



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) **RU** (11) **2 366 654** (13) **C2**

(51) МПК
C07D 211/18 (2006.01)
C07D 211/22 (2006.01)
C07D 211/52 (2006.01)
C07D 295/14 (2006.01)
C07D 295/06 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2006147243/04, 08.06.2005

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
08.06.2005

(30) Конвенционный приоритет:

08.06.2004 SE 0401464-3

08.06.2004 US 60/577,953

20.12.2004 SE 0403142-3

20.12.2004 US 60/637,530

(43) Дата публикации заявки: 27.07.2008

(45) Опубликовано: 10.09.2009 Бюл. № 25

(56) Список документов, цитированных в отчете о

поиске: PHILIPPE M.MANOURY ET AL. J. MED.

CHEM, vol.22, no.5, 1979, p.554-559. MORITA S

ET AL, TETRAHEDRON, vol.54, no.19,

01.05.1998, p.4811-4818. US 4504660 A,

12.03.1985. GB 850662 A, 05.10.1960. EP

0094159 A, 16.11.1983. YASUO OSHIRO ET AL.

J. MED. CHEM., vol.41, no.5, 26.02.1998, p.658-

667. WO 02/05819 A1, 24.01.2002. WO 02/059108

A1, 01.08.2002. RU 2139867 C1, 20.10.1999.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную

фазу: 09.01.2007

(86) Заявка РСТ:

EP 2005/006147 (08.06.2005)

(87) Публикация РСТ:

WO 2005/121087 (22.12.2005)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,

ООО "Юридическая фирма Городиский и

Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):

СОНЕССОН Клас (SE),

СВАНСОН Ларс (SE),

УОТЕРС Николас (SE)

(73) Патентообладатель(и):

ЭнЭсЭйБи, ФИЛИАЛ АФ НЕУРОСЕРЧ

СВИДЕН АБ, СВЕРИЙЕ (DK)

RU 2 366 654 C2

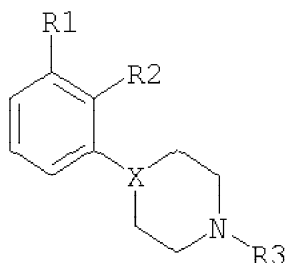
RU 2 366 654 C2

(54) **НОВЫЕ ДИЗАМЕЩЕННЫЕ ФЕНИЛПИПЕРИДИНЫ/ПИПЕРАЗИНЫ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ ДОПАМИНОВОЙ НЕЙРОТРАНСМИССИИ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым

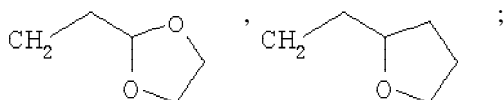
соединениям формулы 1:



(1)

где X представляет собой N или CH; R_1 выбирают из группы, состоящей из OSO_2CH_3 , SOR_4 , SO_2R_4 , SO_2NH_2 , SO_2NHCH_3 , $SO_2N(CH_3)_2$, COR_4 , CN, OCF_3 , CF_3 , F, Cl, Br, I, $CH(OH)CF_3$, $CH_2SO_2CF_3$, $CH_2SO_2CH_3$, CH_2CF_3 , CH_2COCH_3 , CH_2COCF_3 ; R_2 выбирают из группы, состоящей из CN, CF_3 , OH, OR_4 , F, Cl, Br, I, CH_3 ; R_3 выбирают из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкилов, аллила, $CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2CH_2CH_2F$, $CH_2CH_2CHF_2$, CH_2CH_2F , CH_2CHF_2 , CH_2CF_3 , 3,3,3-трифторпропила, 4,4,4-трифторбутила;

CH_2CH_2OH , $CH_2CH_2CH_2OH$,
 $CH_2CH(OH)CH_3$, $CH_2CH_2COCH_3$,



R_4 выбирают из группы, состоящей из C_1 - C_3 алкилов, CF_3 , CHF_2 , CH_2F ; при условии, что когда R_1 представляет собой CN, OCF_3 , CF_3 , F

или Cl; X не является CH, R_2 не является F, Cl, Br, CH_3 , и R_3 не является C_1 - C_3 алкилом или аллилом; при условии, что когда R_1 представляет собой CF_3 или CN, X не является CH, R_2 не является F, Cl, Br, CH_3 , и R_3 не является C_1 - C_2 алкилом; при условии, что когда X представляет собой N: R_1 не является Cl, когда R_2 представляет собой CH_3 , и R_3 представляет собой CH_2CH_2OH ; R_1 не является Cl, когда R_2 представляет собой Cl, и

R_3 представляет собой CH_3 ; R_1 не является F, когда R_2 представляет собой CN, и R_3 представляет собой CH_3 ; R_1 не является Cl, когда R_2 представляет собой Cl, и R_3 представляет собой $CH_2CH_2CH_2OH$; R_1 не является Cl, когда R_2 представляет собой Cl, и

R_3 представляет собой CH_2CH_2OH ; и при условии, что когда R_1 представляет собой SO_2R_4 , SO_2NH_2 , SO_2NHCH_3 или $SO_2N(CH_3)_2$; R_2 не является OH, и к его фармацевтически приемлемым солям. Изобретение также относится к промежуточным соединениям, к фармацевтической композиции, а также к способу лечения нарушений центральной нервной системы. Технический результат - получение новых биологически активных соединений, обладающих активностью в качестве модуляторов допаминовой нейротрансмиссии. 5 н. и 38 з.п. ф-лы, 7 табл., 2 ил.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.
C07D 211/18 (2006.01)
C07D 211/22 (2006.01)
C07D 211/52 (2006.01)
C07D 295/14 (2006.01)
C07D 295/06 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2006147243/04, 08.06.2005**

(24) Effective date for property rights:
08.06.2005

(30) Priority:
08.06.2004 SE 0401464-3
08.06.2004 US 60/577,953
20.12.2004 SE 0403142-3
20.12.2004 US 60/637,530

(43) Application published: **27.07.2008**

(45) Date of publication: **10.09.2009 Bull. 25**

(85) Commencement of national phase: **09.01.2007**

(86) PCT application:
EP 2005/006147 (08.06.2005)

(87) PCT publication:
WO 2005/121087 (22.12.2005)

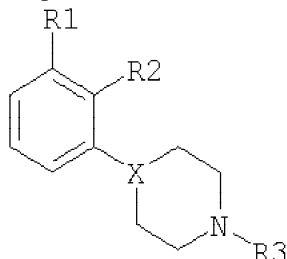
Mail address:
129090, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. E.E.Nazinoj

(72) Inventor(s):
SONESSON Klas (SE),
SVANSON Lars (SE),
UOTERS Nikolas (SE)

(73) Proprietor(s):
EhnEhsEhjBi, FILIAL AF NEUROSERCh
SVIDEN AB, SVERIJE (DK)

(54) **NEW DISUBSTITUTED PHENYL PIPERIDINES/PIPERAZINES AS MODULATORS OF DOPAMINE NEUROTRANSMISSION**

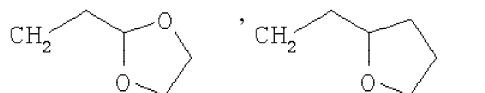
(57) Abstract:
FIELD: chemistry.
SUBSTANCE: present invention refers to the new compounds of formula 1:



(1)

whereat : X is N or CH; R₁ is selected from the group consisting of OSO₂CH₃, SOR₄, SO₂R₄,

SO₂NH₂, SO₂NHCH₃, SO₂N(CH₃)₂, COR₄, CN, OCF₃, CF₃, F, Cl, Br, I, CH(OH)CF₃, CH₂SO₂CF₃, CH₂SO₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂COCH₃, CH₂COCF₃; R₂ is selected from the group consisting of CN, CF₃, OH, OR₄, F, Cl, Br, I, CH₃; R₃ is selected from the group consisting of C₁-C₄ alkyls, allyl, CH₂CH₂OCH₃, CH₂CH₂CH₂F, CH₂CH₂CHF₂, CH₂CH₂F, CH₂CHF₂, CH₂CF₃, 3,3,3-trifluoropropyl, 4,4,4-trifluorobutyl; CH₂CH₂OH, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH(OH)CH₃, CH₂CH₂COCH₃,



R_4 is selected from the group consisting of C_1 - C_3 alkyls, CF_3 , CHF_2 , CH_2F ; provided that when R_1 is CN, OCF_3 , CF_3 , F or Cl X is not CH, R_2 is not F, Cl, Br, CH_3 , and R_3 is not C_1 - C_3 alkyl or allyl; provided that when R_1 is CF_3 or CN, X is not CH, R_2 is not F, Cl, Br, CH_3 , and R_3 is not C_1 - C_2 alkyl; provided that when X is N: R_1 is not Cl, when R_2 is CH_3 , and R_3 is CH_2CH_2OH ; R_1 is not Cl, when R_2 is Cl, and R_3 is CH_3 ; R_1 is not F, when R_2 is CN, and R_3 is CH_3 ; R_1 is not Cl, when R_2 is Cl, and R_3 is $CH_2CH_2CH_2OH$; R_1 is not Cl,

when R_2 is Cl, and R_3 is CH_2CH_2OH ; and provided that when R_1 is SO_2R_4 , SO_2NH_2 , SO_2NHCH_3 or $SO_2N(CH_3)_2$ R_2 is not OH. The present invention refers also to the pharmaceutically acceptable salts of the said compounds, to the intermediate compounds, to their pharmaceutical composition as well as to the method of central nervous system abnormalities treatment.

EFFECT: obtaining of the new bioactive compounds active as modulators of dopamine neurotransmission.

43 cl, 79 ex, 7 tbl

R U 2 3 6 6 6 5 4 C 2

R U 2 3 6 6 6 5 4 C 2

Изобретение относится к новым модуляторам допаминовой нейротрансмиссии и, более конкретно, к новым 4-(орто, мета-дизамещенный фенил)-1-алкилпиперидинам и пиперазинам и их применению.

5 Допамин представляет собой нейротрансмиттер мозга. С момента его открытия, сделанного в 1950 гг., функция допамина в мозге интенсивно исследовалась. К
настоящему моменту хорошо обосновано, что допамин является необходимым для
нескольких аспектов функции мозга, включая двигательные, познавательные,
10 сенсорные, эмоциональные функции и функции самоуправления (например, регулирование аппетита, температуры тела, сна). Таким образом, модулирование допаминаргической функции может оказаться благоприятным для лечения широкого
ряда нарушений, поражающих функции мозга. Действительно, лекарственные
средства, которые воздействуют непосредственно или косвенно на центральные
15 допаминовые рецепторы, обычно применяются при лечении неврологических и психиатрических нарушений, например, болезни Паркинсона и шизофрении. Однако доступные в настоящее время допаминаргические фармацевтические препараты могут
обладать серьезными побочными действиями. Например, известно, что антагонисты
допамина индуцируют как двигательные (экстрапирамидальные побочные действия;
20 EPS), так и психические побочные действия (например, ангедония, дисфория и ухудшение сознания) и известно, что допаминаргические агонисты индуцируют дискинезии и психозы (Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed./McGraw-Hill, USA. Chapter 18, p 407 - 416, Chapter 22, p 509-512, p 515-516).
25 Подход, принятый многими исследователями для улучшения эффективности и снижения побочных действий допаминаргических фармацевтических препаратов, заключается в разработке новых лигандов рецепторов допамина с селективностью к определенным подтипам рецепторов допамина или с региональной селективностью. Еще одним классом соединений, действующих через допаминовые системы мозга,
30 являются допаминаргические стабилизаторы, которые, как было показано, полезны для лечения как неврологических, так и психиатрических нарушений (A. Ekesbo, PhD Thesis, Uppsala University, Sweden: Functional consequences of dopaminergic degeneration; clinical and experimental studies using a novel stabilizer of dopaminergic systems: Ekesbo et al., (-)-OSU6162 inhibits levodopa-induced dyskinesias in a monkey model of Parkinson's
35 disease, Neuroreport, 8,2567, 1997; Tedroff et al. Long- lasting improvement in motor function following (-)-OSU6162 in a patient with Huntington's disease. Neurology, 22; 53:1605-6, 1999; Gefvert O, et al., (-)-OSU6162 induces a rapid onset of antipsychotic effect after a single dose. A double-blind placebo-controlled pilot study. Scandinavian Society for
40 Psychopharmacology, 41st Annual Meeting, Copenhagen Denmark Nordic Journal of Psychiatry 54/2 93-94, April 2000; Carlsson et al., Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 41, 237, 2001; Carlsson et al. Current Medicinal Chemistry, 11,267,2004).

Другое допаминаргическое соединение, которое упоминалось как системный стабилизатор допамина-серотонина, а также как частичный агонист рецептора DA D2,
45 представляет собой недавно выпущенное на рынок антипсихотическое соединение арипипразол (Burris et al., Pharm. Exp. Ther, vol. 302, 381, 2002). Кроме того, соединения, упоминаемые как допаминаргические стабилизаторы, были описаны в W001/46145, W001/46146, Pettersson et al. The development of ACR16, A new class of
50 dopaminergic stabilizers. Society for Neuroscience 32nd Annual Meeting, Abstract 2002, Vol. 28 part 1 1028, Orlando USA 2002, и Nyberg et al., Efficacy and tolerability of the new dopamine stabiliser ACR16 a randomised placebo-controlled add-on study in patients with schizophrenia 12th BIENNIAL WINTER WORKSHOP ON SCHIZOPHRENIA, 7-13 February

2004, Davos, Switzerland.

Типичное фармакологическое действие, которое характерно для допаминергических стабилизаторов, как описано в W001/46145, W001/46146 и Pettersson et al., 2002, кратко можно суммировать следующим образом: 1) 5 повышенный оборот допамина в концевых областях восходящего допаминергического проецирования в мозгу млекопитающих; 2) отсутствие или наличие только слабого поведенческого действия на обработанных иным образом крыс и 3) ингибирование поведенческого действия, индуцированного психостимулами или соединениями-психомиметиками у крыс. В настоящем изобретении эти факты 10 упоминаются как профиль допаминергического стабилизатора.

Данное изобретение относится к области лечения млекопитающих, страдающих от нарушений ЦНС, на симптомы которых можно воздействовать допаминергическими функциями, где лечение включает введение указанному млекопитающему количества 15 соединения нового типа, обладающего профилем допаминергического стабилизатора.

Соединения, принадлежащие к классу замещенных 4-фенил-N-алкилпиперидинов, были описаны ранее. Среди данных соединений некоторые являются неактивными в ЦНС, некоторые проявляют серотонергические или смешанные 20 серотонергические/допаминергические фармакологические профили, тогда как некоторые представляют собой полные или частичные агонисты или антагонисты допаминового рецептора с высокой аффинностью в отношении рецепторов допамина.

В публикациях Costall et al. *European J. Pharm.* 31, 94, (1975) и Mewshaw et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8,295, (1998) сообщается о соединениях, которые представляют собой 25 замещенные 4-фенилпиперазины, большинство из которых является 2-, 3- или 4-ОН фенилзамещенными и проявляет свойства агониста DA авторецептора. Fuller R. W. et al., *J. Pharmacol. Exp. Therapeut.* 218, 636, (1981) описали замещенные пиперазины (например, 1-(мета-трифтор-метилфенил)пиперазин), которые, как сообщают, 30 действуют в качестве агонистов серотонина и ингибируют повторное поглощение серотонина. Сравнительное действие на концентрацию 5-гидроксиндолуксусной кислоты в мозгу крысы под действием 1-(п-хлорфенол)пиперазина описано Fuller R. W. et al., *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 29, 201, (1980). Fuller R. W. et al., *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 17,551, (1977) описывают сравнительное действие 35 1-(п-хлорфенол)пиперазина на концентрацию 3,4-дигидроксифенилуксусной кислоты в мозгу крысы.

Boissier J. et al., *Chem Abstr.* 61: 10691c, описали дизамещенные пиперазины. Сообщается, что соединения представляют собой адренолитики, антигипертензивные 40 средства, усилители барбитуратов и депрессанты центральной нервной системы.

Были опубликованы данные о ряде различных образом замещенных пиперазинов в качестве лигандов рецепторов 5-HT_{1A}, например Glennon R. A. et al., *J. Med. Chem.*, 31,1968, (1988), Mokrosz, J. et al., *Arch. Pharm. (Weinheim)* 328,143-148 (1995), и van Steen 45 B. J., *J. Med. Chem.*, 36, 2751, (1993), Dukat M. -L., *J. Med. Chem.*, 39,4017, (1996).

В патенте Великобритании GB2027703 описаны замещенные фенилпиперазины в качестве анальгетиков и психотропных агентов. В патенте Великобритании GB1560271 описаны пара-замещенные мета-трифторметилфенилпиперазины и их 50 терапевтическое применение для нарушений ЦНС и сердечно-сосудистых нарушений. В патенте США US4202898 описаны замещенные фенилпиперазины для лечения тревожных состояний и депрессии. В патенте США US3326916 описаны различные N-алкилзамещенные 4-(3-трифторметил-фенил)пиперазины для лечения тревожных состояний и родственных психиатрических состояний. В патенте W09811068 описаны

замещенные пиперазины в качестве селективного лиганда допамина D4 для применения при лечении тревожных состояний, депрессии, шизофрении, навязчивых идей, болезни Паркинсона, поздней дискинезии, тошноты и нарушений желудочно-кишечного тракта.

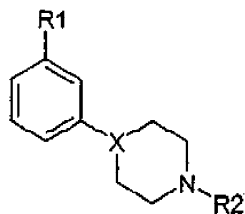
Известен ряд производных 4-фенилпиперидина. В EP0369887 описаны замещенные 4-(мета-трифторметилфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридины для лечения тревожных состояний. В WO00/03713 описан способ лечения шизофрении и других дисфункций допаминовой системы с использованием замещенных 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридинов.

Glennon et al. (патент США 6057371) заявил способ лечения нарушения ЦНС, связанного с сигма-рецептором, включающий введение ариламинов, включая арилпиперидины, которые являются или незамещенными, или монозамещенными в арильном кольце. Соединения проявляют высокую аффинность связывания в отношении сигма-рецептора. В WO 91/095954 указано, что термин «высокая аффинность» предназначен для обозначения соединения, которое проявляет IC50 менее 100 нМ в анализе против 3H-DTG, описанном в публикации Weber et al. Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 83: 8784-8788). В частности, в WO 91/095954 описаны композиции, относящиеся к «открытию того факта, что некоторые фенилалкил-амины, аминотетралин, пиперазин, пиперидин и родственные производные проявляют высокое связывание с сигма-рецептором и неожиданно низкое связывание для рецепторов PCP и DA» (см. стр.11, строки 33-36).

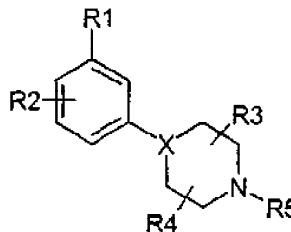
Как в патенте WO 91/095954, так и в WO 93/00313 требуется, чтобы соединения обладали высокой аффинностью связывания в отношении сигма-рецептора, и не раскрыто, что соединения являются фармакологически активными в отсутствие аффинности в отношении сигма-рецептора. Кроме того, клинические исследования, в которых изучались свойства лигандов сигма-рецептора у пациентов с шизофренией, не привели к подтверждению ни антипсихотической активности, ни активности при любых других нарушениях ЦНС. Два из большинства интенсивно исследованных селективных антагонистов сигма-рецептора BW234U (Римказол (Rimcazole)) и ВМУ14802, оказались неудачными в клинических исследованиях на пациентах с шизофренией (Borison et al., 1991, Psychopharmacol Bull 27 (2): 103-106; Gewirtz et al., 1994, Neuropsychopharmacology 10:37-40).

В патенте США US4415736 описаны 4-(2,3-диметокси-фенил)-1-метил-4-пиперидинол (колонка 9, строки 18-19) в качестве синтетического интермедиата.

Кроме того, известно, что соединения формулы II (W001/46145) и III (W001/46146) обладают свойствами допаминергического стабилизатора.



Формула II



Формула III

В формуле II;

X представляет собой, помимо прочего, СН, R₁ выбирают из группы, состоящей

из OSO_2CF_3 , OSO_2CH_3 , SOR_3 , SO_2R_3 , COR_3 , CN , NO_2 , CONHR_3 , CF_3 (при условии, что X представляет собой CH или C), F, Cl, Br, I (где R_3 является таким, как определено далее);

5 R_2 выбирают из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила, аллила, CH_2SCH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, CH_2CF_3 , 3,3,3-трифторпропила, 4,4,4-трифторбутила или $-(\text{CH}_2)\text{-R}_4$ (где R_4 является таким, как определено далее);

R_3 выбирают из группы, состоящей из C_1 - C_3 алкила, CF_3 или $\text{N}(\text{R}_2)_2$;

10 R_4 выбирают из группы, состоящей из C_3 - C_6 циклоалкила, 2-тетрагидрофурана, 3-тетрагидрофурана.

В формуле III X представляет собой, помимо прочего, CH, R_1 выбирают из группы, состоящей из OSO_2CF_3 , OSO_2CH_3 , SOR_7 , SO_2R_7 , COR_7 , CN , NO_2 , CONHR_3 , CF_3 , F, Cl, 15 Br, I (где R_3 является таким, как определено далее), 3-тиофена, 2-тиофена, 3-фурана, 2-фурана;

R_2 выбирают из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , CH_3 , OCH_3 , OH, NH_2 ;

R_3 и R_4 независимо представляют собой H или C_1 - C_4 алкил;

20 R_5 выбирают из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила, аллила, CH_2SCH_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, CH_2CF_3 , 3,3,3-трифторпропила, 4,4,4-трифторбутила или $-(\text{CH}_2)\text{-R}_6$;

25 R_6 выбирают из группы, состоящей из C_3 - C_6 циклоалкила, 2-тетрагидрофурана, 3-тетрагидрофурана;

R_7 выбирают из группы, состоящей из C_1 - C_3 алкила, CF_3 или $\text{N}(\text{R}_4)_2$.

Однако, в патенте W001/46145 (формула II) описано только монозамещение арильного кольца и не проиллюстрировано орто-замещение. В патенте W001/46146 не 30 описано 2,3-дизамещение арильного кольца, и можно видеть, что альтернативная модель замещения (например, 3,4-дизамещение, где в 4-положении находится атом галогена) является не столь эффективной как 2,3-дизамещение, раскрытое в настоящем изобретении.

35 Краткое изложение сущности изобретения

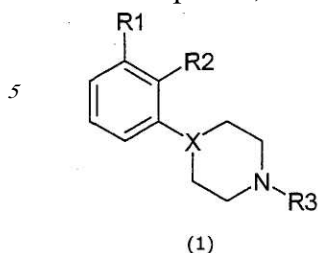
Задача настоящего изобретения заключается в разработке новых фармацевтически активных соединений, особенно полезных для лечения нарушений центральной нервной системы, обладающих повышенной эффективностью в качестве допаминергических стабилизаторов.

