ексципієнтом.

28. Використання сполуки формули (I), вказаній в п. 1, або одної з її фармацевтично прийнятних солей, їх сольватів та/або їх гідратів, для виготовлення медичних продуктів, призначених для лікування будь-якої патології, в яку включено субстанцію Р та/або рецептори NK<sub>1</sub> людини.

29. Використання за п. 28, яке відрізняється тим, що стосується виготовлення медичних продуктів, призначених для лікування патологій респіраторної, шлунково-кишкової, сечової, імунної або серцево-судинної систем або центральної нервової системи, а також мігрені, запалення, нудоти, блювання та захворювань шкіри.

30. Використання за п. 29, яке відрізняється тим, що стосується виготовлення медичних продуктів, призначених для лікування обструктивного хронічного бронхіту, астми, невтримання сечі, синдрому подразненого кишечника, хвороби Крона, виразкового коліту, депресії, тривожності та епілепсії.

31. Медичний продукт, який відрізняється тим, що містить сполуку, вказану в будь-якому з пп. 1-19.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2005, N 10, 15.10.2005. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.