40 Было установлено, что вещества согласно настоящему изобретению в тестах на крысах действуют предпочтительно на допаминергические системы мозга. Они оказывают действие на биохимические индексы мозга с характеристическими особенностями антагонистов допамина. Однако вещества согласно изобретению не показали или показали только ограниченные ингибирующие действия на спонтанное 45 перемещение в широком диапазоне дозировки. Кроме того, вещества согласно изобретению могут индуцировать легкую поведенческую активацию, в частности, когда базовая линия локомоторной активности является низкой. Однако вещества по настоящему изобретению ингибируют поведенческую активацию, индуцированную 50 психостимулянтами и психомиметиками.

Настоящее изобретение относится к новым 4-(орто, мета-дизамещенный фенил)-1-алкилпиперидинам и пиперазинам в виде свободных оснований или фармацевтически приемлемых солей, фармацевтическим композициям, содержащим

указанные соединения, и применению указанных соединений в терапии.

Конкретно, изобретение относится к соединению формулы 1:



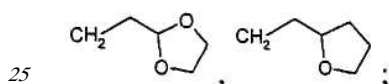
10 где

X представляет собой N или CH;

15 R_1 выбирают из группы, состоящей из OSO_2CF_3 , OSO_2CH_3 , $NHSO_2CH_3$, $NHSO_2CF_3$, SOR_4 , SO_2R_4 , SO_2NH_2 , SO_2NHCH_3 , $SO_2N(CH_3)_2$, COR_4 , CN, OCF_3 , SCF_3 , $OCHF_2$, $SCHF_2$, CF_3 , F, Cl, Br, I, NO_2 , SF_5 , SCN, OCN, $OCOCF_3$, $SCOCF_3$, $OCOCH_3$, $SCOCH_3$, $CH(OH)CF_3$, $CH(OH)CH_3$, CH_2NO_2 , CH_2CN , $CH_2SO_2CF_3$, $CH_2SO_2CH_3$, CH_2CF_3 , CH_2COCH_3 , CH_2COCF_3 ;

R_2 выбирают из группы, состоящей из CN, CF_3 , OH, NH_2 , OR_4 , F, Cl, Br, I, CH_3 ;

20 R_3 выбирают из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкилов, аллила, $CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2CH_2CH_2F$, $CH_2CH_2CHF_2$, CH_2CH_2F , CH_2CHF_2 , CH_2CF_3 , 3,3,3-трифторпропила, 4,4,4-трифторбутила; CH_2CH_2OH , $CH_2CH_2CH_2OH$, $CH_2CH(OH)CH_3$, $CH_2CH_2COCH_3$,



R_4 выбирают из группы, состоящей из C_1 - C_3 алкилов, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CN;

30 при условии, что когда R_1 представляет собой CN, OCF_3 , $OCHF_2$, SCF_3 , $SCHF_2$, CF_3 , F или Cl; X не является CH, R_2 не является F, Cl, Br, CH_3 , и R_3 не является C_1 - C_3 алкилом или аллилом;

при условии, что когда R_1 представляет собой CF_3 или CN, X не является CH, R_2 не является F, Cl, Br, CH_3 , и R_3 не является C_1 - C_2 алкилом;

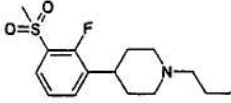
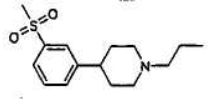
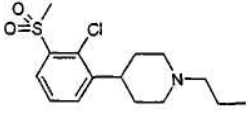
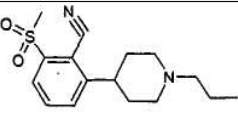
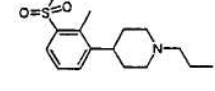
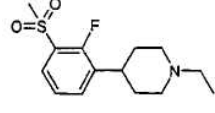
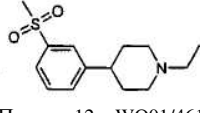
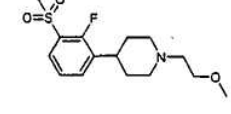
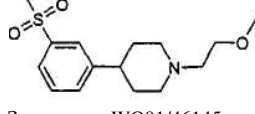
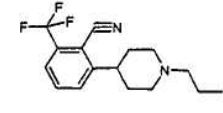
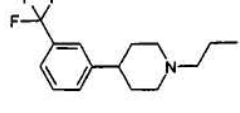
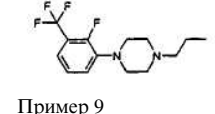
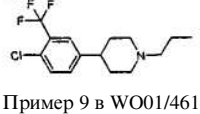
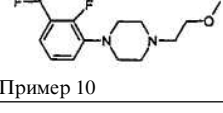
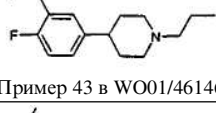
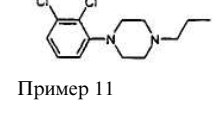
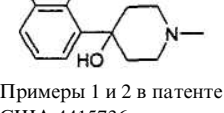
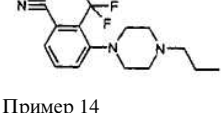
35 и при условии, что когда R_1 представляет собой SO_2R_4 , SO_2NH_2 , SO_2NHCH_3 или $SO_2N(CH_3)_2$; R_2 не является OH

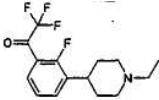
и его фармацевтически приемлемым солям.

40 В данной группе соединений R_1 предпочтительно выбирают из группы, состоящей из OSO_2CF_3 , OSO_2CH_3 , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , $COCH_3$, $COCF_3$, CN, и CF_3 .

45 Как использовано в данном описании, термин C_1 - C_4 алкил относится к алкильной группе, содержащей 1-4 атома углерода, в любой изомерной форме. Различные углеродные фрагменты определены следующим образом: алкил относится к алифатическому углеводородному радикалу и включает разветвленные и неразветвленные формы, такие как метил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, изо-бутил, втор-бутил и трет-бутил. Алкил предпочтительно представляет собой этил или пропил. Термин "аллил" относится к группе $-CH_2-CH=CH_2$.

50 Присоединение двух заместителей в арильное кольцо таких соединений - одного в 2-положение, а другого в 3-положение - увеличивает их способность модулировать нейротрансмиссию допамина. Беспрецедентное увеличение эффективности данных 2,3-дизамещенных соединений по сравнению с моно-замещенными или 3,4-дизамещенными соединениями проиллюстрировано в таблицах 1 и 4.

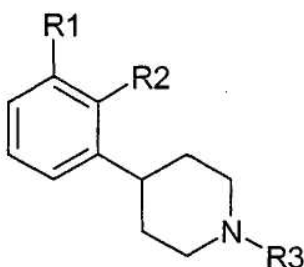
Таблица 1 Оцененные величины ED ₅₀ повышения DOPAC (3,4-дигидроксибензилуксусная кислота) в стриатуме крысы после системного введения тестируемого соединения. Способы и статистические расчеты см. в прилагаемых испытаниях.				
	Примеры	ED ₅₀ DOPAC* мкмоль/кг	Сравнительные примеры	ED ₅₀ DOPAC* мкмоль/кг
5	 Пример 1	28 (25-32)	 Пример 6 в WO01/46145	82 (71-102)
10	 Пример 3	9,9 (8,6-14)		
15	 Пример 15	28 (25-35)		
20	 Пример 4	58 (41-72)		
25	 Пример 2	68 (48-86)	 Пример 12 в WO01/46145	154 (121-198)
30	 Пример 17	84 (54-124)	 Заявлено в WO01/46145	208 (135-359)
35	 Пример 7	9,7 (7,5-12)	 Заявлено в WO01/46145	84 (47-110)
40	 Пример 9	1,9 (1,5-2,3)	 Пример 9 в WO01/46146	40** (36-47)
40	 Пример 10	6,2 (5,2-7,8)	 Пример 43 в WO01/46146	35** (27-44)
45	 Пример 11	3,5 (2,2-5,5)	 Примеры 1 и 2 в патенте США 4415736	n.d.***
50	 Пример 14	2,4 (1,9-2,8)		

	12 (9,5-14)		
<p>5 * в оценках ED₅₀ максимальный эффект был ограничен 350 - 400% от контроля. ** в оценках ED₅₀ максимальный эффект был установлен как 200% от контроля. *** n.d. Не определяли; Величину ED₅₀ было невозможно рассчитать, поскольку для соединения не достигались достаточно высокие уровни ДОРАС после введения 100 мкмоль/кг.</p>			

Одна из задач настоящего изобретения заключается в разработке новых соединений для терапевтического применения и более конкретно соединений для модулирования допаминергической системы в мозгу млекопитающих, включая мозг человека.

Другая задача настоящего изобретения заключается в создании соединений, обладающих терапевтическим действием при пероральном введении.

В первом варианте осуществления настоящее изобретение относится к 4-(орто, мета-дизамещенный фенил)-1-алкилпиперидинам (т.е. соединениям формулы 1, в которой X= CH):



и их фармацевтически приемлемым солям, где R₁, R₂, R₃ и R₄ являются такими, как определено выше.

В данной группе соединений R¹ предпочтительно выбирают из группы, состоящей из OSO₂CF₃, OSO₂CH₃, SO₂CH₃, SO₂CF₃, COCH₃, COCF₃, CN, и CF₃. Более

предпочтительно R¹ выбирают из группы, состоящей из OSO₂CH₃, SO₂CH₃ и SO₂CF₃.

В одном варианте осуществления R² выбирают из группы, состоящей из F (при условии, что R¹ не представляет собой CN или CF₃), Cl (при условии, что R¹ не представляет собой CN или CF₃) и OH (при условии, что R¹ не представляет собой SO₂CH₃ или SO₂CF₃). В другом варианте осуществления R³ выбирают из группы, состоящей из н-пропила и этила. Особенно предпочтительными соединениями по изобретению являются те, в которых R² представляет собой F, и R³ выбирают из группы, состоящей из н-пропила и этила. Другими предпочтительными соединениями являются те, в которых R¹ представляет собой SO₂CH₃, R² представляет собой F, и R³ выбирают из группы, состоящей из н-пропила и этила.

Предпочтительные структуры представляют собой:

4-[3-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1-пропилпиперидин

1-этил-4-(3-фтор-2-(трифторметил)фенил)пиперидин

4-[3-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1-(2-метоксиэтил)пиперидин

1-аллил-4-[3-фтор-2-(трифторметил)фенил]пиперидин

2-фтор-6-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенол

2-(1-этилпиперидин-4-ил)-6-фторфенол

2-фтор-6-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]фенол

2-(1-аллилпиперидин-4-ил)-6-фторфенол

2-фтор-6-(1-пропилпиперидин-4-ил)анилин

2-(1-этилпиперидин-4-ил)-6-фторанилин
 2-фтор-6-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]анилин
 2-(1-аллилпиперидин-4-ил)-6-фторанилин
 2-фтор-6-(1-пропилпиперидин-4-ил)бензонитрил
 5 2-(1-этилпиперидин-4-ил)-6-фторбензонитрил
 2-(1-аллилпиперидин-4-ил)-6-фторбензонитрил
 4-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]-1-пропилпиперидин
 1-аллил-4-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]пиперидин
 10 4-[2-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1-пропилпиперидин
 1-аллил-4-[2-фтор-3-(трифторметил)фенил]пиперидин
 2-(1-пропилпиперидин-4-ил)-6-(трифторметил)фенол
 2-(1-этилпиперидин-4-ил)-6-(трифторметил)фенол
 15 2-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]-6-(трифторметил)фенол
 2-(1-аллилпиперидин-4-ил)-6-(трифторметил)фенол
 2-(1-пропилпиперидин-4-ил)-6-(трифторметил)анилин
 2-(1-этилпиперидин-4-ил)-6-(трифторметил)анилин
 2-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]-6-(трифторметил)анилин
 20 2-(1-аллилпиперидин-4-ил)-6-(трифторметил)анилин
 2-(1-пропилпиперидин-4-ил)-6-(трифторметил)бензонитрил
 2-(1-этилпиперидин-4-ил)-6-(трифторметил)бензонитрил
 2-(1-аллилпиперидин-4-ил)-6-(трифторметил)бензонитрил
 4-[2-хлор-3-(трифторметил)фенил]-1-пропилпиперидин
 25 1-аллил-4-[2-хлор-3-(трифторметил)фенил]пиперидин
 1-[2-метил-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенил]этанон
 1-[3-(1-этилпиперидин-4-ил)-2-метилфенил]этанон
 1-{3-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]-2-метилфенил}этанон
 30 1-[3-(1-аллилпиперидин-4-ил)-2-метилфенил]этанон
 1-[2-фтор-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенил]этанон
 1-[3-(1-этилпиперидин-4-ил)-2-фторфенил]этанон
 1-{2-фтор-3-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]фенил}этанон
 1-[3-(1-аллилпиперидин-4-ил)-2-фторфенил]этанон
 35 2-ацетил-6-(1-пропилпиперидин-4-ил)бензонитрил
 2-ацетил-6-(1-этилпиперидин-4-ил)бензонитрил
 2-ацетил-6-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]бензонитрил
 2-ацетил-6-(1-аллилпиперидин-4-ил)бензонитрил
 40 1-[2-хлор-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенил]этанон
 1-[2-хлор-3-(1-этилпиперидин-4-ил)фенил]этанон
 1-{2-хлор-3-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]фенил}этанон
 1-[3-(1-аллилпиперидин-4-ил)-2-хлорфенил]этанон
 2-метил-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенилметансульфонат
 45 3-(1-этилпиперидин-4-ил)-2-метилфенилметансульфонат
 3-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]-2-метилфенилметансульфонат
 3-(1-аллилпиперидин-4-ил)-2-метилфенилметансульфонат
 2-фтор-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенилметансульфонат
 3-(1-этилпиперидин-4-ил)-2-фторфенилметансульфонат
 50 2-фтор-3-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]фенилметансульфонат
 3-(1-аллилпиперидин-4-ил)-2-фторфенилметансульфонат
 2-циано-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенилметансульфонат

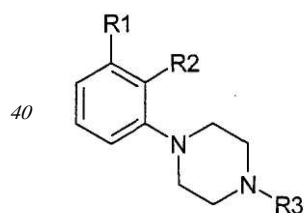
2-циано-3-(1-этилпиперидин-4-ил)фенилметансульфонат
 2-циано-3-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]фенилметансульфонат
 3-(1-аллилпиперидин-4-ил)-2-цианофенилметансульфонат
 2-хлор-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенилметансульфонат
 5 2-хлор-3-(1-этилпиперидин-4-ил)фенилметансульфонат
 2-хлор-3-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]фенилметансульфонат
 3-(1-аллилпиперидин-4-ил)-2-хлорфенилметансульфонат
 4-[2-метил-3-(метилсульфонил)фенил]-1-пропилпиперидин
 10 1-этил-4-[2-метил-3-(метилсульфонил)фенил]пиперидин
 1-(2-метоксиэтил)-4-[2-метил-3-(метилсульфонил)фенил]пиперидин
 1-аллил-4-[2-метил-3-(метилсульфонил)фенил]пиперидин
 4-[2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил]-1-пропилпиперидин
 1-этил-4-[2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил]пиперидин
 15 4-[2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил]-1-(2-метоксиэтил)пиперидин
 1-аллил-4-[2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил]пиперидин
 2-(метилсульфонил)-6-(1-пропилпиперидин-4-ил)бензонитрил
 2-(1-этилпиперидин-4-ил)-6-(метилсульфонил)бензонитрил
 20 2-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]-6-(метилсульфонил)бензонитрил
 2-(1-аллилпиперидин-4-ил)-6-(метилсульфонил)бензонитрил
 4-[2-хлор-3-(метилсульфонил)фенил]-1-пропилпиперидин
 4-[2-хлор-3-(метилсульфонил)фенил]-1-этилпиперидин
 4-[2-хлор-3-(метилсульфонил)фенил]-1-(2-метоксиэтил)пиперидин
 25 1-аллил-4-[2-хлор-3-(метилсульфонил)фенил]пиперидин
 4-(2-метил)-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}-1-пропилпипердин
 1-этил-4-{2-метил-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил} пиперидин
 1-(2-метоксиэтил)-4-(2-метил-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил) пиперидин
 30 1-аллил-4-{2-метил-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил} пиперидин
 4-{2-фтор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}-1-пропилпиперидин
 1-этил-4-{2-фтор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил} пиперидин
 4-{(2-фтор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил)-1-(2-метоксиэтил)пиперидин
 1-аллил-4-{2-фтор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил} пиперидин
 35 2-(1-пропилпиперидин-4-ил)-6-[(трифторметил)сульфонил]бензонитрил
 2-(1-этилпиперидин-4-ил)-6-[(трифторметил)сульфонил]бензонитрил
 2-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]-6-[(трифторметил)сульфонил]бензонитрил
 2-(1-аллилпиперидин-4-ил)-6-[(трифторметил)сульфонил]бензонитрил
 40 4-{2-хлор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}-1-пропилпиперидин
 4-{2-хлор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}-1-этилпиперидин
 4-{2-хлор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}-1-(2-метоксиэтил)пиперидин
 1-аллил-4-{2-хлор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил} пиперидин
 2-метил-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенилтрифторметансульфонат
 45 3-(1-этилпиперидин-4-ил)-2-метилфенилтрифторметансульфонат
 3-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]-2-метилфенилтрифторметансульфонат
 3-(1-аллилпиперидин-4-ил)-2-метилфенилтрифторметансульфонат
 2-фтор-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенилтрифторметансульфонат
 3-(1-этилпиперидин-4-ил)-2-фторфенилтрифторметансульфонат
 50 2-фтор-3-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]фенилтрифторметансульфонат
 3-(1-аллилпиперидин-4-ил)-2-фторфенилтрифторметансульфонат
 2-циано-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенилтрифторметансульфонат

2-циано-3-(1-этилпиперидин-4-ил)фенилтрифторметансульфонат
 2-циано-3-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]фенилтрифторметансульфонат
 3-(1-аллилпиперидин-4-ил)-2-цианофенилтрифторметансульфонат
 2-хлор-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенилтрифторметансульфонат
 5 2-хлор-3-(1-этилпиперидин-4-ил)фенилтрифторметансульфонат
 2-хлор-3-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]фенилтрифторметансульфонат
 3-(1-аллилпиперидин-4-ил)-2-хлорфенилтрифторметансульфонат
 4-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-1-пропилпиперидин
 10 4-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-1-этилпиперидин
 4-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-1-(2-метоксиэтил)пиперидин
 1-аллил-4-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]пиперидин
 2-хлор-6-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенол
 2-хлор-6-(1-этилпиперидин-4-ил)фенол
 15 2-хлор-6-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]фенол
 2-(1-аллилпиперидин-4-ил)-6-хлорфенол
 2-хлор-6-(1-пропилпиперидин-4-ил)анилин
 2-хлор-6-(1-этилпиперидин-4-ил)анилин
 20 2-хлор-6-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]анилин
 2-(1-аллилпиперидин-4-ил)-6-хлоранилин
 2-хлор-6-(1-пропилпиперидин-4-ил)бензонитрил
 2-хлор-6-(1-этилпиперидин-4-ил)бензонитрил
 2-(1-аллилпиперидин-4-ил)-6-хлорбензонитрил
 25 2-(дифторметокси)-6-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенол
 2-(дифторметокси)-6-(1-этилпиперидин-4-ил)фенол
 2-(дифторметокси)-6-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]фенол
 2-(1-аллилпиперидин-4-ил)-6-(дифторметокси)фенол
 30 2-(дифторметокси)-6-(1-пропилпиперидин-4-ил)анилин
 2-(дифторметокси)-6-(1-этилпиперидин-4-ил)анилин
 2-(дифторметокси)-6-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]анилин
 2-(1-аллилпиперидин-4-ил)-6-(дифторметокси)анилин
 2-(дифторметокси)-6-(1-пропилпиперидин-4-ил)бензонитрил
 35 2-(дифторметокси)-6-(1-этилпиперидин-4-ил)бензонитрил
 2-(1-аллилпиперидин-4-ил)-6-(дифторметокси)бензонитрил
 2-(1-пропилпиперидин-4-ил)-6-(трифторметокси)фенол
 2-(1-этилпиперидин-4-ил)-6-(трифторметокси)фенол
 40 2-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]-6-(трифторметокси)фенол
 2-(1-аллилпиперидин-4-ил)-6-(трифторметокси)фенол
 2-(1-пропилпиперидин-4-ил)-6-(трифторметокси)анилин
 2-(1-этилпиперидин-4-ил)-6-(трифторметокси)анилин
 2-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]-6-(трифторметокси)анилин
 45 2-(1-аллилпиперидин-4-ил)-6-(трифторметокси)анилин
 2-(1-пропилпиперидин-4-ил)-6-(трифторметокси)бензонитрил
 2-(1-этилпиперидин-4-ил)-6-(трифторметокси)бензонитрил
 2-(1-аллилпиперидин-4-ил)-6-(трифторметокси)бензонитрил
 50 2,2,2-трифтор-1-[2-метил-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенил]этанон
 1-[3-(1-этилпиперидин-4-ил)-2-метилфенил]-2,2,2-трифторэтанон
 2,2,2-трифтор-1-{3-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]-2-метилфенил}этанон
 1-[3-(1-аллилпиперидин-4-ил)-2-метилфенил]-2,2,2-трифторэтанон

- 2,2,2-трифтор-1-[2-фтор-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенил]этанон
 1-[3-(1-этилпиперидин-4-ил)-2-фторфенил]-2,2,2-трифторэтанон
 2,2,2-трифтор-1-{2-фтор-3-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]фенил}этанон
 1-[3-(1-аллилпиперидин-4-ил)-2-фторфенил]-2,2,2-трифторэтанон
 2-(1-пропилпиперидин-4-ил)-6-(трифторацетил)бензонитрил
 2-(1-этилпиперидин-4-ил)-6-(трифторацетил)бензонитрил
 2-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]-6-(трифторацетил)бензонитрил
 2-(1-аллилпиперидин-4-ил)-6-(трифторацетил)бензонитрил
 1-[2-хлор-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенил]-2,2,2-трифторэтанон
 1-[2-хлор-3-(1-этилпиперидин-4-ил)фенил]-2,2,2-трифторэтанон
 1-(2-хлор-3-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]фенил)-2,2,2-трифторэтанон
 1-[3-(1-аллилпиперидин-4-ил)-2-хлорфенил]-2,2,2-трифторэтанон
 2,2,2-трифтор-1-[2-метил-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенил]этанол
 1-[3-(1-этилпиперидин-4-ил)-2-метилфенил]-2,2,2-трифторэтанол
 2,2,2-трифтор-1-{3-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]-2-метилфенил}этанол
 1-[3-(1-аллилпиперидин-4-ил)-2-метилфенил]-2,2,2-трифторэтанол
 2,2,2-трифтор-1-[2-фтор-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенил]этанол
 1-[3-(1-этилпиперидин-4-ил)-2-фторфенил]-2,2,2-трифторэтанол
 2,2,2-трифтор-1-{2-фтор-3-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]фенил}этанол
 1-[3-(1-аллилпиперидин-4-ил)-2-фторфенил]-2,2,2-трифторэтанол
 2-(1-пропилпиперидин-4-ил)-6-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензонитрил
 2-(1-этилпиперидин-4-ил)-6-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензонитрил
 2-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]-6-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензонитрил
 2-(1-аллилпиперидин-4-ил)-6-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензонитрил
 1-[2-хлор-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенил]-2,2,2-трифторэтанол
 1-[2-хлор-3-(1-этилпиперидин-4-ил)фенил]-2,2,2-трифторэтанол
 1-{2-хлор-3-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]фенил}-2,2,2-трифторэтанол
 1-[3-(1-аллилпиперидин-4-ил)-2-хлорфенил]-2,2,2-трифторэтанол
 2-метил-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)бензонитрил
 3-(1-аллилпиперидин-4-ил)-2-метилбензонитрил
 2-фтор-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)бензонитрил
 3-(1-аллилпиперидин-4-ил)-2-фторбензонитрил
 2-гидрокси-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)бензонитрил
 3-(1-этилпиперидин-4-ил)-2-гидроксибензонитрил
 2-гидрокси-3-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]бензонитрил
 3-(1-аллилпиперидин-4-ил)-2-гидроксибензонитрил
 2-амино-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)бензонитрил
 2-амино-3-(1-этилпиперидин-4-ил)бензонитрил
 2-амино-3-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]бензонитрил
 3-(1-аллилпиперидин-4-ил)-2-аминобензонитрил
 3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фталонитрил
 3-(1-этилпиперидин-4-ил)фталонитрил
 3-(1-аллилпиперидин-4-ил)фталонитрил
 2-хлор-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)бензонитрил
 3-(1-аллилпиперидин-4-ил)-2-хлорбензонитрил.
 Наиболее предпочтительными структурами в данном классе являются:
 2-(1-этилпиперидин-4-ил)-6-(трифторметил)фенол
 1-[3-(1-этилпиперидин-4-ил)-2-фторфенил]этанон

1-[2-хлор-3-(1-этилпиперидин-4-ил)фенил]этанон
 3-(1-этилпиперидин-4-ил)-2-фторфенилметансульфонат
 2-хлор-3-(1-этилпиперидин-4-ил)фенилметансульфонат
 1-этил-4-[2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил]пиперидин
 4-[2-хлор-3-(метилсульфонил)фенил]-1-этилпиперидин
 1-этил-4-{2-фтор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил} пиперидин
 4-{2-хлор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}-1-этилпиперидин
 3-(1-этилпиперидин-4-ил)-2-фторфенилтрифторметансульфонат
 2-хлор-3-(1-этилпиперидин-4-ил)фенилтрифторметансульфонат
 1-[3-(1-этилпиперидин-4-ил)-2-фторфенил]-2,2,2-трифторэтанон
 1-[2-хлор-3-(1-этилпиперидин-4-ил)фенил]-2,2,2-трифторэтанон
 1-[3-(1-этилпиперидин-4-ил)-2-фторфенил]-2,2,2-трифторэтанол
 1-[2-хлор-3-(1-этилпиперидин-4-ил)фенил]-2,2,2-трифторэтанол
 3-(1-этилпиперидин-4-ил)-2-гидроксibenзонитрил
 2-(1-пропилпиперидин-4-ил)-6-(трифторметил)фенол
 1-[2-фтор-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенил]этанон
 1-[2-хлор-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенил]этанон
 2-фтор-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенилметансульфонат
 2-хлор-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенилметансульфонат
 4-[2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил]-1-пропилпиперидин
 4-[2-хлор-3-(метилсульфонил)фенил]-1-пропилпиперидин
 4-{2-фтор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}-1-пропилпиперидин
 4-{2-хлор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}-1-пропилпиперидин
 2-фтор-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенилтрифторметансульфонат
 2-хлор-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенилтрифторметансульфонат
 2,2,2-трифтор-1-[2-фтор-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенил]этанон
 1-[2-хлор-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенил]-2,2,2-трифторэтанон
 2,2,2-трифтор-1-[2-фтор-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенил]этанол
 1-[2-хлор-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенил]-2,2,2-трифторэтанол
 2-гидрокси-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)бензонитрил

Во втором варианте осуществления изобретение относится к 4-(орто,
 мета-дизамещенный фенил)-1-алкилпиперазинам, т.е. соединениям формулы 1, в
 которых X = N):



и их фармацевтически приемлемым солям, где R¹, R², R³ и R⁴ являются такими, как
 определено выше.

В данной группе соединений R¹ предпочтительно выбирают из группы, состоящей
 из OSO₂CF₃, OSO₂CH₃, SO₂CH₃, SO₂CF₃, COCH₃, COCF₃, CN, и CF₃. Более
 предпочтительно R¹ выбирают из группы, состоящей из OSO₂CH₃, SO₂CH₃ и SO₂CF₃.

В одном варианте осуществления R² выбирают из группы, состоящей из F, Cl и OH
 (при условии, что R¹ не представляет собой SO₂CH₃, SO₂CF₃). В другом варианте
 осуществления R³ выбирают из группы, состоящей из n-пропила и этила. Особенно

предпочтительными соединениями по изобретению являются те, в которых R^2 представляет собой F, и R^3 выбирают из группы, состоящей из н-пропила и этила. Дальнейшими предпочтительными соединениями являются те, в которых R^1 представляет собой CF_3 , R^2 представляет собой F, и R^3 выбирают из группы, состоящей из н-пропила и этила.

Предпочтительные структуры представляют собой:

- 1-(3-фтор-2-метилфенил)-4-пропилпиперазин
- 1-этил-4-(3-фтор-2-метилфенил)пиперазин
- 1-(3-фтор-2-метилфенил)-4-(2-метоксиэтил)пиперазин
- 1-аллил-4-(3-фтор-2-метилфенил)пиперазин
- 1-(2,3-дифторфенил)-4-пропилпиперазин
- 1-(2,3-дифторфенил)-4-этилпиперазин
- 1-(2,3-дифторфенил)-4-(2-метоксиэтил)пиперазин
- 1-аллил-4-(2,3-дифторфенил)пиперазин
- 1-[3-фтор-2-(трифторметил)фенил]-4-пропилпиперазин
- 1-этил-4-[3-фтор-2-(трифторметил)фенил]пиперазин
- 1-[3-фтор-2-(трифторметил)фенил]-4-(2-метоксиэтил)пиперазин
- 1-аллил-4-[3-фтор-2-(трифторметил)фенил]пиперазин
- 2-фтор-6-(4-пропилпиперазин-1-ил)фенол
- 2-(4-этилпиперазин-1-ил)-6-фторфенол
- 2-фтор-6-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]фенол
- 2-(4-аллилпиперазин-1-ил)-6-фторфенол
- 2-фтор-6-(4-пропилпиперазин-1-ил)анилин
- 2-(4-этилпиперазин-1-ил)-6-фторанилин
- 2-фтор-6-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]анилин
- 2-(4-аллилпиперазин-1-ил)-6-фторанилин
- 2-фтор-6-(4-пропилпиперазин-1-ил)бензонитрил
- 2-(4-этилпиперазин-1-ил)-6-фторбензонитрил
- 2-фтор-6-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]бензонитрил
- 2-(4-аллилпиперазин-1-ил)-6-фторбензонитрил
- 1-(2-хлор-3-фторфенил)-4-пропилпиперазин
- 1-(2-хлор-3-фторфенил)-4-этилпиперазин
- 1-(2-хлор-3-фторфенил)-4-(2-метоксиэтил)пиперазин
- 1-аллил-4-(2-хлор-3-фторфенил)пиперазин
- 1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]-4-пропилпиперазин
- 1-этил-4-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]пиперазин
- 1-(2-метоксиэтил)-4-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]пиперазин
- 1-аллил-4-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]пиперазин
- 1-[2-фтор-3-(трифторметил)фенил]-4-пропилпиперазин
- 1-этил-4-[2-фтор-3-(трифторметил)фенил]пиперазин
- 1-[2-фтор-3-(трифторметил)фенил]-4-(2-метоксиэтил)пиперазин
- 1-аллил-4-[2-фтор-3-(трифторметил)фенил]пиперазин
- 2-(4-пропилпиперазин-1-ил)-6-(трифторметил)фенол
- 2-(4-этилпиперазин-1-ил)-6-(трифторметил)фенол
- 2-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]-6-(трифторметил)фенол
- 2-(4-аллилпиперазин-1-ил)-6-(трифторметил)фенол
- 2-(4-пропилпиперазин-1-ил)-6-(трифторметил)анилин

- 2-(4-этилпиперазин-1-ил)-6-(трифторметил)анилин
 2-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]-6-(трифторметил)анилин
 2-(4-аллилпиперазин-1-ил)-6-(трифторметил)анилин
 2-(4-пропилпиперазин-1-ил)-6-(трифторметил)бензонитрил
 5 2-(4-этилпиперазин-1-ил)-6-(трифторметил)бензонитрил
 2-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]-6-(трифторметил)бензонитрил
 2-(4-аллилпиперазин-1-ил)-6-(трифторметил)бензонитрил
 1-[2-хлор-3-(трифторметил)фенил]-4-пропилпиперазин
 10 1-[2-хлор-3-(трифторметил)фенил]-4-этилпиперазин
 1-[2-хлор-3-(трифторметил)фенил]-4-(2-метоксиэтил)пиперазин
 1-аллил-4-[2-хлор-3-(трифторметил)фенил]пиперазин
 1-[2-метил-3-(4-пропилпиперазин-1-ил)фенил]этанон
 1-[3-(4-этилпиперазин-1-ил)-2-метилфенил]этанон
 15 1-{3-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]-2-метилфенил}этанон
 1-[3-(4-аллилпиперазин-1-ил)-2-метилфенил]этанон
 1-[2-фтор-3-(4-пропилпиперазин-1-ил)фенил]этанон
 1-[3-(4-этилпиперазин-1-ил)-2-фторфенил]этанон
 20 1-{2-фтор-3-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]фенил}этанон
 1-[3-(4-аллилпиперазин-1-ил)-2-фторфенил]этанон
 2-ацетил-6-(4-пропилпиперазин-1-ил)бензонитрил
 2-ацетил-6-(4-этилпиперазин-1-ил)бензонитрил
 2-ацетил-6-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]бензонитрил
 25 2-ацетил-6-(4-аллилпиперазин-1-ил)бензонитрил
 1-[2-хлор-3-(4-пропилпиперазин-1-ил)фенил]этанон
 1-[2-хлор-3-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил]этанон
 1-{2-хлор-3-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]фенил}этанон
 30 1-[3-(4-аллилпиперазин-1-ил)-2-хлорфенил]этанон
 2-метил-3-(4-пропилпиперазин-1-ил)фенилметансульфонат
 3-(4-этилпиперазин-1-ил)-2-метилфенилметансульфонат
 3-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]-2-метилфенилметансульфонат
 3-(4-аллилпиперазин-1-ил)-2-метилфенилметансульфонат
 35 2-фтор-3-(4-пропилпиперазин-1-ил)фенилметансульфонат
 3-(4-этилпиперазин-1-ил)-2-фторфенилметансульфонат
 2-фтор-3-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]фенилметансульфонат
 3-(4-аллилпиперазин-1-ил)-2-фторфенилметансульфонат
 40 2-циано-3-(4-пропилпиперазин-1-ил)фенилметансульфонат
 2-циано-3-(4-этилпиперазин-1-ил)фенилметансульфонат
 2-циано-3-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]фенилметансульфонат
 3-(4-аллилпиперазин-1-ил)-2-цианофенилметансульфонат
 2-хлор-3-(4-пропилпиперазин-1-ил)фенилметансульфонат
 45 2-хлор-3-(4-этилпиперазин-1-ил)фенилметансульфонат
 2-хлор-3-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]фенилметансульфонат
 3-(4-аллилпиперазин-1-ил)-2-хлорфенилметансульфонат
 1-[2-метил-3-(метилсульфонил)фенил]-4-пропилпиперазин
 1-этил-4-[2-метил-3-(метилсульфонил)фенил]пиперазин
 50 1-(2-метоксиэтил)-4-[2-метил-3-(метилсульфонил)фенил]пиперазин
 1-аллил-4-[2-метил-3-(метилсульфонил)фенил]пиперазин
 1-[2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил]-4-пропилпиперазин

- 1-этил-4-[2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил]пиперазин
1-[2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил]-4-(2-метоксиэтил)пиперазин
1-аллил-4-[2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил]пиперазин
2-(метилсульфонил)-6-(4-пропилпиперазин-1-ил)бензонитрил
5 2-(4-этилпиперазин-1-ил)-6-(метилсульфонил)бензонитрил
2-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]-6-(метилсульфонил)бензонитрил
2-(4-аллилпиперазин-1-ил)-6-(метилсульфонил)бензонитрил
1-[2-хлор-3-(метилсульфонил)фенил]-4-пропилпиперазин
10 1-[2-хлор-3-(метилсульфонил)фенил]-4-этилпиперазин
1-[2-хлор-3-(метилсульфонил)фенил]-4-(2-метоксиэтил)пиперазин
1-аллил-4-[2-хлор-3-(метилсульфонил)фенил]пиперазин
1-{2-метил-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}-4-пропилпиперазин
1-этил-4-{2-метил-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}пиперазин
15 1-(2-метоксиэтил)-4-{2-метил-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}пиперазин
1-аллил-4-{2-метил-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}пиперазин
1-{2-фтор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}-4-пропилпиперазин
1-этил-4-{2-фтор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}пиперазин
20 1-{2-фтор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}-4-(2-метоксиэтил)пиперазин
1-аллил-4-{2-фтор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}пиперазин
2-(4-пропилпиперазин-1-ил)-6-[(трифторметил)сульфонил]бензонитрил
2-(4-этилпиперазин-1-ил)-6-[(трифторметил)сульфонил]бензонитрил
2-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]-6-[(трифторметил)сульфонил]бензонитрил
25 2-(4-аллилпиперазин-1-ил)-6-[(трифторметил)сульфонил]бензонитрил
1-{2-хлор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}-4-пропилпиперазин
1-{2-хлор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}-4-этилпиперазин
1-{2-хлор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}-4-(2-метоксиэтил)пиперазин
30 1-аллил-4-{2-хлор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}пиперазин
2-метил-3-(4-пропилпиперазин-1-ил)фенилтрифторметансульфонат
3-(4-этилпиперазин-1-ил)-2-метилфенилтрифторметансульфонат
3-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]-2-метилфенилтрифторметансульфонат
3-(4-аллилпиперазин-1-ил)-2-метилфенилтрифторметансульфонат
35 2-фтор-3-(4-пропилпиперазин-1-ил)фенилтрифторметансульфонат
3-(4-этилпиперазин-1-ил)-2-фторфенилтрифторметансульфонат
2-фтор-3-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]фенилтрифторметансульфонат
3-(4-аллилпиперазин-1-ил)-2-фторфенилтрифторметансульфонат
40 2-циано-3-(4-пропилпиперазин-1-ил)фенилтрифторметансульфонат
2-циано-3-(4-этилпиперазин-1-ил)фенилтрифторметансульфонат
2-циано-3-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]фенилтрифторметансульфонат
3-(4-аллилпиперазин-1-ил)-2-цианофенилтрифторметансульфонат
2-хлор-3-(4-пропилпиперазин-1-ил)фенилтрифторметансульфонат
45 2-хлор-3-(4-этилпиперазин-1-ил)фенилтрифторметансульфонат
2-хлор-3-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]фенилтрифторметансульфонат
3-(4-аллилпиперазин-1-ил)-2-хлорфенилтрифторметансульфонат
1-(3-хлор-2-метилфенил)-4-пропилпиперазин
50 1-(3-хлор-2-метилфенил)-4-этилпиперазин
1-(3-хлор-2-метилфенил)-4-(2-метоксиэтил)пиперазин
1-аллил-4-(3-хлор-2-метилфенил)пиперазин
1-(3-хлор-2-фторфенил)-4-пропилпиперазин

- 1-(3-хлор-2-фторфенил)-4-этилпиперазин
 1-(3-хлор-2-фторфенил)-4-(2-метоксиэтил)пиперазин
 1-аллил-4-(3-хлор-2-фторфенил)пиперазин
 1-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-4-пропилпиперазин
 1-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-4-этилпиперазин
 1-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-4-(2-метоксиэтил)пиперазин
 1-аллил-4-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]пиперазин
 2-хлор-6-(4-пропилпиперазин-1-ил)фенол
 2-хлор-6-(4-этилпиперазин-1-ил)фенол
 2-хлор-6-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]фенол
 2-(4-аллилпиперазин-1-ил)-6-хлорфенол
 2-хлор-6-(4-пропилпиперазин-1-ил)анилин
 2-хлор-6-(4-этилпиперазин-1-ил)анилин
 2-хлор-6-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]анилин
 2-(4-аллилпиперазин-1-ил)-6-хлоранилин
 2-хлор-6-(4-пропилпиперазин-1-ил)бензонитрил
 2-хлор-6-(4-этилпиперазин-1-ил)бензонитрил
 2-хлор-6-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]бензонитрил
 2-(4-аллилпиперазин-1-ил)-6-хлорбензонитрил
 1-(2,3-дихлорфенил)-4-пропилпиперазин
 1-(2,3-дихлорфенил)-4-этилпиперазин
 1-(2,3-дихлорфенил)-4-(2-метоксиэтил)пиперазин
 1-аллил-4-(2,3-дихлорфенил)пиперазин
 1-[3-(дифторметокси)-2-метилфенил]-4-пропилпиперазин
 1-[3-(дифторметокси)-2-метилфенил]-4-этилпиперазин
 1-[3-(дифторметокси)-2-метилфенил]-4-(2-метоксиэтил)пиперазин
 1-аллил-4-[3-(дифторметокси)-2-метилфенил]пиперазин
 1-[3-(дифторметокси)-2-фторфенил]-4-пропилпиперазин
 1-[3-(дифторметокси)-2-фторфенил]-4-этилпиперазин
 1-[3-(дифторметокси)-2-фторфенил]-4-(2-метоксиэтил)пиперазин
 1-аллил-4-[3-(дифторметокси)-2-фторфенил]пиперазин
 2-(дифторметокси)-6-(4-пропилпиперазин-1-ил)фенол
 2-(дифторметокси)-6-(4-этилпиперазин-1-ил)фенол
 2-(дифторметокси)-6-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]фенол
 2-(4-аллилпиперазин-1-ил)-6-(дифторметокси)фенол
 2-(дифторметокси)-6-(4-пропилпиперазин-1-ил)анилин
 2-(дифторметокси)-6-(4-этилпиперазин-1-ил)анилин
 2-(дифторметокси)-6-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]анилин
 2-(4-аллилпиперазин-1-ил)-6-(дифторметокси)анилин
 2-(дифторметокси)-6-(4-пропилпиперазин-1-ил)бензонитрил
 2-(дифторметокси)-6-(4-этилпиперазин-1-ил)бензонитрил
 2-(дифторметокси)-6-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]бензонитрил
 2-(4-аллилпиперазин-1-ил)-6-(дифторметокси)бензонитрил
 1-[2-хлор-3-(дифторметокси)фенил]-4-пропилпиперазин
 1-[2-хлор-3-(дифторметокси)фенил]-4-этилпиперазин
 1-[2-хлор-3-(дифторметокси)фенил]-4-(2-метоксиэтил)пиперазин
 1-аллил-4-[2-хлор-3-(дифторметокси)фенил]пиперазин
 1-[2-метил-3-(трифторметокси)фенил]-4-пропилпиперазин

1-этил-4-[2-метил-3-(трифторметокси)фенил]пиперазин
 1-(2-метоксиэтил)-4-[2-метил-3-(трифторметокси)фенил]пиперазин
 1-аллил-4-[2-метил-3-(трифторметокси)фенил]пиперазин
 1-[2-фтор-3-(трифторметокси)фенил]-4-пропилпиперазин
 5 1-этил-4-[2-фтор-3-(трифторметокси)фенил]пиперазин
 1-[2-фтор-3-(трифторметокси)фенил]-4-(2-метоксиэтил)пиперазин
 1-аллил-4-[2-фтор-3-(трифторметокси)фенил]пиперазин
 2-(4-пропилпиперазин-1-ил)-6-(трифторметокси)фенол
 10 2-(4-этилпиперазин-1-ил)-6-(трифторметокси)фенол
 2-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]-6-(трифторметокси)фенол
 2-(4-аллилпиперазин-1-ил)-6-(трифторметокси)фенол
 2-(4-пропилпиперазин-1-ил)-6-(трифторметокси)анилин
 2-(4-этилпиперазин-1-ил)-6-(трифторметокси)анилин
 15 2-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]-6-(трифторметокси)анилин
 2-(4-аллилпиперазин-1-ил)-6-(трифторметокси)анилин
 2-(4-пропилпиперазин-1-ил)-6-(трифторметокси)бензонитрил
 2-(4-этилпиперазин-1-ил)-6-(трифторметокси)бензонитрил
 20 2-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]-6-(трифторметокси)бензонитрил
 2-(4-аллилпиперазин-1-ил)-6-(трифторметокси)бензонитрил
 1-[2-хлор-3-(трифторметокси)фенил]-4-пропилпиперазин
 1-[2-хлор-3-(трифторметокси)фенил]-4-этилпиперазин
 1-[2-хлор-3-(трифторметокси)фенил]-4-(2-метоксиэтил)пиперазин
 25 1-аллил-4-[2-хлор-3-(трифторметокси)фенил]пиперазин
 2,2,2-трифтор-1-[2-метил-3-(4-пропилпиперазин-1-ил)фенил]этанон
 1-[3-(4-этилпиперазин-1-ил)-2-метилфенил]-2,2,2-трифторэтанон
 2,2,2-трифтор-1-{3-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]-2-метилфенил}этанон
 30 1-[3-(4-аллилпиперазин-1-ил)-2-метоксифенил]-2,2,2-трифторэтанон
 2,2,2-трифтор-1-[2-фтор-3-(4-пропилпиперазин-1-ил)фенил]этанон
 1-[3-(4-этилпиперазин-1-ил)-2-фторфенил]-2,2,2-трифторэтанон
 2,2,2-трифтор-1-{2-фтор-3-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]фенил}этанон
 1-[3-(4-аллилпиперазин-1-ил)-2-фторфенил]-2,2,2-трифторэтанон
 35 2-(4-пропилпиперазин-1-ил)-6-(трифторацетил)бензонитрил
 2-(4-этилпиперазин-1-ил)-6-(трифторацетил)бензонитрил
 2-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]-6-(трифторацетил)бензонитрил
 2-(4-аллилпиперазин-1-ил)-6-(трифторацетил)бензонитрил
 40 1-[2-хлор-3-(4-пропилпиперазин-1-ил)фенил]-2,2,2-трифторэтанон
 1-[2-хлор-3-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил]-2,2,2-трифторэтанон
 1-{2-хлор-3-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]фенил}-2,2,2-трифторэтанон
 1-[3-(4-аллилпиперазин-1-ил)-2-хлорфенил]-2,2,2-трифторэтанон
 2,2,2-трифтор-1-[2-метил-3-(4-пропилпиперазин-1-ил)фенил]этанол
 45 1-[3-(4-этилпиперазин-1-ил)-2-метилфенил]-2,2,2-трифторэтанол
 2,2,2-трифтор-1-{3-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]-2-метилфенил}этанол
 1-[3-(4-аллилпиперазин-1-ил)-2-метилфенил]-2,2,2-трифторэтанол
 2,2,2-трифтор-1-[2-фтор-3-(4-пропилпиперазин-1-ил)фенил]этанол
 50 1-[3-(4-этилпиперазин-1-ил)-2-фторфенил]-2,2,2-трифторэтанол
 2,2,2-трифтор-1-{2-фтор-3-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]фенил}этанол
 1-[3-(4-аллилпиперазин-1-ил)-2-фторфенил]-2,2,2-трифторэтанол
 2-(4-пропилпиперазин-1-ил)-6-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензонитрил

- 2-(4-этилпиперазин-1-ил)-6-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензонитрил
 2-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]-6-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензонитрил
 2-(4-аллилпиперазин-1-ил)-6-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензонитрил
 1-[2-хлор-3-(4-пропилпиперазин-1-ил)фенил]-2,2,2-трифторэтанол
 5 1-[2-хлор-3-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил]-2,2,2-трифторэтанол
 1-{2-хлор-3-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]фенил}-2,2,2-трифторэтанол
 1-[3-(4-аллилпиперазин-1-ил)-2-хлорфенил]-2,2,2-трифторэтанол
 2-метил-3-(4-пропилпиперазин-1-ил)бензонитрил
 10 3-(4-этилпиперазин-1-ил)-2-метилбензонитрил
 3-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]-2-метилбензонитрил
 3-(4-аллилпиперазин-1-ил)-2-метилбензонитрил
 2-фтор-3-(4-пропилпиперазин-1-ил)бензонитрил
 3-(4-этилпиперазин-1-ил)-2-фторбензонитрил
 15 2-фтор-3-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]бензонитрил
 3-(4-аллилпиперазин-1-ил)-2-фторбензонитрил
 2-гидрокси-3-(4-пропилпиперазин-1-ил)бензонитрил
 3-(4-этилпиперазин-1-ил)-2-гидроксибензонитрил
 20 2-гидрокси-3-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]бензонитрил
 3-(4-аллилпиперазин-1-ил)-2-гидроксибензонитрил
 2-амино-3-(4-пропилпиперазин-1-ил)бензонитрил
 2-амино-3-(4-этилпиперазин-1-ил)бензонитрил
 2-амино-3-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]бензонитрил
 25 3-(4-аллилпиперазин-1-ил)-2-аминобензонитрил
 3-(4-пропилпиперазин-1-ил)фталонитрил
 3-(4-этилпиперазин-1-ил)фталонитрил
 3-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]фталонитрил
 30 3-(4-аллилпиперазин-1-ил)фталонитрил
 2-хлор-3-(4-пропилпиперазин-1-ил)бензонитрил
 2-хлор-3-(4-этилпиперазин-1-ил)бензонитрил
 2-хлор-3-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]бензонитрил
 3-(4-аллилпиперазин-1-ил)-2-хлорбензонитрил
 35 Наиболее предпочтительными структурами в данном классе являются:
 1-[2-фтор-3-(трифторметил)фенил]-4-пропилпиперазин
 1-этил-4-[2-фтор-3-(трифторметил)фенил]пиперазин
 1-[2-фтор-3-(трифторметил)фенил]-4-(2-метоксиэтил)пиперазин
 40 1-аллил-4-[2-фтор-3-(трифторметил)фенил]пиперазин
 1-[2-хлор-3-(трифторметил)фенил]-4-пропилпиперазин
 1-[2-хлор-3-(трифторметил)фенил]-4-этилпиперазин
 1-[2-хлор-3-(трифторметил)фенил]-4-(2-метоксиэтил)пиперазин
 1-аллил-4-[2-хлор-3-(трифторметил)фенил]пиперазин
 45 1-[2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил]-4-пропилпиперазин
 1-этил-4-[2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил]пиперазин
 1-[2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил]-4-(2-метоксиэтил)пиперазин
 1-аллил-4-[2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил]пиперазин
 50 1-[2-хлор-3-(метилсульфонил)фенил]-4-пропилпиперазин
 1-[2-хлор-3-(метилсульфонил)фенил]-4-этилпиперазин
 1-[2-хлор-3-(метилсульфонил)фенил]-4-(2-метоксиэтил)пиперазин
 1-аллил-4-[2-хлор-3-(метилсульфонил)фенил]пиперазин

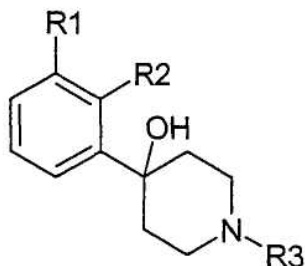
1-{2-фтор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}-4-пропилпиперазин
 1-этил-4-{2-фтор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}пиперазин
 1-{2-фтор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}-4-(2-метоксиэтил)пиперазин
 1-аллил-4-{2-фтор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}пиперазин
 1-{2-хлор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}-4-пропилпиперазин
 1-{2-хлор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}-4-этилпиперазин
 1-{2-хлор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}-4-(2-метоксиэтил)пиперазин
 1-аллил-4-{2-хлор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}пиперазин

Объем заместителей в соединениях формулы 1 является значимым. В частности было установлено, что в том случае, когда рассчитанный ван-дер-ваальсовый объем R_2 превышает 27\AA^3 , тогда общий ван-дер-ваальсовый объем R_1 и R_2 ($R_1 + R_2$) не должен быть более 70\AA^3 . Один из примеров, где соединение, как было установлено, не является активным:

4-[3-(метилсульфонил)-2-(трифторметил)фенил]-1-пропилпиперидин, в котором общий объем составляет 71\AA^3 и объем R_2 превышает 27\AA^3 .

Также показано, что полярность соединений формулы 1 является значимой для того, чтобы полученные соединения обладали высокой активностью. В частности, было установлено, что рассчитанная константа распределения октанол/вода должна превышать 0,6, предпочтительно быть больше 0,9.

Настоящее изобретение также относится к промежуточным соединениям, которые используют при синтезе соединений формулы 1. Одно такое промежуточное соединение имеет структуру:

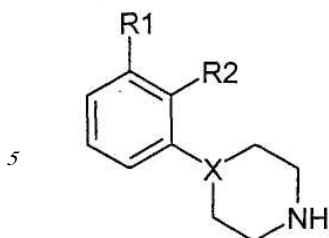


где R_1 , R_2 , R_3 и R_4 являются такими, как определено выше.

В данной группе соединений R_1 предпочтительно выбирают из группы, состоящей из OSO_2CF_3 , OSO_2CH_3 , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , COCH_3 , COCF_3 , CN и CF_3 . Более предпочтительно, R_1 выбирают из группы, состоящей из OSO_2CH_3 , SO_2CH_3 и SO_2CF_3 .

В одном варианте осуществления R_2 выбирают из группы, состоящей из F, Cl и OH (при условии, что R_1 не является SO_2CH_3 , SO_2CF_3). В другом варианте осуществления R_3 выбирают из группы, состоящей из н-пропила и этила. Особенно предпочтительными соединениями по изобретению являются те, в которых R_2 представляет собой F, и R_3 выбирают из группы, состоящей из н-пропила и этила. Помимо этого предпочтительными соединениями являются те, в которых R_1 представляет собой SO_2CH_3 , R_2 представляет собой F, и R_3 выбирают из группы, состоящей из н-пропила и этила.

Другое промежуточное соединение в синтезе соединений формулы 1 имеет формулу:



где X, R₁, R₂ и R₄ являются такими, как определено выше.

10 Среди таких промежуточных соединений интерес представляют те, в которых R₁ выбирают из группы, состоящей из OSO₂CF₃, OSO₂CH₃, SO₂CH₃, SO₂CF₃, COCH₃, COCF₃, CN и CF₃. Затем среди таких промежуточных соединений интерес представляют те, в которых R₁ выбирают из группы, состоящей из OSO₂CH₃, SO₂CH₃ и SO₂CF₃.

15 Дополнительно, R₂ может быть выбран из группы, состоящей из F, Cl и OH (при условии, что R₁ не является SO₂CH₃, SO₂CF₃).

Изобретение также относится к применению соединения формулы 1 для получения фармацевтической композиции для лечения нарушения центральной нервной системы и к самим фармацевтическим композициям. Настоящее изобретение относится к способу лечения нарушений центральной нервной системы путем введения терапевтически эффективного количества соединения согласно фиг.1

20 млекопитающему, включая человека, страдающему от такого нарушения. Настоящее изобретение также относится к способу лечению любого названного здесь нарушения путем введения терапевтически эффективного количества соединения согласно фиг.1 млекопитающему, включая человека, страдающему от такого нарушения.

30 Соединения согласно настоящему изобретению обладают допамин-модулирующими свойствами и, как они сами, так и их фармацевтические композиции можно использовать для лечения многочисленных нарушений центральной нервной системы, включая как психиатрические, так и неврологические нарушения. В частности, соединения и их фармацевтические композиции можно использовать для лечения нарушений ЦНС, в которых допаминергическая система является дисфункциональной вследствие прямых или косвенных причин.

35 Соединения и композиции согласно изобретению можно использовать для улучшения состояния при всех формах психозов, включая шизофрению, шизоморфный [шизофреноподобный] психоз и биполярные нарушения, а также индуцированные наркотиками психотические нарушения. Также можно лечить ятрогенные и неятрогенные психозы и галлюциногенные состояния.

40 Нарушения настроения и тревожные состояния, депрессию и обсессивно-компульсивные заболевания также можно лечить с использованием соединений и композиций согласно изобретению.

45 Соединения, обладающие модулирующим действием на допаминергические системы, также можно использовать для улучшения двигательных и познавательных функций и для лечения эмоциональных расстройств, связанных с возрастом, нейродегенеративных (например, слабоумие и связанное с возрастом ухудшение сознания) и связанных с пороками развития нарушений (такие как нарушения аутического спектра, ADHD, церебральный паралич, синдром Жиль-де-ля-Туретта), а также повреждения мозга. Такие повреждения мозга могут быть индуцированы травматическими, воспалительными, инфекционными, неопластическими, сосудистыми, гипоксическими и метаболическими причинами или токсическими

реакциями на экзогенные химические соединения, где экзогенные химические соединения выбирают из группы, состоящей из веществ, допускающих злоупотребление, фармацевтических соединений и токсинов окружающей среды.

5 Соединения и фармацевтические композиции согласно изобретению также можно использовать при поведенческих нарушениях, обычно впервые диагностированные в младенчестве, детском или подростковом возрасте, а также нарушениях импульсного контроля.

10 Их также можно использовать для лечения нарушения, связанного со злоупотреблением наркотиками, а также нарушений, связанных с неправильным питанием. Кроме того, они полезны для лечения состояния, выбранного из группы, состоящей из нарушений сна, половых нарушений, нарушений питания, ожирения и головных болей и других видов боли при состояниях, характеризующихся повышенным мышечным тонусом.

15 Неврологические показания включают применение соединений и их фармацевтических композиций для улучшения ментальной и двигательной функции при болезни Паркинсона и родственных паркинсоноподобных синдромах, дискинезий (включая L-DOPA индуцированные дискинезии) и дистонии. Их также можно использовать для облегчения тиков и тремора различных органов. Более того, их можно использовать для уменьшения боли при состояниях, характеризующихся повышенным мышечным тонусом.

25 Также их можно применять для лечения болезни Хантингтона и других нарушений движения, а также нарушений движения, вызванных лекарственными средствами. Синдром «усталых ног» и родственные нарушения, а также нарколепсию также можно лечить с использованием соединений, включенных в настоящее изобретение.

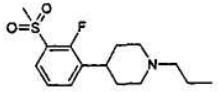
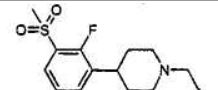
30 Соединения и их фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно использовать для лечения болезни Альцгеймера или родственных нарушений, связанных со слабоумием.

35 Было показано, что соединения согласно настоящему изобретению проявляют профиль допаминергического стабилизатора с улучшенной эффективностью. Они оказывают действие на биохимические индексы мозга с характерными особенностями антагонистов допамина, например, вызывая увеличение концентрации метаболитов допамина.

Соединения по данному изобретению не проявляют или проявляют незначительное действие на спонтанную локомоторную активность в широком диапазоне дозировки (таблица 2).

40

Таблица 2
Действие соединений по настоящему изобретению на двигательную активность у крыс, не получавших лекарственных средств. Животных помещали в измерители движения сразу же после введения лекарственного средства и двигательную активность регистрировали в течение 60 минут (итоговая сумма/60 минут \pm среднее квадратичное отклонение).

	Контрольная группа	11 мкмоль/кг	33 мкмоль/кг	100 мкмоль/кг
45  Пример 1	7049 \pm 1230	9500 \pm 617	7371 \pm 992	8103 \pm 1047
50  Пример 2	8545 \pm 1596	13113 \pm 1795	12744 \pm 1291	12530 \pm 2577

		7725 ± 1354	6078 ± 605	3023 ± 246	1327 ± 299
5		9485 ± 2066	8972 ± 1124	9023 ± 1415	4473 ± 924
10		9224 ± 1175	7008 ± 700	4694 ± 986	2829 ± 358
15		8246 ± 698	3721 ± 242	3518 ± 435	4265 ± 758
		11346 ± 2133	5149 ± 374	4032 ± 828	3299 ± 637

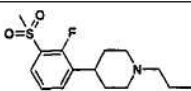
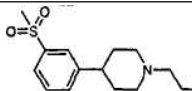
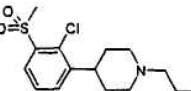
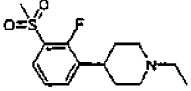
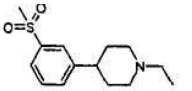
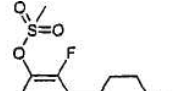
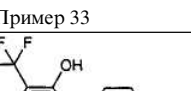
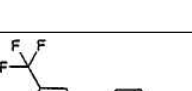
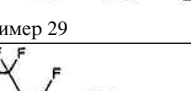
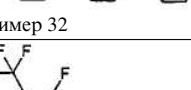

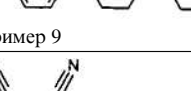
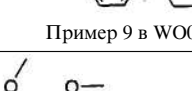
В некоторых случаях, когда фоновая активность является низкой, они могут индуцировать легкую поведенческую активацию (таблица 3). Поведенческая активация является ограниченной, не достигая сильных повышений активности, индуцированной непосредственными или косвенными допамиnergическими агонистами.

Таблица 3

Действие соединений по настоящему изобретению на двигательную активность у крыс, не получавших лекарственных средств. Животных помещали в измерители движения сразу же после введения лекарственного средства и двигательную активность регистрировали в течение от 30 до 60 минут (итоговая сумма/30 минут ± среднее квадратичное отклонение). В течение этого времени животные приучались к окружающей среде, и следовательно двигательная активность является низкой в контрольной группе.

	Контрольная группа	11 мкмоль/кг	33 мкмоль/кг	100 мкмоль/кг
30		241 ± 131	1708 ± 922	1337 ± 141 (P=0,001) 1365 ± 460 (P=0,057)
35		705 ± 581	2254 ± 804	2499 ± 766 (P=0,1) 2418 ± 703 (P=0,1)
40		400 ± 175	960 ± 710	2870 ± 613 (P=0,008) 4366 ± 1389 (P=0,030)
45		559 ± 252	1836 ± 504 (P=0,064)	1258 ± 623 1085 ± 211

С другой стороны предпочтительные вещества снижают повышение активности, индуцированное непосредственными или косвенными допамиnergическими агонистами, т.е. d-амфетамином и похожими соединениями (Таблица 4). Также было установлено, что соединения по изобретению являются более эффективными, чем сравнительные примеры из W001/145, W001/146 и патента США 4415736 (которые, как было установлено, являются неактивными).

Таблица 4 Влияние соединений по настоящему изобретению на снижение индуцированной амфетамином гипердвигательной активности. Также включены сравнительные примеры по предшествующему уровню. Методы и статистические расчеты см в прилагаемых тестах.				
	Примеры	ED ₅₀ мкмоль/кг	Сравнительные примеры	ED ₅₀ мкмоль/кг
5	 Пример 1	16 (8,8-31)	 Пример 6 в WO01/46145	52 (35-76)
10	 Пример 3	11 (8,2-17)		
15	 Пример 2	28 (19-56)	 Пример 12 в WO01/46145	86 (34-137)
20	 Пример 33	19 (8,7-38)		
25	 Пример 29	16 (8,7-26)	 Пример 43 в WO01/46146	30 (21-44)
30	 Пример 32	12,4 (8,3-17)		
35	 Пример 9	1,4 (0,4-2,6)	 Пример 9 в WO01/46146	34 (12-54)
40	 Пример 31	6,2 (2,9-10)	 Примеры 1 и 2 в патенте США 4415736	Неактивный

Таким образом, соединения по данному изобретению проявляют профиль допаминергического стабилизатора (см. таблицы 1-4) с повышенной эффективностью (см. таблицы 1 и 4). Учитывая вовлечение допамина в большое число функций ЦНС и клинический недостаток доступных в настоящее время фармацевтических препаратов, действующих на допаминовые системы, новый класс допаминергических модуляторов, представленный в данном изобретении, может подтвердить превосходство по сравнению с известными в настоящее время допаминергическими соединениями для лечения нескольких нарушений, относящихся к дисфункциями ЦНС в плане эффективности, а также побочных действий.

Также было показано, что соединения по настоящему изобретению проявляют высокую метаболическую стабильность в микросомах печени крыс, измеренную как оборот за 15 минут (пример 1: 3%, пример 2: 1%, пример 4: 4%, пример 7: 22%, пример 8: 49%) и высокую пероральную биодоступность у крыс, проиллюстрированную примером 1 (примерно 100%), пример 2 (87%), пример 7 (29%).

Таким образом данные соединения являются подходящими для получения вводимых перорально фармацевтических препаратов. В предшествующем уровне развития данной области отсутствуют указания, каким образом получать соединения с профилем допаминового стабилизатора (таблица 1- таблица 4) с повышенной эффективностью на допаминовые системы мозга.

Фармакология

Имеется подтверждение, что допаминергическая нейротрансмиссия в ЦНС возбуждается при психиатрических и неврологических заболеваниях. Во многих случаях, например, при шизофрении, болезни Паркинсона, болезни Хангтингтона, биполярном нарушении и слабоумии можно использовать фармацевтические препараты, основанные на антагонизме или агонизме в отношении рецепторов допамина, но они не являются оптимальными. В последние годы с целью повышения эффективности и снижения побочных действий были предприняты многочисленные попытки поиска новых и селективных соединений для подтипов (D1, D2, D3, D4, D5) рецепторов допамина.

В настоящем изобретении предлагается другой принцип новых терапевтических агентов, основанный на взаимодействиях с допаминовой системой. В данном изобретении разработаны соединения, обладающие, в качестве основной характерной особенности, стабилизирующим действием на допаминергическую систему мозга.

Описание животных моделей, использованных в изобретении

Соединения согласно изобретению оказывают действие на нейрохимию мозга аналогично антагонистам рецепторов допамина D2 (т.е. доза-зависимым образом увеличивают содержание метаболита допамина DOPAC в корковой, бороздчатой и каемчатой областях мозга). Соединения по данному изобретению не проявляют или проявляют незначительное ингибирующее действие на спонтанную локомоторную активность. При определенных условиях они могут индуцировать поведенческую активацию. Поведенческая активация является ограниченной, не достигая сильных повышений активности, индуцированной непосредственными или косвенными агонистами рецептора допамина. Однако предпочтительные вещества понижают повышение активности, индуцированное косвенным допаминергическим агонистом d-амфетамином. Повышение активности после обработки d-амфетамином представляет собой стандартную модель гипердопаминергии (таблица 4). В данной модели допаминергическая нейротрансмиссия повышается путем системного введения d-амфетамина в дозе, которая является достаточно высокой для того, чтобы вызвать большое увеличение локомоторной активности. Способность соединения антагонизировать данную гиперактивность отражает анти-допаминергические свойства, которые являются частью профиля допаминергического стабилизатора. Кроме того, антагонизм индуцированной d-амфетамином гиперактивности широко используется в качестве стандартного анализа антипсихотической активности (см. Psychopharmacology 4th Generation of progress Chapter 68, p 793-795).

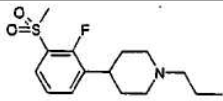
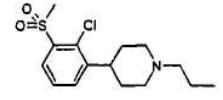
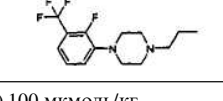
Другая животная модель антипсихотической активности основана на введении глутаматного антагониста МК-801. Глутаматные антагонисты (т.е. антагонисты NMDA) могут индуцировать психозы у человека (см. Psychopharmacology, 4th Generation of progress Chapter 101, p. 1205 и 1207) и индуцировать поведенческие абберации у животных. Таким образом, способность лекарственного средства воздействовать на шизофрению и психотические состояния может быть измерена с использованием поведенческих моделей на основании экспериментально индуцированных гипоглутаматергических состояний. В данном исследовании

антагонист NMDA, МК-801 (0,7 мг/кг, внутривбрюшинно) использовали для создания гипоглутаматергического состояния, при котором крысы проявляют аномальное гиперактивное поведение. Соединения по настоящему изобретению доза-зависимым образом обращают обратно поведенческое отклонение, индуцированное МК-901 (Таблица 5).

Известно, что допаминергические системы мозга сильно взаимодействуют с другими трансмиссивными системами (см. Psychopharmacology, 4th Generation of progress, Chapter 101, pages 1208-1209). Такие взаимодействия могут объяснить мощное воздействие допаминергических стабилизаторов на поведенческие отклонения, индуцированные глутаматным антагонистом МК-801, хотя данные отклонения не являются основанными в первую очередь или не вызваны изменениями допаминергической трансмиссии.

Таблица 5

Влияние соединения по настоящему изобретению на локомоторную активность крыс, предварительно обработанных МК-801 (0,7 мг/кг, внутривбрюшинно за 90 минут перед введением тестируемого соединения). Животных помещали в измерители движения сразу же после введения лекарственного средства и двигательную активность регистрировали в течение от 30 до 60 минут после введения (итоговая сумма/30 минут \pm среднеквадратичное отклонение).

	Контрольная группа	МК-801 0,7 мг/кг i.p.	МК+пример 33 мкмоль/кг
	578 \pm 510	51333 \pm 2148	29636 \pm 10019 (P=0,08)
	369 \pm 330	25899 \pm 9703	4911 \pm 2953 ¹ (P=0,08)
	47 \pm 21	45714 \pm 7127	5916 \pm 1918 ² (P=0,002)
1) 100 мкмоль/кг 2) 11 мкмоль/кг			

Терапевтическое применение допаминергических стабилизаторов

В заявленном изобретении разработаны соединения, обладающие, в качестве их основной отличительной особенности, стабилизирующим действием на допаминергическую систему мозга. Данные соединения можно использовать для лечения нарушений ЦНС, в которых симптомы могут быть вызваны нарушением допаминергических функций. В подтверждение данного утверждения см. следующие ссылки.

* В подтверждение для шизофрении и психоза авторы настоящего изобретения ссылаются на Psychopharmacology 4th Generation of progress Chapter 26, p. 295-301;

* болезни Паркинсона (Psychopharmacology 4th Generation of progress Chapter 26, p. 295, Chapter 1479-1482);

* тревожные состояния (Psychopharmacology 4th Generation of progress Chapter 21, p. 227 и 237, Chapter 111, p. 1317-1318 и 1320);

* нарушений настроения (Psychopharmacology 4th Generation of progress Chapter 80, p. 921- 928) и

* злоупотребление наркотиками (Psychopharmacology 4th Generation of progress Chapter 25, p. 283 и 292, Chapter 66, p. 759-760, Chapter 147, p. 1725 (см. также Nisell et al., "Systemic Nicotine-Induced Dopamine Release in the Rat Nucleus Accumbens is Regulated by Nicotinic receptors in the Ventral Tegmental Area; Synapse (1994) 16: 36-44). Chapter 149, p. 1745-1747 и 1751-1752). Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations

in the mesolimbic system of freely moving rats Di Chiara et al., Proc Natl Acad Sci USA 85,5274, 1988; Drug addiction as a disorder of associative learning. Role of nucleus accumbens shell/extended amygdala dopamine Ann N. Y. Acad Sci 877,461, 1999.

5 Как показано с помощью данных ссылок, заявленные болезненные состояния признаны в данной области как состояния, относящиеся к допаминергической нейротрансмиссии.

Кроме того, широко предполагается, что фармакологическое взаимодействие с допаминергической нейротрансмиссией полезно для лечения нескольких нарушений ЦНС, которые, как предполагается, не являются непосредственно вызванными разрывами допаминергической нейротрансмиссии. Например, симптомы болезни Хангтингтона и другие двигательные нарушения могут поддаваться лечению с использованием допаминергических агентов за счет вовлечения допамина в двигательные функции (см. Psychopharmacology 4th Generation of progress, Chapter 26, p. 10 295-301). Более того, известно, что нарушения познавательной деятельности (см. Psychopharmacology 4th Generation of progress Chapters 25, p. 292, Chapter 120, p. 1417 и 1420, Chapter 123, p. 1447 и 1452 и 1455-1457), аутизм (см. Psychopharmacology 4th Generation of progress Chapter 142, p. 1653 и 1661), нарушения, связанные с 15 гиперактивностью и дефицитом внимания (см. Psychopharmacology 4th Generation of progress Chapter 141, p. 1643 и 1649-1650), половые нарушения (см. Psychopharmacology 4th Generation of progress Chapters 65, p. 743-746 и Chapter 22, p. 245 и 254) и нарушения питания (см. Psychopharmacology 4th Generation of progress Chapters 137, p. 1600, Chapter 138, p. 1609-1610 и 1612) можно лечить агентами, которые взаимодействуют с 25 допаминергической трансмиссией. Таким образом, вышеуказанные ссылки поддерживают тот аргумент, что соединения по изобретению можно использовать для лечения таких заболеваний.

Депрессия

30 Допамин и норэпинефрин представляют собой катехоламины. Катехоламиновая гипотеза депрессии была сформулирована в 1960-е годы (Schildkraut 1967). Существуют доказательства, касающиеся роли норэпинефрина в депрессии (Principles of Neuropsychopharmacology, 1997; Sinauer Associates Inc, USA. Chapter 19, p.838-9). Также существуют доказательства, касающиеся роли допамина в депрессии (Principles of 35 Neuropsychopharmacology, 1997; Sinauer Associates Inc, USA. Chapter 19, p.848). Сообщалось об аномалиях в корковой зоне мозга у пациентов, страдающих от основной депрессии Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress, 2002, American college of Neuropsychopharmacology, USA, Chapter 73, p. 1054 и chapter 40 74, p. 1067).

Некоторые антидепрессанты преобладающим образом оказывают действие на межклеточные уровни норэпинефрина и допамина относительно 5-НТ в коре головного мозга, как это измерено с помощью микродиализа. Обычная особенность для всех клинически эффективных классов антидепрессантов представляет собой 45 повышение уровней допамина и норэпинефрина в коре головного мозга (Tanda, Carboni et al. 1994; Millan, Lejeune et al. 2000). Показано, что клинически эффективный антидепрессант (ремерон) увеличивает главным образом межклеточный норэпинефрин и допамин в коре мозга (см. фиг.1, Devoto, Flore et al. 2004). Поскольку 50 соединения по настоящему изобретению повышают уровни допамина и норэпинефрина в коре головного мозга, авторы настоящего изобретения утверждают, что они функционируют как антидепрессанты (см. фиг.2, пример 2 настоящего изобретения).

Фиг.1. Ремерон 10 мг/кг подкожно, кора головного мозга

Ремерон вводят в виде инъекции (подкожно) в 0 момент времени. Величины, обозначенные на графике, представляют собой процент от контроля относительно базовой линии. Микродиализ проводили на бодрствующих и свободно передвигающихся крысах. Ограничения ошибки = среднеквадратичная ошибка.

Фиг.2. 50 мкмоль/кг подкожно, суммарный коэффициент аминов коры головного мозга n:2,4.

Соединение примера 2 вводили в виде инъекции (подкожно) в 0 момент времени. Величины, обозначенные на графике, представляют собой процент от контроля относительно базовой линии. Микродиализ проводили на бодрствующих и свободно передвигающихся крысах. Ограничения ошибки = среднеквадратичная ошибка.

Ссылки:

Devoto, P., G. Flore, L. Pira, G. Longu и G. L. Gessa (2004). "Mirtazapine-induced corelease of dopamine and noradrenaline from noradrenergic neurons in the medial prefrontal and occipital cortex." Eur J Pharmacol 487 (1-3): 105-11.

Millan, M. J., F. Lejeune and A. Gobert (2000). "Reciprocal autoreceptor and heteroreceptor control of serotonergic, dopaminergic и noradrenergic transmission in the frontal cortex: relevance to the actions of antidepressant agents." J Psychopharmacol 14(2): 114-38.

Tanda, G., E. Carboni, R. Frau and G. Di Chiara (1994). "Increase of extracellular dopamine in the prefrontal cortex: a trait of drugs with antidepressant potential?" Psychopharmacology (Berl) 115 (1-2): 285-8.

Schildkraut, J. J. (1967). "The catecholamine hypothesis of affective disorders. A review of supporting evidence." Int J Psychiatry 4 (3): 203-17.

СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ

Соединения по изобретению могут быть получены, как показано ниже на схемах 1-4. Однако изобретение не ограничено данными способами. Соединения также могут быть получены, как описано для их структурно родственных аналогов в разделе, посвященном предшествующему уровню развития данной области. Реакции можно проводить в соответствии со стандартными способами^{1,2} или так, как это описано в рабочих примерах. Исходные вещества для способов, описанных в настоящей заявке, являются известными или легко могут быть получены обычными методами из коммерчески доступных химических реагентов.

Специалистам в данной области будет понятно, что для получения соединений по изобретению альтернативным, а в некоторых случаях более удобным способом, отдельные стадии отмеченных ранее способов могут быть осуществлены в другом порядке, и/или отдельные реакции могут быть проведены на других стадиях общего реакционного пути (т.е. химические трансформации могут быть осуществлены для других промежуточных соединений, чем те, которые связывают с определенной реакцией).

Схема 1

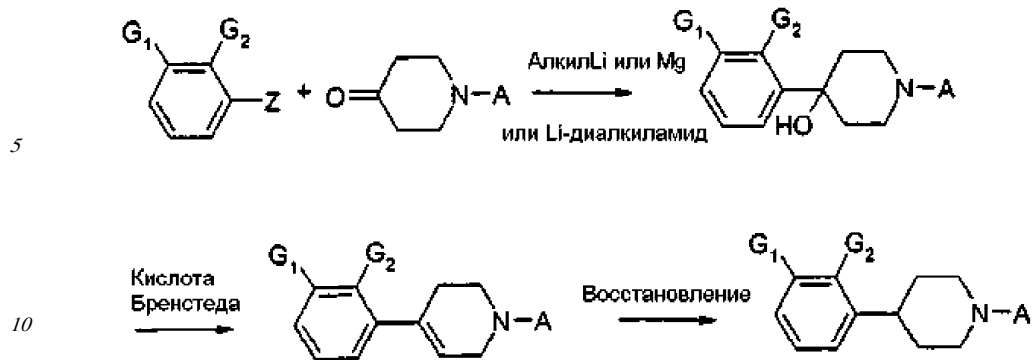


Схема 2

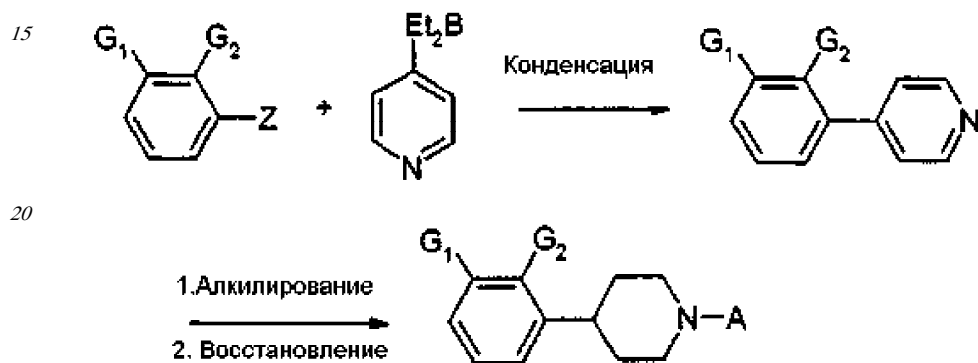


Схема 3

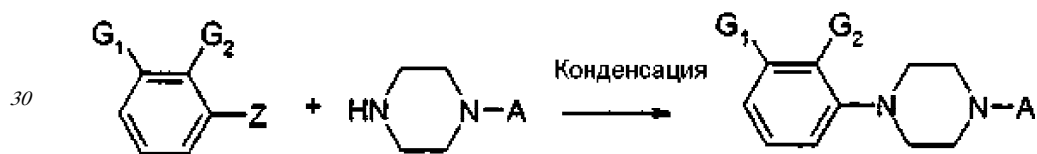
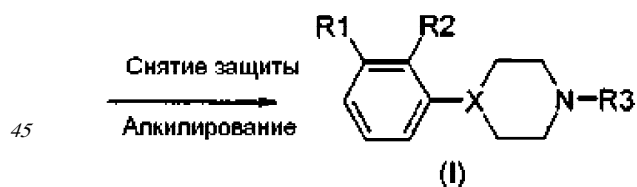
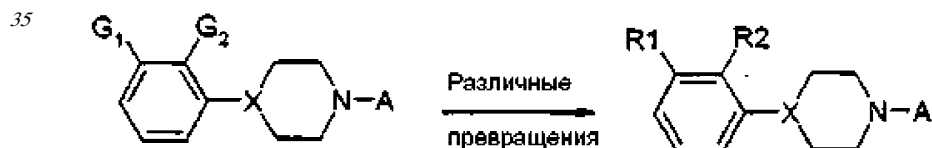


Схема 4



Заместители на схемах 1-4 являются следующими: Z представляет собой уходящую группу, G_1 представляет собой R_1 или группу, которую можно трансформировать в R_1 , G_2 представляет собой R_2 или группу, которую можно трансформировать в R_2 , A представляет собой алкил, водород или защитную группу. X, R_1 , R_2 и R_3 являются такими, как определено выше.

Ссылки.

1. Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations. Richard C. Larock, 22 October, 1999, Wiley-VCH, ISBN: 0471190314.

2. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th Edition. Michael B. Smith, Jerry March, January 15, 2001, Wiley-Interscience, ISBN: 0471585890.

Термин «пациент», как он использован в данном описании, относится к индивидууму, нуждающемуся в лечении согласно изобретению.

Термин «лечение», как он использован в данном описании, относится как к лечению с целью излечения или облегчения при заболевании или болезненном состоянии и к лечению с целью предотвращения развития заболевания или болезненного состояния. Лечение может быть осуществлено в остром случае или хроническим образом.

Подразумевается, что любая химическая формула или наименование, приведенные в данном описании, включают все стерео и оптические изомеры и рацематы, и их смеси в любом соотношении. Различные изомеры могут быть получены стандартными способами, хорошо известными специалистам в данной области, например, посредством хроматографии или дробной кристаллизации. Например, смеси цис/транс изомеров могут быть разделены на индивидуальные стереоизомеры с помощью стереоселективного синтеза. Энантиомеры или диастереомеры могут быть выделены путем разделения из смесей, например, путем дробной кристаллизации, оптического разделения или ВЭЖХ. Альтернативно разделение может быть выполнено путем получения производных с хиральным реагентом. Стереоизомеры могут быть получены стереоселективным синтезом из стереохимически чистых исходных веществ в условиях, которые не вызывают потерю стереохимической целостности. Все стереоизомеры включены в объем изобретения.

Соединения по настоящему изобретению могут быть выделены при любом уровне чистоты с помощью стандартных методов и очистка может быть проведена обычными способами, известными специалистам в данной области, такими как перегонка, перекристаллизация и хроматография.

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, включающим соединения по настоящему изобретению, и их применению для лечения нарушений ЦНС. Как органические, так и неорганические кислоты можно использовать для получения нетоксичных фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей соединений согласно изобретению. Подходящие кислотно-аддитивные соли соединений по настоящему изобретению включают те, которые образованы в виде фармацевтически приемлемых солей, таких как толуолсульфонат, метансульфонат, фумарат, гидрохлорид, гидробромид, гидроиодид, нитрат, ацетат, лактат, цитрат, кислый цитрат, тартрат, битартрат, алифатический, алициклический, ароматический или гетероциклический карбоксилат, сукцинат, малеат, фумарат, глюконат, гликолят, сахарат, аскорбат, ацетат, пропионат, бензоат, пируват, памоат [(т.е. 1,1'-метилен-бис(2-гидрокси-3-нафтоат)], фосфат, кислый фосфат, сульфат или бисульфатные соли. Данные соли легко получают способами, известными в данной области. Также следует понимать, что соединения по настоящему изобретению могут существовать в сольватированной, а также в несольватированной формах, как например в гидратированных формах.

Фармацевтические композиции, включающие соединение согласно изобретению, могут также включать вещества, используемые для облегчения получения

фармацевтических препаратов или для введения препаратов. Такие вещества хорошо известны специалистам в данной области и, например, могут представлять собой фармацевтически приемлемые адъюванты, носители и консерванты.

5 В клинической практике соединения согласно настоящему изобретению обычно будут вводить перорально, ректально, назально или с помощью инъекции в виде фармацевтических препаратов, включающих активный ингредиент или в виде свободного основания, или в виде фармацевтически приемлемой нетоксичной кислотной-аддитивной соли, такой как гидрохлоридная, лактатная, ацетатная или
10 сульфаматная соль, в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем. Носитель может быть твердым, полутвердым или жидким препаратом. Обычно активное вещество будет составлять от 0,1 до 99% по весу препарата, более конкретно, от 0,5 и 20% по весу препарата, предназначенного для инъекции и от 0,2 до 50% по весу препарата, подходящего для перорального введения.

15 Для получения фармацевтических препаратов, содержащих соединения согласно изобретению, в виде препаративных лекарственных форм для перорального применения, выбранное соединение может быть смешано с твердым эксципиентом, например, лактозой, сахарозой, сорбитом, маннитом, крахмалами, такими как
20 картофельный крахмал, кукурузный крахмал или амилопектин, производными целлюлозы связующим веществом, таким как желатин или поливинилпирролидон, и смазочным веществом, таким как стеарат магния, стеарат кальция, полиэтиленгликоль, воски, парафин и тому подобные, и затем спрессованы в таблетки. Если необходимы таблетки, покрытые оболочкой, ядро таблетки
25 (полученное, как описано выше) может быть покрыто концентрированным раствором сахара, который может содержать аравийскую камедь, желатин, тальк, диоксид титана и тому подобные. Альтернативно, таблетка может быть покрыта оболочкой полимера, известного специалисту, растворенного в легколетучем органическом
30 растворителе или смеси органических растворителей. В данные покрытия могут быть добавлены красители для легкого распознавания между таблетками, содержащими различные активные вещества или различные количества активного соединения.

Для получения мягких желатиновых капсул активное вещество может быть смешано, например, с растительным маслом или полиэтиленгликолем. Твердые
35 желатиновые капсулы могут содержать гранулы активного вещества с использованием или указанных эксципиентов для таблеток, например, лактозы, сахарозы, сорбита, маннита, крахмалов (например, картофельный крахмал, кукурузный крахмал или амилопектин), производных целлюлозы или желатина. Также
40 твердые желатиновые капсулы могут быть заполнены жидкими или полутвердыми формами лекарственного средства.

Примеры составов таблеток и капсул, подходящих для перорального введения, приведены ниже:

45	Таблетка I	мг/таблетку
	Соединение	100
	Лактоза (европейского фармацевтического качества)	182,75
	Кроскармелоза натрия	12,0
	Кукурузный крахмал, паста (5% вес./об.)	2,25
	Стеарат магния	3,0
50	Таблетка II	мг/таблетку
	Соединение	50
	Лактоза (европейского фармацевтического качества)	223,75
	Кроскармелоза натрия	6,0

Кукурузный крахмал	15,0
Поливинилпирролидон (5% вес./об., паста)	2,25
Стеарат магния	3,0

5	Таблетка III	мг/таблетку
	Соединение	1,0
	Лактоза (европейского фармацевтического качества)	93,25
	Кроскармеллоза натрия	4,0
	Кукурузный крахмал, паста (5% вес./об.)	0,75
10	Стеарат магния	3,0
	Капсула	мг/капсулу
	Соединение	10
	Лактоза (европейского фармацевтического качества)	488,5
	Магний	1,5

15 Препаративные лекарственные формы для ректального применения могут представлять собой растворы или суспензии или могут быть получены в виде суппозиториев, включающих активное вещество в смеси с нейтральной жировой основой или в виде желатиновых ректальных капсул, включающих активное вещество
20 в смеси с растительным маслом или нефтью парафинового основания. Жидкие препараты для перорального применения могут быть в виде сиропов или суспензий, например, в виде растворов, содержащих от примерно 0,2% до примерно 20% по весу описанного здесь активного вещества, остальное будет представлять собой сахар и смесь этанола, воды, глицерина и пропиленгликоля. Не обязательно такие жидкие
25 препараты могут содержать красители, ароматизаторы, сахарин и карбоксиметилцеллюлозу в качестве загустителя и другие эксципиенты, известные специалисту в данной области.

30 Растворы для парентерального применения путем инъекции могут быть получены в виде водного раствора растворимой в воде фармацевтически приемлемой соли активного вещества, предпочтительно в концентрации от 0,5% до примерно 10% по весу. Данные растворы также могут содержать стабилизирующие агенты и/или буферные агенты и легко могут быть обеспечены в ампулах с различной дозировкой.
35 Применение и введение пациенту, подвергаемому лечению, будет очевидно для обычного специалиста в данной области.

40 Для интраназального введения или введения путем ингаляции соединения по настоящему изобретению могут доставляться в организм в виде раствора, сухого порошка или суспензии. Введение может проходить с помощью котейнера с насосом для распыления, на который оказывается давление, или который подается насосом пациенту, или посредством аэрозольного распыления из контейнера под давлением или небулайзера с использованием подходящего пропеллента, например дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортетрафторэтана, диоксида углерода и другого подходящего газа.
45

50 Соединения по изобретению также можно вводить с помощью ингалятора для сухого порошка или в виде тонкодисперсного порошка в сочетании с подходящим веществом носителя (например, сахарид), или в виде микросфер. Ингалятор, насосный распылитель или аэрозольный спрей могут быть в виде единичной или многократной дозировки. Дозировка может контролироваться с помощью клапана, который доставляет отмеренное количество активного вещества.

Соединения по изобретению также можно вводить в виде препаратов контролируемого высвобождения. Соединения высвобождаются с необходимой

скоростью для поддержания постоянной фармакологической активности в течение желаемого промежутка времени. Такие препаративные лекарственные формы обеспечивают доставку лекарственного препарата в организм в течение 5 предопределенного промежутка времени и таким образом поддерживают уровни лекарственного средства в терапевтическом диапазоне в течение более продолжительных промежутков времени, чем препараты с неконтролируемым высвобождением. Соединения также могут быть введены в состав препаратов с контролируемым высвобождением, в которых высвобождение лекарственного 10 средства является нацеленным. Например, высвобождение соединения может быть ограничено определенной областью пищеварительной системы за счет рН чувствительности препарата. Такие препараты хорошо известны специалистам в данной области.

В зависимости от нарушения, подвергаемого лечению пациента и пути введения 15 композиции можно вводить в различных дозах. Дозировка будет также зависеть от способности к всасыванию и частоты и пути введения. Такие дозировки можно вводить один, два или три, или более раз в день. Соединения по данному изобретению можно вводить субъектам в дозировках, колеблющихся от 0,01 мг до 500 мг на кг веса 20 тела в день, хотя неизбежно будут возникать изменения в зависимости от веса, пола и состояния субъекта, подвергаемого лечению, заболевания, подвергаемого лечению, и конкретного выбранного пути введения. Однако уровень дозировки, который находится в диапазоне от 0,1 мг до 10 мг, в виде одной дозы или разделенных доз наиболее желательно использовать для лечения заболеваний у людей. Альтернативно, 25 уровень дозировки является таким, что достигается концентрация соединения в сыворотке крови от 0,1 нМ до 10 мкМ.

Далее изобретение дополнительно проиллюстрировано примерами, которые никоим образом не предназначены для ограничения объема изобретения.

30 **Пример 1:**

4-[2-ФТОР-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНИЛ)ФЕНИЛ]-1-ПРОПИЛПИПЕРИДИН

К раствору 4-[2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил]пиперидина (0,4 г, 1,55 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) добавляли карбонат калия (0,3 г, 2,17 ммоль) и 1-иодпропан (0,151 мл, 1,55 ммоль) и смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 15 часов. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли 35 воду (50 мл). Водный остаток экстрагировали этилацетатом (3×50 мл) и объединенные органические фазы сушили, концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (этилацетат/метанол, 1:1), получая указанное в заголовке 40 соединение (0,37 г, 79%). Амин преобразовывали в соль хлористоводородной кислоты и перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый эфир: Т.пл. 255-257°C. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 299 (M+, 2), 271 (16), 270 (основной пик), 147 (9) 133 (10).

45 **Пример 2:**

1-ЭТИЛ-4-[2-ФТОР-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНИЛ)ФЕНИЛ]ПИПЕРИДИН

Получение в соответствии с примером 1:

4-[2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил]пиперидин (0,185 г, 0,72 ммоль), ацетонитрил (10 мл), карбонат калия (0,2 г, 1,44 ммоль), 1-иодэтан (0,06 мл, 0,75 ммоль). Выход: 0,15 50 г (73%). Амин преобразовывали в несколько различных солей и перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый эфир. Соль хлористоводородной кислоты - т.пл. 273-275°C, соль бромистоводородной кислоты - т.пл. 267-268°C, соль фумаровой кислоты - т.пл. 204-206°C, соль щавелевой кислоты - т.пл. 163-165°C,

сульфатная соль - т.пл. 263-265°C, соль малеиновой кислоты - 112-113°C. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 285 (M+, 12), 271 (15), 270 (основной пик), 147 (7) 133 (8).

Пример 2: (синтезирован другим путем)

1-ЭТИЛ-4-[2-ФТОР-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНИЛ)ФЕНИЛ]ПИПЕРИДИН

Смесь 1-этил-4-[2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил]-1,2,3,6-тетрагидропиридина (5 г, 17,7 ммоль), муравьиной кислоты (3,4 мл, 90 ммоль) и палладия-на-угле (1,1 г) в изопропаноле (50 мл) встряхивали в аппарате Парра в течение 20 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали и упаривали досуха. Добавляли водный карбонат натрия (10%, 200 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические фазы сушили (MgSO₄) и упаривали досуха. Колоночная флэш-хроматография (этилацетат/метанол, 1:1) давала указанное в заголовке соединение (3,5 г, 70%). Амин преобразовывали в соль хлористоводородной кислоты и перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый эфир: Т.пл. 280,2°C. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 285 (M+, 12), 270 (основной пик), 57 (19), 84 (15) 133 (9).

Пример 3:

4-[2-ХЛОР-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНИЛ)ФЕНИЛ]-1-ПРОПИЛПИПЕРИДИН

Смесь 4-[2-хлор-3-(метилсульфонил)фенил]-1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (0,46 г, 1,47 ммоль), оксида платины (0,11 г) и соляной кислоты (0,1 мл, конц.) в метаноле (30 мл) гидрировали при давлении 50 фт/кв.дюйм в течение 1 часа в атмосфере газообразного водорода. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали и упаривали досуха, получая 0,48 г неочищенного продукта в виде соли хлористоводородной кислоты. Очистка колоночной флэш-хроматографией (этилацетат/метанол, 1: 1) давала указанное в заголовке соединение (0,35 г, 75%). Амин преобразовывали в соль хлористоводородной кислоты и перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый эфир: Т.пл. 250-252°C. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 315 (M+, 3), 288 (37), 287 (15), 286 (основной пик) 129 (7).

Пример 4:

4-[2-МЕТИЛ-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНИЛ)ФЕНИЛ]-1-ПРОПИЛПИПЕРИДИН

Получение в соответствии с примером 1:
4-[2-метил-3-(метилсульфонил)фенил]пиперидин (0,41 г, 1,62 ммоль), ацетонитрил (40 мл), карбонат калия (0,53 г, 4,8 ммоль) и 1-йодпропан (0,127 мл, 1,62 ммоль). Выход: 0,238 г (50%). Амин преобразовывали в соль хлористоводородной кислоты и перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый эфир: т.пл. 233-235°C. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 295 (M+, 4), 267 (17), 266 (основной пик), 129 (13), 115 (14).

Пример 5:

3-(1-ЭТИЛПИПЕРИДИН-4-ил)-2-ГИДРОКСИБЕНЗОНИТРИЛ

К раствору 3-(1-этилпиперидин-4-ил)-2-фторбензонитрила (10 мг, 0,031 ммоль) в диметилсульфоксиде (1 мл) добавляли 2-бутин-1-ол (4,3 мг, 0,062 ммоль) и трет-бутоксид калия (7 мг, 0,063 ммоль). Смесь нагревали до 125°C в запаянной трубке при микроволновом облучении в течение 120 секунд. Добавляли водную соляную кислоту (10%, 10 мл) и водную фазу промывали диэтиловым эфиром (2×20 мл). Водную фазу подщелачивали, добавляя гидроксид натрия (5 М, 5 мл), и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенную органическую фазу сушили (MgSO₄) и упаривали при пониженном давлении, получая указанное в

заголовке соединение. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 230 (M+, 60), 229 (24), 216 (23), 215 (основной пик) 110 (30).

Пример 6:

2-(МЕТИЛСУЛЬФОНИЛ)-6-(1-ПРОПИЛПИПЕРИДИН-4-ИЛ)АНИЛИН

4-[2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил]-1-пропилпиперидин (0,45 г, 1,52 ммоль) растворяли в растворе аммиака в метаноле (7М, 15 мл). Смесь нагревали при 160°C в запаянной трубке при микроволновом облучении в течение 20 часов. Растворитель упаривали и неочищенный продукт очищали на препаративной ВЭЖХ системе.

Выход: 0,125 г (30%). Амин преобразовывали в соль хлористоводородной кислоты и перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый эфир: т.пл. 232-233°C.

Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 296 (M+, 22), 267 (основной пик), 224 (31), 130 (23), 117 (20).

Пример 7:

2-(1-ПРОПИЛПИПЕРИДИН-4-ИЛ)-6-(ТРИФТОРМЕТИЛ)БЕНЗОНИТРИЛ.

К раствору 4-[2-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1-пропилпиперидина (1,57 г, 5,4 ммоль) в N,N-диметилформамиде (35 мл) добавляли цианид натрия (1,0 г, 20 ммоль) и 18-краун-6-эфир (50 мг). Смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 15 часов и затем доводили до температуры окружающей среды. Добавляли водный карбонат натрия (10%, 50 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2x50 мл) и объединенные органические фазы сушили (MgSO₄) и упаривали при пониженном давлении, получая масло. Очистка колоночной флэш-хроматографией (этилацетат/метанол, 1:1) давала указанное в заголовке

соединение: 0,72 г (45%). Амин преобразовывали в соль хлористоводородной кислоты и перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый эфир: т.пл. 272-274°C.

Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 296 (M+, 4), 268 (16), 267 (основной пик), 204 (3), 184 (3).

Пример 8:

4-[2-МЕТОКСИ-3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ФЕНИЛ]-1-ПРОПИЛПИПЕРИДИН

Получение в соответствии с примером 1:

4-[2-метокси-3-(трифторметил)фенил]пиперидин (0,38 г, 1,47 ммоль), ацетонитрил (40 мл), карбонат калия (0,4 г, 3,7 ммоль) и 1-иодпропан (0,115 мл, 1,47 ммоль). Выход: 0,33 г (74%). Амин преобразовывали в соль хлористоводородной кислоты и перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый эфир: т.пл. 235,5°C. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 301 (M+, 7), 273 (22), 272 (основной пик), 229 (6), 159 (13).

Пример 9:

1-[2-ФТОР-3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ФЕНИЛ]-4-ПРОПИЛПИПЕРАЗИН

Получение в соответствии с примером 1:

1-[2-фтор-3-(трифторметил)фенил]пиперазин (0,97 г, 3,9 ммоль), ацетонитрил (50 мл), карбонат калия (0,81 г, 5,86 ммоль) и 1-иодпропан (0,457 мл, 4,6 ммоль). Выход: 0,57 г (50%). Амин преобразовывали в соль хлористоводородной кислоты и перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый эфир: т.пл. 180-181°C.

Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 290 (M+, 22), 262 (13), 261 (основной пик), 218 (18), 190 (22).

Пример 10:

1-[2-ФТОР-3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ФЕНИЛ]-4-(2-МЕТОКСИЭТИЛ)ПИПЕРАЗИН

Получение в соответствии с примером 1:

1-[2-фтор-3-(трифторметил)фенил]пиперазин (0,5 г, 2,0 ммоль), ацетонитрил (25 мл),

карбонат калия (0,42 г, 3,0 ммоль) и 1-бром-2-метоксиэтан (0,189 мл, 2,0 ммоль).
Выход: 0,26 г (42%). Амин преобразовывали в соль хлористоводородной кислоты и перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый эфир: т.пл. 170-171°C.
Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 306 (M+, 9), 262 (13), 261
5 (основной пик), 218 (23), 190 (23).

Пример 11:**1-(2,3-ДИХЛОРФЕНИЛ)-4-ПРОПИЛПИПЕРАЗИН**

Получение в соответствии с примером 1: 1-(2,3-дихлорфенил)пиперазин (1,0 г, 3,74
10 ммоль), ацетонитрил (40 мл), карбонат калия (1,55 г, 11,2 ммоль) и 1-иодпропан (0,293
мл, 3,74 ммоль). Выход: 0,23 г (20%). Амин преобразовывали в соль
хлористоводородной кислоты и перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый
эфир: т.пл. 220-221°C. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 274
15 (M+, 15), 272 (M+, 22), 245 (63), 243 (основной пик), 174 (22), 172 (27).

Пример 12:**1-АЛЛИЛ-4-[2-МЕТИЛ-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНИЛ)ФЕНИЛ]ПИПЕРИДИН**

Получение в соответствии с примером 1:
4-[2-метил-3-(метилсульфонил)фенил]пиперидин (0,01 г), ацетонитрил (2 мл), карбонат
20 калия (0,01) и аллилбромид (0,01 г). Масс-спектр: m/z (относительная
интенсивность, 70 эВ) 293 (M+, 16), 292 (16), 278 (26), 266 (основной пик), 129 (19).

Пример 13:**3-(1-ПРОПИЛПИПЕРИДИН-4-ИЛ)-2-(ТРИФТОРМЕТИЛ)БЕНЗОНИТРИЛ**

Получение в соответствии с примером 7:
25 4-[3-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1-пропилпиперидин (0,81 г, 2,8 ммоль),
N,N-диметилформамид (30 мл), цианид натрия (0,5 г, 10 ммоль) и 18-краун-6-эфир (30
мг). Выход: 0,53 г (64%). Амин преобразовывали в соль хлористоводородной кислоты
и перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый эфир: т.пл. 266-269°C.
30 Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 296 (M+, 3), 268 (16), 267
(основной пик), 204 (3), 184 (3).

Пример 14:**3-(4-ПРОПИЛПИПЕРАЗИН-1-ИЛ)-2-(ТРИФТОРМЕТИЛ)БЕНЗОНИТРИЛ**

Получение в соответствии с примером 1:
35 3-пиперазин-1-ил-2-(трифторметил)бензонитрил (0,83 г, 3,25 ммоль), ацетонитрил (40
мл), карбонат калия (0,88 г, 8,1 ммоль) и 1-иодпропан (0,255 мл, 3,25 ммоль). Выход:
0,74 г (77%). Амин преобразовывали в соль хлористоводородной кислоты и
перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый эфир: т.пл. 234-236°C.
40 Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 297 (M+, 15), 269 (14), 268
(основной пик), 225 (26), 177 (8).

Пример 15:**2-(МЕТИЛСУЛЬФОНИЛ)-6-(1-ПРОПИЛПИПЕРИДИН-4-ИЛ)БЕНЗОНИТРИЛ**

Получение в соответствии с примером 7:
45 4-[2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил]-1-пропилпиперидин (0,2 г, 0,67 ммоль),
N,N-диметилформамид (30 мл), цианид натрия (0,82 г, 1,67 ммоль) и 18-краун-6-эфир (5
мг). Выход: 0,06 г (29%). Амин преобразовывали в соль хлористоводородной кислоты
и перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый эфир: Масс-спектр: m/z
50 (относительная интенсивность, 70 эВ) 306 (M+, 3), 279 (6), 278 (16), 277 (основной
пик), 198 (5).

Пример 16:**4-[3-ФТОР-2-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ФЕНИЛ]-1-ПРОПИЛПИПЕРИДИН**

К раствору

4-[3-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (1,73 г, 6,0 ммоль) в этаноле (30 мл) добавляли никель Ренея (суспензия в воде, 10 мл) и реакционную смесь гидрировали водородом (50 фт/кв.дюйм) в течение 2 дней.

5 Фильтрование через слой целита и упаривание фильтрата давали 1,35 г неочищенного продукта. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 289 (M+, 4), 261 (16), 260 (основной пик), 176 (6) 70 (20).

Пример 17:

10 4-[2-ФТОР-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНИЛ)ФЕНИЛ]-1-(2-МЕТОКСИЭТИЛ)ПИПЕРИДИН

Получение в соответствии с примером 1:

4-[2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил]пиперидин (0,53 г, 1,64 ммоль), ацетонитрил (20 мл), карбонат калия (0,45 г, 3,2 ммоль), 1-бром-2-метоксиэтан (0,167 мл, 1,72 ммоль).

15 Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 315 (M+, 1), 271 (14), 270 (основной пик), 147 (10) 133 (9).

Пример 18:

4-[2-ФТОР-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНИЛ)ФЕНИЛ]-1-МЕТИЛПИПЕРИДИН

20 К раствору 4-[2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил]пиперидина (0,02 г, 0,078 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли карбонат калия (0,02 г, 0,14 ммоль) и иодметан (0,0047 мл, 0,078 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 271 (M+, 66), 270 (основной пик), 192 (9), 133 (13) 97 (32).

25 **Пример 19:**

1-БУТИЛ-4-[2-ФТОР-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНИЛ)ФЕНИЛ]ПИПЕРИДИН

Получение в соответствии с примером 1:

30 4-[2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил]пиперидин (0,02 г, 0,078 ммоль), ацетонитрил (2 мл), карбонат калия (0,02 г, 0,14 ммоль), 1-бромбутан (0,009 мл, 0,082 ммоль).

Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 313 (M+, 2), 271 (14), 270 (основной пик), 147 (7) 133 (7).

Пример 20:

4-[2-ФТОР-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНИЛ)ФЕНИЛ]-1-ИЗОПРОПИЛПИПЕРИДИН

35 Получение в соответствии с примером 1:

4-[2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил]пиперидин (0,02 г, 0,078 ммоль), ацетонитрил (2 мл), карбонат калия (0,02 г, 0,14 ммоль), 2-бромпропан (0,008 мл, 0,082 ммоль).

40 Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 299 (M+, 3), 285 (15), 284 (основной пик), 205 (6) 133 (4).

Пример 21:

4-[2-ФТОР-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНИЛ)ФЕНИЛ]-1-ИЗОБУТИЛ-ПИПЕРИДИН

Получение в соответствии с примером 1:

45 4-[2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил]пиперидин (0,02 г, 0,078 ммоль), ацетонитрил (2 мл), карбонат калия (0,02 г, 0,14 ммоль), 1-бром-2-метилпропан (0,009 мл, 0,082 ммоль).

Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 313 (M+, 1), 271 (15), 270 (основной пик), 147 (8) 133 (8).

Пример 22:

50 4-[2-ФТОР-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНИЛ)ФЕНИЛ]-1-(3,3,3-ТРИФТОРПРОПИЛ)ПИПЕРИДИН

Получение в соответствии с примером 1:

4-[2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил]пиперидин (0,02 г, 0,078 ммоль), ацетонитрил (2

мл), карбонат калия (0,02 г, 0,14 ммоль), 1,1,1-трифтор-3-иодпропан (0,010 мл, 0,082 ммоль). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 353 (M+, 11), 271 (15), 270 (основной пик), 152 (14) 133 (9).

Пример 23:

2-ФТОР-3-(1-ПРОПИЛПИПЕРИДИН-4-ИЛ)ФЕНИЛМЕТАНСУЛЬФОНАТ

Получение в соответствии с примером 1:

2-фтор-3-пиперидин-4-илфенилметансульфонат (0,01 г), ацетонитрил (2 мл), карбонат калия (0,01 г) и иодпропан (0,01 г). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 315 (M+, 4), 287 (16), 286 (основной пик), 236 (2), 207 (41).

Пример 24:

3-(1-АЛЛИЛПИПЕРИДИН-4-ИЛ)-2-ФТОРФЕНИЛМЕТАНСУЛЬФОНАТ

Получение в соответствии с примером 1:

2-фтор-3-пиперидин-4-илфенилметансульфонат (0,01 г), ацетонитрил (2 мл), карбонат калия (0,01 г) и аллилбромид (0,01 г). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 313 (M+, 28), 312 (25), 286 (42), 234 (основной пик), 207 (19).

Пример 25:

2-ФТОР-3-[1-

(2-МЕТОКСИЭТИЛ)ПИПЕРИДИН-4-ИЛ]ФЕНИЛМЕТАНСУЛЬФОНАТ

Получение в соответствии с примером 1:

2-фтор-3-пиперидин-4-илфенилметансульфонат (0,01 г), ацетонитрил (2 мл), карбонат калия (0,01 г) и 1-бром-2-метоксиэтан (0,01 г). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 331 (M+, 1), 288 (6), 287 (15), 286 (основной пик), 207 (47).

Пример 26:

1-[2-(1,3-ДИОКСОЛАН-2-ИЛ)ЭТИЛ]-4-

[2-ФТОР-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНИЛ)ФЕНИЛ]ПИПЕРИДИН

Получение в соответствии с примером 1:

4-[2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил]пиперидин (0,42 г, 1,63 ммоль), ацетонитрил (20 мл), карбонат калия (0,45 г, 3,2 ммоль) и 2-(2-бромэтил)-1,3-диоксолан (0,205 мл, 1,65 ммоль). Выход: 0,18 г (31%). Амин преобразовывали в соль хлористоводородной кислоты и перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый эфир: т.пл. 224-225°C. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 357 (M+, 3), 270 (основной пик), 257 (59), 256 (27), 178 (90).

Пример 27:

2-{4-[2-ФТОР-3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ФЕНИЛ]ПИПЕРИДИН-1-ИЛ}ЭТАНОЛ

Получение в соответствии с примером 1:

4-[2-фтор-3-(трифторметил)фенил]пиперидин (0,45 г, 1,82 ммоль), ацетонитрил (20 мл), карбонат калия (0,6 г, 1,1 ммоль) и 2-иодэтанол (0,16 мл, 2,0 ммоль). Выход: 0,35 г (66%). Амин преобразовывали в соль хлористоводородной кислоты и перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый эфир: т.пл. 224-226°C.

Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 291 (M+, 1), 260 (основной пик), 217 (5), 189 (3), 177 (7).

Пример 28:

4-[2-ХЛОР-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНИЛ)ФЕНИЛ]-1-ЭТИЛПИПЕРИДИН

Получение в соответствии с примером 3:

4-[2-хлор-3-(метилсульфонил)фенил]-1-этил-1,2,3,6-тетрагидропиперидин (0,6 г, 2,0 ммоль), метанол (25 мл), оксид платины (0,15 г). Выход: 0,35 г (58%). Амин преобразовывали в гидрохлоридную соль и перекристаллизовывали из смеси этанол/диизопропиловый эфир: т.пл. 264-265°C. Масс-спектр: m/z (относительная

интенсивность, 70 эВ) 301 (M+, 6), 301 (13), 300 (11), 288 (35) 286 (основной пик).

Пример 29:

2-(1-ПРОПИЛПИПЕРИДИН-4-ИЛ)-6-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ФЕНОЛ

4-[2-метокси-3-(трифторметил)фенил]-1-пропилпиперидин (0,18 г, 0,6 ммоль) и гидрохлорид пиридина (2 г) нагревали до 190°C и перемешивали в течение 2 часов. Добавляли водный карбонат натрия (10%, 50 мл) и этилацетат (50 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×50 мл) и объединенную органическую фазу сушили (MgSO₄) и упаривали при пониженном давлении, получая масло. Очистка колоночной флэш-хроматографией (этилацетат/метанол, 1:1) давала указанное в заголовке соединение: 0,17 г (98%). Амин преобразовывали в соль хлористоводородной кислоты и перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый эфир: т.пл. 218-220°C. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 287 (M+, 10), 259 (14), 258 (основной пик), 238 (15), 195 (19).

Пример 30:

2-(1-ПРОПИЛПИПЕРИДИН-4-ИЛ)-6-(ТРИФТОРМЕТОКСИ)ФЕНОЛ

Получение в соответствии с примером 29:

4-[2-метокси-3-(трифторметокси)фенил]-1-пропилпиперидин (1,32 г, 4,16 ммоль), гидрохлорид пиридина (3 г). Выход: 0,7 г (55%). Амин преобразовывали в соль хлористоводородной кислоты и перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый эфир: т.пл. 203-205°C. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 303 (M+, 11), 275 (15), 274 (основной пик), 145 (4), 117 (6).

Пример 31:

3-(1-ПРОПИЛПИПЕРИДИН-4-ИЛ)ФТАЛОНИТРИЛ

К раствору 4-[2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил]-1-пропилпиперидина (0,2 г, 0,67 ммоль) в N,N-диметилформамиде (30 мл) добавляли цианид натрия (0,82 г, 1,67 ммоль) и 18-краун-6-эфир (5 мг). Смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 15 часов и затем охлаждали до температуры окружающей среды. Добавляли водный карбонат натрия (10%, 50 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×50 мл) и объединенные органические фазы сушили (MgSO₄) и упаривали при пониженном давлении, получая масло. Очистка колоночной флэш-хроматографией (этилацетат/метанол, 1:1) давала указанное в заголовке соединение: 0,07 г (41%). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 253 (M+, 3), 225 (17), 224 (основной пик), 154 (6), 70 (12).

Пример 32:

3-{4-

[2-ФТОР-3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ФЕНИЛ]ПИПЕРИДИН-1-ИЛ}ПРОПАН-1-ОЛ

Получение в соответствии с примером 1:

4-[2-фтор-3-(трифторметил)фенил]пиперидин (0,45 г, 1,82 ммоль), ацетонитрил (20 мл), карбонат калия (0,6 г, 1,1 ммоль) и 3-бром-1-пропанол (0,185 мл, 2,0 ммоль). Выход: 0,16 г (29%). Амин преобразовывали в соль хлористоводородной кислоты и перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый эфир: т.пл. 259-261°C. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 305 (M+, 4), 261 (16), 260 (основной пик), 217 (5), 177 (9).

Пример 33:

3-(1-ЭТИЛПИПЕРИДИН-4-ИЛ)-2-ФТОРФЕНИЛМЕТАНСУЛЬФОНАТ

К раствору 3-(1-этилпиперидин-4-ил)-2-фторфенола (0,44 г, 1,97 ммоль) в хлористом метиле (20 мл) добавляли триэтиламин (4 мл) и метансульфонилхлорид (0,56 мл, 3,67 ммоль). Смесь перемешивали в течение 20 часов и добавляли воду (50 мл) и хлористый

метилен (50 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали хлористым метиленом (2×50 мл) и объединенные органические фазы сушили (MgSO₄) и упаривали при пониженном давлении, получая масло. Очистка колоночной флэш-хроматографией (этилацетат/метанол, 1:1) давала указанное в заголовке соединение: 0,39 г (66%). Амин преобразовывали в соль щавелевой кислоты и перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый эфир: т.пл. 161,5-163,2°C. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 301 (M+, 15), 287 (15), 286 (основной пик), 222 (23), 207 (38).

Пример 34:

3-(1-ЭТИЛПИПЕРИДИН-4-ил)-2-ФТОРФЕНИЛТРИФТОРМЕТАНСУЛЬФОНАТ

К раствору 3-(1-этилпиперидин-4-ил)-2-фторфенола (0,5 г, 2,24 ммоль) в хлористом метиле (20 мл) добавляли триэтиламин (4 мл) и ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (0,75 мл, 4,5 ммоль). Смесь перемешивали в течение 20 часов, добавляли воду (50 мл) и хлористый метилен (50 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали хлористым метиленом (2×50 мл) и объединенные органические фазы сушили (MgSO₄) и упаривали при пониженном давлении, получая масло. Очистка колоночной флэш-хроматографией (этилацетат/метанол, 1:1) давала указанное в заголовке соединение: 0,47 г (59%). Амин преобразовывали в соль фумаровой кислоты и перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый эфир: т.пл. 158-159°C. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 355 (M+, 20), 341 (18), 340 (основной пик), 222 (18), 207 (77).

Пример 35:

3-(1-ЭТИЛПИПЕРИДИН-4-ил)-2-ФТОР-N,N-ДИМЕТИЛБЕНЗОЛСУЛЬФОНАМИД

Получение в соответствии с примером 3: 3-(1-этил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-2-фтор-N,N-диметилбензолсульфонамид (0,27 г, 0,86 ммоль), метанол (10 мл), оксид платины (0,05 г). Выход: 0,16 г (59%). Амин преобразовывали в соль фумаровой кислоты и перекристаллизовывали из смеси этанол/диизопропиловый эфир: т.пл. 151-152°C. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 314 (M+, 18), 313 (11), 300 (17), 299 (основной пик) 191 (11).

Пример 36:

1-[3-(1-ЭТИЛПИПЕРИДИН-4-ил)-2-ФТОРФЕНИЛ]ЭТАНОН

К раствору 1-этил-4-[2-фтор-3-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)фенил]пиперидина (0,28 г, 0,95 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли раствор хлористого водорода в этаноле (5 мл, насыщенный) и смесь перемешивали в течение 20 часов. Растворитель упаривали и неочищенный продукт перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый эфир, получая указанное в заголовке соединение в виде соли хлористоводородной кислоты. Выход: 0,13 г (47%). Т.пл. 199-202°C. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 249 (M+, 19), 235 (15), 234 (основной пик), 149 (11) 133 (18).

Пример 37:

1-[3-(1-ЭТИЛПИПЕРИДИН-4-ИЛ)-2-ГИДРОКСИФЕНИЛ]ЭТАНОН

Получение в соответствии с примером 5: 1-[3-(1-этилпиперидин-4-ил)-2-фторфенил]этанон (12 мг, 0,048 ммоль), диметилсульфоксид (1 мл), 2-бутин-1-ол (6,7 мг, 0,096 ммоль), трет-бутоксид калия (11 мг, 0,096 ммоль). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 247 (M+, 57), 232 (основной пик), 218 (28), 147 (24) 84 (67).

Пример 38:

1-[2-ФТОР-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНИЛ)ФЕНИЛ]-4-ПРОПИЛПИПЕРАЗИН

Получение в соответствии с примером 1:

1-[2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил]пиперазин (0,13 г, 0,52 ммоль), ацетонитрил (4 мл), карбонат калия (0,14 г, 1,1 ммоль) и 1-иодпропан (0,05 мл, 0,55 ммоль). Выход: 0,1 г (64%). Амин преобразовывали в соль хлористоводородной кислоты и перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый эфир: Т.пл. 241-243°C. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 300 (M+, 18), 272 (14), 271 (основной пик), 228 (11), 70 (49).

Пример 39:

1-ЭТИЛ-4-{2-ФТОР-3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)СУЛЬФОНИЛ}ФЕНИЛ}ПИПЕРИДИН

Получение в соответствии с примером 1:

4-{2-фтор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}пиперидин (0,11 г, 0,35 ммоль), ацетонитрил (4 мл), карбонат калия (0,063 г, 0,7 ммоль) и 1-иодэтан (0,055 г, 0,35 ммоль). Выход: 0,068 г (57%). Амин преобразовывали в соль хлористоводородной кислоты и перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый эфир: т.пл. 189-191°C. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 339 (M+, 8), 325 (15), 324 (основной пик), 205 (6), 191 (15).

Пример 40:

1-АЛЛИЛ-4-[2-ФТОР-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНИЛ)ФЕНИЛ]ПИПЕРИДИН

Получение в соответствии с примером 1:

4-[2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил]пиперидин (0,34 г, 1,32 ммоль), ацетонитрил (4 мл), карбонат калия (0,34 г, 2,6 ммоль) и аллил бромид (0,12 мл, 1,38 ммоль). Выход: 0,2 г (51%). Амин преобразовывали в соль хлористоводородной кислоты и перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый эфир: т.пл. 259-261°C. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 297 (M+, 87), 296 (82), 270 (основной пик), 268 (41), 133 (57).

Пример 41:

1-ЭТИЛ-4-[2-ФТОР-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНИЛ)ФЕНИЛ]ПИПЕРАЗИН

Получение в соответствии с примером 1:

1-[2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил]пиперазин (0,13 г, 0,52 ммоль), ацетонитрил (4 мл), карбонат калия (0,14 г, 1,1 ммоль) и иодэтан (0,48 мл, 0,52 ммоль). Выход: 0,09 г (60%). Амин преобразовывали в соль хлористоводородной кислоты и перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый эфир: т.пл. 214-216°C. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 286 (M+, 59), 272 (14), 271 (87), 201 (11), 57 (основной пик).

Пример 42:

2-(1-ЭТИЛПИПЕРИДИН-4-ИЛ)-6-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ФЕНОЛ

Получение в соответствии с примером

1:2-пиперидин-4-ил-6-(трифторметил)фенол (0,01 г, 0,04 ммоль), ацетонитрил (2 мл), карбонат калия (0,01 г) и иодэтан (0,01 мл). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 273 (M+, 37), 259 (15), 258 (основной пик), 238 (18), 195 (19).

Пример 43:

2-[1-(2-ФТОРЭТИЛ)ПИПЕРИДИН-4-ИЛ]-6-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ФЕНОЛ

Получение в соответствии с примером 1:

2-пиперидин-4-ил-6-(трифторметил)фенол (0,01 г, 0,04 ммоль), ацетонитрил (2 мл), карбонат калия (0,01 г) и 1-бром-2-фторэтан (0,01 мл). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 291 (M+, 29), 259 (15), 258 (основной пик), 194 (22), 167 (11).

Пример 44:**2-(1-ИЗОПРОПИЛПИПЕРИДИН-4-ИЛ)-6-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ФЕНОЛ**

Получение в соответствии с примером 1:

2-пиперидин-4-ил-6-(трифторметил)фенол (0,01 г, 0,04 ммоль), ацетонитрил (2 мл),
 5 карбонат калия (0,01 г) и изопропилбромид (0,01 мл). Масс-спектр: m/z (относительная
 интенсивность, 70 эВ) 287 (M+, 13), 272 (основной пик), 253 (13), 252 (44), 166 (12).

Пример 45:**2-(1-ИЗОБУТИЛПИПЕРИДИН-4-ИЛ)-6-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ФЕНОЛ**

10 Получение в соответствии с примером 1:

2-пиперидин-4-ил-6-(трифторметил)фенол (0,01 г, 0,04 ммоль), ацетонитрил (2 мл),
 карбонат калия (0,01 г) и изобутилбромид (0,01 мл). Масс-спектр: m/z (относительная
 интенсивность, 70 эВ) 301 (M+, 4), 259 (13), 258 (основной пик), 238 (9), 194 (11).

Пример 46:**2-[1-(2,2,2-ТРИФТОРЭТИЛ)ПИПЕРИДИН-4-ИЛ]-6-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ФЕНОЛ**

15 Получение в соответствии с примером

1:2-пиперидин-4-ил-6-(трифторметил)фенол (0,01 г, 0,04 ммоль), ацетонитрил (2 мл),
 карбонат калия (0,01 г) и 1,1,1-трифтор-3-иодпропан (0,01 мл). Масс-спектр: m/z
 20 (относительная интенсивность, 70 эВ) 341 (M+, 40), 258 (основной пик), 195 (25), 167
 (28), 152 (56).

Пример 47:**4-[2-ФТОР-3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ФЕНИЛ]-1-(2-МЕТОКСИЭТИЛ)ПИПЕРИДИН**

Получение в соответствии с примером 1:

25 4-[2-фтор-3-(трифторметил)фенил]пиперидин (0,45 г, 1,82 ммоль), ацетонитрил (20 мл),
 карбонат калия (0,6 г, 1,1 ммоль) и 1-бром-2-метоксиэтан (0,16 мл, 2,0 ммоль). Выход:
 0,34 г (61%). Амин преобразовывали в соль хлористоводородной кислоты и
 перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый эфир: т.пл. 180-181°C.

30 Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 305 (M+, 2), 261 (14), 260
 (основной пик), 217 (5), 177 (9).

Пример 48:**4-[2-МЕТИЛ-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНИЛ)ФЕНИЛ]-1-ЭТИЛПИПЕРИДИН**

Получение в соответствии с примером 1:

35 4-[2-метил-3-(метил-сульфонил)фенил]пиперидин (0,17 г, 0,67 ммоль), ацетонитрил (20
 мл), карбонат калия (0,23 г, 1,67 ммоль) и 1-иодэтан (0,065 мл, 0,74 ммоль). Выход: 0,12
 г (64%). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 281 (M+, 22), 267
 (17), 266 (основной пик), 129 (12), 115 (24).

Пример 49:**1-ЭТИЛ-4-[2-ФТОР-3-(МЕТИЛСУЛЬФИНИЛ)ФЕНИЛ]ПИПЕРИДИН**

Получение в соответствии с примером 2:

1-этил-4-[2-фтор-3-(метилсульфинил)фенил]-1,2,3,6-тетрагидропиперидин (150 мг, 0,56
 ммоль), муравьиная кислота (0,1 мл, 2,8 ммоль), палладий-на-угле (0,1 г),

45 изопропанол (20 мл). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 269
 (M+, 11), 254 (основной пик), 239 (84), 84 (13), 57 (11).

Пример 50:**4-{2-ФТОР-3-[(ТРИФТОРМЕТИЛ)СУЛЬФОНИЛ]ФЕНИЛ}-****1-ПРОПИЛПИПЕРИДИН**

50 Получение в соответствии с примером 1:

4-{2-фтор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}пиперидин (0,01 г), ацетонитрил (2 мл),
 карбонат калия (0,01 г) и 1-иодпропан (0,01 г). Масс-спектр: m/z (относительная

интенсивность, 70 эВ) 353 (M+, 1), 325 (15), 324 (основной пик), 191 (37), 133 (14).

Пример 51:

1-АЛЛИЛ-4-{2-ФТОР-3-
[(ТРИФТОРМЕТИЛ)СУЛЬФОНИЛ]ФЕНИЛ}ПИПЕРИДИН

Получение в соответствии с примером 1:

4-{2-фтор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}пиперидин (0,01 г), ацетонитрил (2 мл), карбонат калия (0,01 г) и аллилбромид (0,01 г). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 351 (M+, 47), 350 (61), 324 (основной пик), 322 (29), 133 (36).

Пример 52:

4-{2-ФТОР-3-[(ТРИФТОРМЕТИЛ)СУЛЬФОНИЛ]ФЕНИЛ}-1-(2-МЕТОКСИЭТИЛ)ПИПЕРИДИН

Получение в соответствии с примером 1:

4-{2-фтор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}пиперидин (0,01 г), ацетонитрил (2 мл), карбонат калия (0,01 г) и 1-бром-2-метоксиэтан (0,01 г). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 369 (M+, 1), 325 (15), 324 (основной пик), 191 (37), 133 (14).

Пример 53:

2-(4-{2-ФТОР-3-
[(ТРИФТОРМЕТИЛ)СУЛЬФОНИЛ]ФЕНИЛ}ПИПЕРИДИН-1-ИЛ)ЭТАНОЛ

Получение в соответствии с примером 1:

4-{2-фтор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}пиперидин (0,01 г), ацетонитрил (2 мл), карбонат калия (0,01 г) и 2-иодэтанол (0,01 г). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 355 (M+, 1), 325 (15), 324 (основной пик), 191 (36), 133 (12).

Пример 54:

4-{2-ФТОР-3-[(ТРИФТОРМЕТИЛ)СУЛЬФОНИЛ]ФЕНИЛ}-1-МЕТИЛПИПЕРИДИН

Получение в соответствии с примером 18:

4-{2-фтор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}пиперидин (0,01 г), ацетонитрил (2 мл), карбонат калия (0,01 г) и иодметан (0,01 г). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 325 (M+, 63), 324 (основной пик), 305 (13), 191 (32), 133 (24).

Пример 55:

1-(2-МЕТОКСИЭТИЛ)-4-
[2-МЕТИЛ-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНИЛ)ФЕНИЛ]ПИПЕРИДИН

Получение в соответствии с примером 1:

4-[2-метил-3-(метилсульфонил)фенил]пиперидин (0,01 г), ацетонитрил (2 мл), карбонат калия (0,01 г) и аллилбромид (0,01 г). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 311 (M+, 2), 267 (17), 266 (основной пик), 129 (8), 70 (10).

Пример 56:

2-(1-ЭТИЛПИПЕРИДИН-4-ИЛ)-6-(ТРИФТОРМЕТОКСИ)ФЕНОЛ

Получение в соответствии с примером 1:

2-пиперидин-4-ил-6-(трифторметокси)фенол (0,01 г), ацетонитрил (2 мл), карбонат калия (0,01 г) и 2-иодэтан (0,01 г). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 289 (M+, 45), 288 (20), 275 (15), 274 (основной пик), 84 (26).

Пример 57:

2-[1-(2-ГИДРОКСИЭТИЛ)ПИПЕРИДИН-4-ИЛ]-6-(ТРИФТОРМЕТОКСИ)ФЕНОЛ

Получение в соответствии с примером 1:

2-пиперидин-4-ил-6-(трифторметокси)фенол (0,01 г), ацетонитрил (2 мл), карбонат

калия (0,01 г) и 2-иодэтанол (0,01 г). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 305 (M+, 1), 275 (15), 274 (основной пик), 117 (5), 70 (20).

Пример 58:

1-[2-ФТОР-3-(1-ПРОПИЛПИПЕРИДИН-4-ИЛ)ФЕНИЛ]ЭТАНОН

Получение в соответствии с примером 1:

1-(2-фтор-3-пиперидин-4-илфенил)этанон (0,01 г), ацетонитрил (2 мл), карбонат калия (0,01 г) и 2-иодпропан (0,01 г). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 263 (M+, 4), 235 (15), 234 (основной пик), 163 (3), 133 (4).

Пример 59:

1-{2-ФТОР-3-[1-(2-ГИДРОКСИЭТИЛ)ПИПЕРИДИН-4-ИЛ]ФЕНИЛ}ЭТАНОН

Получение в соответствии с примером 1:

1-(2-фтор-3-пиперидин-4-илфенил)этанон (0,01 г), ацетонитрил (2 мл), карбонат калия (0,01 г) и 2-иодэтанол (0,01 г). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 265 (M+, 1), 235 (16), 234 (основной пик), 133 (5), 109 (5).

Пример 60:

1-[3-(1-АЛЛИЛПИПЕРИДИН-4-ИЛ)-2-ФТОРФЕНИЛ]ЭТАНОН

Получение в соответствии с примером 1:

1-(2-фтор-3-пиперидин-4-илфенил)этанон (0,01 г), ацетонитрил (2 мл), карбонат калия (0,01 г) и аллилбромид (0,01 г). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 261 (M+, 89), 260 (82), 234 (основной пик), 218 (25), 82 (32).

Пример 61:

1-{2-ФТОР-3-[1-(2-МЕТОКСИЭТИЛ)ПИПЕРИДИН-4-ИЛ]ФЕНИЛ}ЭТАНОН

Получение в соответствии с примером 1:

1-(2-фтор-3-пиперидин-4-илфенил)этанон (0,01 г), ацетонитрил (2 мл), карбонат калия (0,01 г) и 1-бром-2-метоксиэтан (0,01 г). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 279 (M+, 1), 235 (16), 234 (основной пик), 163 (3), 133 (4).

Пример 62:

1-[3-(1-АЛЛИЛПИПЕРИДИН-4-ИЛ)-2-ФТОРФЕНИЛ]-2,2,2-ТРИФТОРЭТАНОН

Получение в соответствии с примером 1:

2,2,2-трифтор-1-(2-фтор-3-пиперидин-4-илфенил)этанон (0,01 г), ацетонитрил (2 мл), карбонат калия (0,01 г) и аллилбромид (0,01 г). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 315 (M+, 60), 314 (82), 288 (основной пик), 286 (31), 96 (36).

Пример 63:

2,2,2-ТРИФТОР-1-{2-ФТОР-3-[1-(2-МЕТОКСИЭТИЛ)ПИПЕРИДИН-4-ИЛ]ФЕНИЛ}ЭТАНОН

Получение в соответствии с примером 1:

2,2,2-трифтор-1-(2-фтор-3-пиперидин-4-илфенил)этанон (0,01 г), ацетонитрил (2 мл), карбонат калия (0,01 г) и 1-бром-2-метоксиэтан (0,01 г). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 333 (M+, 1), 289 (15), 288 (основной пик), 264 (4), 148 (6).

Пример 64:

1-[3-(1-ЭТИЛПИПЕРИДИН-4-ИЛ)-2-ФТОРФЕНИЛ]-2,2,2-ТРИФТОРЭТАНОН

Получение в соответствии с примером 1:

2,2,2-трифтор-1-(2-фтор-3-пиперидин-4-илфенил)этанон (0,70 г, 2,54 ммоль), ацетонитрил (30 мл), карбонат калия (0,35 г) и 2-иодэтан (0,40 г, 2,54 ммоль). Выход: 0,21 г (27%). Амин преобразовывали в соль фумаровой кислоты и перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый эфир: т.пл. 109-110°C. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 303 (M+, 13), 302 (10), 289

(16), 288 (основной пик), 234 (7).

Пример 65:

2,2,2-ТРИФТОР-1-[2-ФТОР-3-(1-ПРОПИЛПИПЕРИДИН-4-ИЛ)ФЕНИЛ]ЭТАНОН

Получение в соответствии с примером 1:

5 2,2,2-трифтор-1-(2-фтор-3-пиперидин-4-илфенил)этанон (0,01 г), ацетонитрил (2 мл), карбонат калия (0,01 г) и 1-иодпропан (0,01 г). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 317 (M+, 3), 289 (15), 288 (основной пик), 248 (4), 109 (6).

Пример 66:

10 2,2,2-ТРИФТОР-1-{2-ФТОР-3-[1-(2-МЕТОКСИЭТИЛ)ПИПЕРИДИН-4-ИЛ]ФЕНИЛ}ЭТАНОЛ

Получение в соответствии с примером 1:

15 2,2,2-трифтор-1-(2-фтор-3-пиперидин-4-илфенил)этанол (0,01 г), ацетонитрил (2 мл), карбонат калия (0,01 г) и 1-бром-2-метоксиэтан (0,01 г). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 335 (M+, 1), 291 (15), 290 (основной пик), 207 (4), 149 (7).

Пример 67:

1-[3-(1-ЭТИЛПИПЕРИДИН-4-ИЛ)-2-ФТОРФЕНИЛ]-2,2,2-ТРИФТОРЭТАНОЛ

20 Получение в соответствии с примером 1:

2,2,2-трифтор-1-(2-фтор-3-пиперидин-4-илфенил)этанол (0,01 г), ацетонитрил (2 мл), карбонат калия (0,01 г) и иодэтан (0,01 г). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 305 (M+, 17), 304 (13), 291 (15), 290 (основной пик), 149 (5).

Пример 68:

25 2,2,2-ТРИФТОР-1-[2-ФТОР-3-(1-ПРОПИЛПИПЕРИДИН-4-ИЛ)ФЕНИЛ]ЭТАНОЛ

Получение в соответствии с примером 1:

30 2,2,2-трифтор-1-(2-фтор-3-пиперидин-4-илфенил)этанол (0,01 г), ацетонитрил (2 мл), карбонат калия (0,01 г) и иодпропан (0,01 г). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 319 (M+, 4), 291 (14), 290 (основной пик), 220 (3), 149 (3).

Пример 69:

3-(1-ЭТИЛПИПЕРИДИН-4-ИЛ)ФТАЛОНИТРИЛ

Получение в соответствии с примером 31:

35 1-этил-4-[2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил]пиперидин (1,06 г, 3,72 ммоль), N,N-диметилформаид (30 мл), цианид натрия (0,7 г, 14,0 ммоль) и 18-краун-6-эфир (5 мг). Выход: 0,35 г. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 239 (M+, 3), 225 (17), 224 (основной пик), 154 (6), 71 (5).

Пример 70:

40 1-АЛЛИЛ-4-[2-ФТОР-3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ФЕНИЛ]ПИПЕРИДИН

Получение в соответствии с примером 1:

45 4-[2-фтор-3-(трифторметил)фенил]пиперидин (0,45 г, 1,82 ммоль), ацетонитрил (20 мл), карбонат калия (0,6 г, 1,1 ммоль) и аллилбромид (0,16 мл, 2,0 ммоль). Выход: 0,42 г (80%). Амин преобразовывали в соль хлористоводородной кислоты и перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый эфир: т.пл. 224-226°C. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 287 (M+, 70), 286 (90), 260 (основной пик), 258 (53), 82 (95).

Пример 71:

50 4-[2-ФТОР-3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ФЕНИЛ]-1-ПРОПИЛПИПЕРИДИН

Смесь 4-[2-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (5,0 г, 17,4 ммоль), палладия-на-угле (0,4 г) и соляной кислоты (0,5 мл, конц.) в метаноле (30 мл) гидрировали в атмосфере водорода при давлении 50 фт/кв.дюйм в

течение 15 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали и упаривали досуха, получая 4,7 г неочищенного продукта. Очистка колоночной флэш-хроматографией (изооктан/этилацетат, 1:1) давала указанное в заголовке соединение (2,57 г, 51%). Амин преобразовывали в соль хлористоводородной кислоты и перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый эфир: т.пл. 258-260°C. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 289 (M+, 4), 261 (16), 260 (основной пик), 177 (6) 70 (15).

Синтез промежуточных соединений, использованных в вышеуказанных примерах, описан далее в получениях.

Получение 1:

4-[2-ФТОР-3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ФЕНИЛ]-1-ПРОПИЛПИПЕРИДИН-4-ОЛ

К раствору 3-бром-2-фторбензотрифторида (9,0 г, 37 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (100 мл) в атмосфере азота добавляли по каплям при -78°C н-бутиллитий (2,5 М в гексане, 16,2 мл, 40,5 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 часа, после чего добавляли по каплям раствор свежеперегнанного 4-пропил-1-пиперидона (5,2 г, 37 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (50 мл). Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут и затем температуру доводили до температуры окружающей среды. Добавляли воду (100 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические фазы сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха. Маслянистый осадок очищали колоночной флэш-хроматографией (этилацетат/метанол, 1:1), получая указанное в заголовке соединение (8,0 г). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 305 (M+, 5), 276 (основной пик), 258 (35), 191 (21), 185 (17).

Получение 2:

4-[2-ФТОР-3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ФЕНИЛ]-1-ПРОПИЛ-1,2,3,6-ТЕТРАГИДРОПИРИДИН

Раствор 4-[2-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1-пропилпиперидин-4-ола (8,0 г, 26 ммоль) в трифторуксусной кислоте (80 мл) нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 20 часов. Смесь выливали на лед и подщелачивали 10М раствором гидроксида натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл) и объединенные органические фазы сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (этилацетат/метанол, 1:1), получая указанное в заголовке соединение (5,6 г). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 287 (M+, 22), 259 (16), 258 (основной пик), 177 (10), 147 (10).

Получение 3:

1-БРОМ-2-ХЛОР-3-(МЕТИЛТИО)БЕНЗОЛ

К раствору 1,3-дибром-2-хлорбензола (3,4 г, 12,6 ммоль) в безводном диэтиловом эфире (60 мл) в атмосфере азота при -78°C добавляли по каплям н-бутиллитий (2,5 М в гексане, 5,0 мл, 12,6 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 часа, после чего добавляли по каплям диметилдисульфид (1,0 мл, 13,9 ммоль). Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут и затем температуру доводили до температуры окружающей среды. Добавляли воду (100 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические фазы сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (изооктан), получая указанное в заголовке соединение (1,23 г). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 240 (M+, 28), 238 (M+, основной пик), 236 (71), 205 (29), 142 (27).

Получение 4:

1-БРОМ-2-ХЛОР-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНИЛ)БЕНЗОЛ

К смеси 1-бром-2-хлор-3-(метилтио)бензола (1,23 г, 5,2 ммоль) и периодата натрия (3,3 г, 15,6 ммоль) в смеси четыреххлористый углерод/ацетонитрил/вода (1:1:2, 30 мл) добавляли трихлорид рутения (1 мг, 0,05 мол.%). Полученную смесь
 5 перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 минут, после чего добавляли водный раствор карбоната натрия (10%, 50 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические фазы сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (1,4 г).
 10 Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 270 (M+, 66), 268 (M+, 48), 208 (65), 190 (77), 75 (основной пик).

Получение 5:**4-[2-ХЛОР-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНИЛ)ФЕНИЛ]ПИРИДИН**

К смеси 1-бром-2-хлор-3-(метилсульфонил)бензола (1,3 г, 4,8 ммоль),
 15 1-пиридил-4-бороновой кислоты (0,78 г, 6,3 ммоль) и карбонаты натрия (0,98 г, 12 ммоль) в смеси толуол/этанол (1:1, 60 мл) в атмосфере азота добавляли тетрааксипалладий (0,7 г, 0,48 ммоль). Смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 48 часов, охлаждали до температуры окружающей среды,
 20 после чего добавляли воду (50 мл) и этилацетат (100 мл). Органический слой отделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические фазы упаривали досуха и растворяли в водной соляной кислоте (10%, 50 мл). Раствор промывали диэтиловым эфиром (2×40 мл), подщелачивали 2М гидроксидом натрия и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические фазы
 25 сушили (MgSO₄) и упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (1,0 г). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 269 (M+, 39), 267 (M+, основной пик), 188 (67), 153 (47), 126 (82).

Получение 6:**4-[2-ХЛОР-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНИЛ)ФЕНИЛ]-1-ПРОПИЛ-1,2,3,6-ТЕТРАГИДРОПИРИДИН**

К неразбавленному 4-[2-хлор-3-(метилсульфонил)фенил]пиридину (1,0 г, 3,8 ммоль) добавляли 1-иодпропан (5 мл) и полученную смесь нагревали при 100°C в течение 2
 35 часов. Избыток 1-иодпропана упаривали при пониженном давлении и добавляли этанол (60 мл). Смесь охлаждали до -20°C и добавляли порциями боргидрид натрия (1,3 г, 38 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа, после чего добавляли водный раствор карбоната натрия (10%, 50 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×100 мл) и объединенные органические фазы
 40 сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (этилацетат/метанол, 1:1), получая указанное в заголовке соединение (0,5 г). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 313 (M+, 18), 286 (39), 285 (17), 284 (основной пик), 128 (12).

Получение 7:**1-БРОМ-2-МЕТОКСИ-3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)БЕНЗОЛ**

К раствору 3-бром-2-фторбензотрифторида (1,0 г, 4,1 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли раствор метоксида натрия в метаноле (30%, 0,73 мл, 4,1 ммоль). Смесь нагревали при микроволновом облучении при 150°C в течение 10 минут. Реакционную
 50 смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (0,89 г). Масс-спектр: m/z (относительная

интенсивность, 70 эВ) 256 (M+, 87), 254 (M+, 89), 239 (26), 211 (24), 132 (основной пик).

Получение 8:

4-[2-МЕТОКСИ-3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ФЕНИЛ]ПИРИДИН

Получение в соответствии с получением 5:

1-бром-2-метокси-3-(трифторметил)бензол (0,89 г, 3,5 ммоль), толуол (30 мл), этанол (30 мл), 1-пиридил-4-бороновая кислота (0,56 г) и карбонат натрия (0,71 г), тетраакиспалладий (0,51 г). Выход: 0,42 г. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 253 (M+, основной пик), 238 (29), 233 (18), 183 (31), 133 (19).

Получение 9:

4-[2-МЕТОКСИ-3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ФЕНИЛ]ПИПЕРИДИН

К раствору 4-[2-метокси-3-(трифторметил)фенил]пиридина (0,42 г, 1,66 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли оксид платины (0,10 г) и соляную кислоту (0,1 мл, конц.) и реакционную смесь гидрировали в атмосфере водорода при давлении 50 фт./кв.дюйм в течение 1 часа. Фильтрование через слой целита и упаривание фильтрата давали 0,48 г неочищенного продукта в виде соли хлористоводородной кислоты. Соль растворяли в водном растворе карбоната натрия (10%, 50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (0,38 г). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 260 (M+, 2), 258 (M+, 7), 229 (14), 228 (основной пик) 59 (15).

Получение 10:

1-БРОМ-2-МЕТИЛ-3-(МЕТИЛТИО)БЕНЗОЛ

К раствору 1-бром-3-фтор-2-метилбензола (2,0 г, 10,6 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли метантиолят натрия (0,85 г, 11,7 ммоль) и смесь перемешивали в течение 15 минут при 150°C. После охлаждения добавляли водный раствор карбоната натрия (10%, 50 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×50 мл) и объединенные органические фазы сушили (MgSO₄) и упаривали при пониженном давлении, получая масло. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (изооктан), получая указанное в заголовке соединение (1,33 г). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 218 (M+, 98), 216 (M+, 92), 202 (26), 200 (26), 122 (основной пик), 121 (56).

Получение 11:

1-БРОМ-2-МЕТИЛ-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНИЛ)БЕНЗОЛ

Соединение получено в соответствии с получением 4:

1-бром-2-метил-3-(метилтио)бензол (1,33 г), четыреххлористый углерод (8 мл), ацетонитрил (8 мл), вода (16 мл), периодат натрия (3,9 г), трихлорид рутения (1 мг). Выход: 1,6 г. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 250 (M+, 69), 248 (M+, 67), 169 (49), 90 (63), 89 (основной пик).

Получение 12:

4-[2-МЕТИЛ-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНИЛ)ФЕНИЛ]ПИРИДИН

Соединение получено в соответствии с получением 5:

1-бром-2-метил-3-(метилсульфонил)бензол (1,1 г, 4,5 ммоль), толуол (30 мл), этанол (30 мл), 1-пиридил-4-бороновая кислота (0,73 г) и карбонат натрия (0,91 г), тетраакиспалладий (0,65 г). Выход: 0,40 г. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 247 (M+, 96), 246 (51), 168 (53), 167 (основной пик), 139 (51).

Получение 13:

4-[2-МЕТИЛ-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНИЛ)ФЕНИЛ]ПИПЕРИДИН

Соединение получено в соответствии с получением 9:

4-[2-метил-3-(метилсульфонил)фенил]пиридин (0,4 г, 1,6 ммоль), метанол (10 мл), оксид платины (0,10 г), соляная кислота (0,1 мл, конц.). Выход: 0,41 г. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 247 (M+, 96), 246 (51), 168 (53), 167 (основной пик), 139 (51).

Получение 14:

4-[3-ФТОР-2-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ФЕНИЛ]-1-ПРОПИЛПИПЕРИДИН-4-ОЛ

Соединение получено в соответствии с получением 1:

1-бром-3-фтор-2-(трифторметил)бензол (2,5 г, 10,3 ммоль), безводный диэтиловый эфир (100 мл), н-бутиллитий (2,5 М в гексане, 4,0 мл, 10,3 ммоль), 4-пропил-1-пиперидон (1,45 г, 10,3 ммоль). Выход: 2,98 г. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 305 (M+, 7), 277 (14), 276 (основной пик), 258 (57), 163 (7).

Получение 15:

4-[3-ФТОР-2-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ФЕНИЛ]-1-ПРОПИЛ-1,2,3,6-ТЕТРАГИДРОПИРИДИН

Соединение получено в соответствии с получением 2:

4-[3-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1-пропилпиперидин-4-ол (2,98 г, 9,8 ммоль), соляная кислота (40 мл, конц.). Выход: 2,37 г. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 305 (M+, 7), 277 (14), 276 (основной пик), 258 (57), 163 (7).

Получение 16:

4-[3-ФТОР-2-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ФЕНИЛ]-1-ПРОПИЛПИПЕРИДИН

К раствору

4-(3-фтор-2-(трифторметил)фенил)-1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (1,73 г, 6,0 ммоль) в этаноле (30 мл) добавляли никель Ренея (суспензия в воде, 10 мл) и реакционную смесь гидрировали в атмосфере водорода (50 фт/кв.дюйм) в течение 2 дней. Фильтрование через слой целита и упаривание фильтрата давали 1,35 г неочищенного продукта. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 289 (M+, 4), 261 (16), 260 (основной пик), 176 (6) 70 (20).

Получение 17:

3-(1-ЭТИЛПИПЕРИДИН-4-ил)-2-ФТОРБЕНЗОНИТРИЛ

К раствору 3-(1-этилпиперидин-4-ил)-2-фторбензамида (0,46 г, 1,83 ммоль) в безводном N,N-диметилформамиде (4 мл) добавляли свежеперегранный треххлористый фосфор (0,42 мл, 4,57 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Раствор выливали на лед и подщелачивали добавлением водного раствора карбоната натрия (10%, 50 мл). Этилацетат (50 мл) добавляли и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×50 мл) и объединенные органические фазы сушили (MgSO₄) и упаривали при пониженном давлении, получая масло. Очистка колоночной флэш-хроматографией (этилацетат/метанол, 1:1) давала указанное в заголовке соединение: 0,32 г (75%). Амин преобразовывали в соль щавелевой кислоты и перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый эфир: Т.пл. 156-158°C. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 232 (M+, 12), 218 (14), 217 (основной пик), 147 (10), 134 (13).

Получение 18:

4-[2-ФТОР-3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ФЕНИЛ]-1-ПРОПИЛПИПЕРИДИН

Смесь 4-[2-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (5,0 г, 17,4 ммоль), палладия-на-угле (0,4 г) и соляной кислоты (0,5 мл, конц.) в метаноле (30 мл) гидрировали в атмосфере водорода при давлении 50 фт/кв.дюйм в течение 15 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат

концентрировали и упаривали досуха, получая 4,7 г неочищенного продукта. Очистка колоночной флэш-хроматографией (изооктан/этилацетат, 1:1) давала указанное в заголовке соединение (2,57 г, 51%). Амин преобразовывали в соль хлористоводородной кислоты и перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый эфир: т.пл. 258-260°C. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 289 (M+, 4), 261 (16), 260 (основной пик), 177 (6) 70 (15).

Получение 19:

ТРЕТ-БУТИЛ-4-[2-ФТОР-3-(ТРИФТОРМЕТОКСИ)ФЕНИЛ]-4-ГИДРОКСИПИПЕРИДИН-1-КАРБОКСИЛАТ

Способ получения в соответствии с получением 30:

1-фтор-2-(трифторметокси)бензол (10 г, 55,5 ммоль), сухой тетрагидрофуран (30 мл), диизопропиламид лития (2 М в гексане, 31 мл, 62 ммоль) и 4-Вос-1-пиперидон (13,3 г, 66,6 ммоль). Выход: 11,5 г. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 379 (M+, 1), 306 (7), 305 (14), 261 (10), 57 (основной пик).

Получение 20:

4-[2-ФТОР-3-(ТРИФТОРМЕТОКСИ)ФЕНИЛ]-1,2,3,6-ТЕТРАГИДРОПИРИДИН
Соединение получено в соответствии с получением 31:

трет-бутил-4-[2-фтор-3-(трифторметокси)-фенил]-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (11,5 г, 30,3 ммоль), полифосфорная кислота (15 мл). Выход: 3,33 г. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 261 (M+, основной пик), 232 (17), 193 (24), 147 (64), 82 (86).

Получение 21:

3-ПИПЕРАЗИН-1-ИЛ-2-(ТРИФТОРМЕТИЛ)БЕНЗОНИТРИЛ

Раствор 3-фтор-2-(трифторметил)бензонитрила (1,2 г, 6,3 ммоль) и пиперазина (0,72 г, 8,4 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) нагревали при микроволновом облучении при 150°C в течение 15 минут. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл) и водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха. Очистка колоночной флэш-хроматографией (этилацетат/метанол, 1:1) давала указанное в заголовке соединение: 1,1 г. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 255 (M+, 16), 214 (11), 213 (основной пик), 171 (8), 151 (7).

Получение 22:

1-[2-ФТОР-3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ФЕНИЛ]ПИПЕРАЗИН

К раствору 3-бром-2-фторбензотрифторида (1,72 г, 7,1 ммоль) в толуоле (50 мл) в атмосфере азота добавляли пиперазин (0,89 г, 10,6 ммоль), трет-бутоксид калия (0,95 г, 9,9 ммоль), бис(добензилиденацетон)палладий (0) (0,19 г, 0,21 ммоль) и (+/-)-1,1'-бинафтил-2,2'-диил гидрофосфат (0,13 г, 0,21 ммоль). Полученную смесь нагревали при 80°C в течение 20 часов. Фильтрацию через слой целита и упаривание фильтра давали 2,1 г неочищенного продукта. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (этилацетат/метанол, 1:1), получая указанное в заголовке соединение (0,96 г). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 248 (M+, 23), 207 (10), 206 (основной пик), 190 (17), 163 (8).

Получение 23:

1-БРОМ-2-ФТОР-3-(МЕТИЛТИО)БЕНЗОЛ

К раствору 1-бром-2-фторбензола (2,0 г, 11,4 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (50 мл) в атмосфере азота при -78°C добавляли диизопропиламид лития (2,5 М в гексане, 6,28 мл, 15,4 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 минут, после чего добавляли диметилдисульфид (0,92 мл, 15,4 ммоль) и перемешивание

продолжали при -78°C дополнительно в течение часа. Температуру реакционной смеси доводили до температуры окружающей среды и добавляли водный раствор серной кислоты (10%, 50 мл). Фазы отделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические фазы сушили (MgSO_4) и упаривали досуха, получая масло. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (изооктан), получая указанное в заголовке соединение (1,26 г). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 222 (M^+ , основной пик), 220 (M^+ ; 91), 189 (24), 187 (25), 126 (97).

Получение 24:

ТРЕТ-БУТИЛ-4-[2-ФТОР-3-(МЕТИЛТИО)ФЕНИЛ]-4-ГИДРОКСИПИПЕРИДИН-1-КАРБОКСИЛАТ

К раствору 1-бром-2-фтор-3-(метилтио)бензола (1,1 г, 4,95 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (50 мл) в атмосфере азота при -78°C добавляли по каплям *n*-бутиллитий (2,5 М в гексане, 2,1 мл, 5,2 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 минут при -78°C и затем в течение 2 минут доводили температуру до -20°C и опять охлаждали до -78°C . К полученной смеси при -78°C добавляли по каплям раствор 4-Вос-1-пиперидона (1,04 г, 5,2 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (50 мл). Смесь перемешивали при -78°C в течение 10 минут и затем доводили температуру до температуры окружающей среды. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические фазы сушили, концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (изооктан/этилацетат 2:1), получая указанное в заголовке соединение (1,25 г). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 341 (M^+ , 11), 285 (24), 267 (14), (11), 57 (основной пик).

Получение 25:

4-[2-ФТОР-3-(МЕТИЛТИО)ФЕНИЛ]-1,2,3,6-ТЕТРАГИДРОПИРИДИН

Соединение получено в соответствии с получением 2:

трет-бутил-4-[2-фтор-3-(метилтио)фенил]-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (2,0 г, 5,86 ммоль), трифторуксусная кислота (20 мл). Выход: 1,42 г. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 223 (M^+ , основной пик), 222 (32), 147 (61), 146 (47), 133 (27).

Получение 26:

МЕТИЛ-4-[2-ФТОР-3-(МЕТИЛТИО)ФЕНИЛ]-3,6-ДИГИДРОПИРИДИН-1(2Н)-КАРБОКСИЛАТ

К раствору 4-[2-фтор-3-(метилтио)фенил]-1,2,3,6-тетрагидропиридина (1,35 г, 6,05 ммоль) и триэтиламина (1,2 мл, 7,2 ммоль) в хлористом метиле (20 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор метилхлорформиата (0,49 г, 6,6 ммоль) в хлористом метиле (5 мл). Смесь перемешивали в течение 15 минут при 0°C и в течение 1 часа при температуре окружающей среды. Реакцию гасили водным раствором карбоната натрия (10%, 50 мл), фазы отделяли и водную фазу экстрагировали хлористым метилом (3×50 мл). Объединенные органические фазы сушили (MgSO_4), фильтровали и упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (0,95 г). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 281 (M^+ , 65), 267 (16), 266 (основной пик), (27), 146 (25).

Получение 27:

МЕТИЛ-4-[2-ФТОР-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНИЛ)ФЕНИЛ]-3,6-ДИГИДРОПИРИДИН-1(2Н)-КАРБОКСИЛАТ

К раствору метил 4-[2-фтор-3-(метилтио)фенил]-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (0,9 г, 3,2

ммоль) в хлористом метиле (50 мл) при 0°C добавляли порциями в течение 30 минут м-хлорпербензойную кислоту (1,21 г, 7,0 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 часов и затем дополнительно в течение часа при температуре окружающей

5 среды. Добавляли водный раствор карбоната натрия (10%, 100 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали хлористым метилом (3×50 мл) и объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором соли (50 мл), сушили (MgSO₄) и упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (1,24 г). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 313 (M+, 47), 298 (основной пик), 254 (25),
10 (22), 146 (26).

Получение 28:

МЕТИЛ-4-

[2-ФТОР-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНИЛ)ФЕНИЛ]ПИПЕРИДИН-1-КАРБОКСИЛАТ

Соединение получено в соответствии с получением 18:

15 метил-4-[2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил]-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (1,45 г, 4,6 ммоль), палладий-на-угле (0,2 г) и соляная кислота (0,5 мл, конц.). Выход: 0,76 г. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 315 (M+, 41), 256 (основной пик), 236 (54), 141 (43) 114 (50).

20 **Получение 29:**

4-[2-ФТОР-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНИЛ)ФЕНИЛ]ПИПЕРИДИН

К раствору

метил-4-[2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил]пиперидин-1-карбоксилата (0,7 г, 2,2 ммоль) в этаноле (4 мл) добавляли соляную кислоту (3 М, 10 мл) и смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 24 часов. Этанол упаривали и водный остаток подщелачивали гидроксидом натрия (5 М) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором соли (50 мл), сушили (MgSO₄) и упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (0,5 г, 91%). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 257 (M+, 6), 237 (95), 208 (83), 173 (основной пик) 130 (69).

Получение 30:

4-[2-ФТОР-3-(ТРИФТОРМЕТОКСИ)ФЕНИЛ]-1-ПРОПИЛПИПЕРИДИН-4-ОЛ

35 К раствору 1-фтор-2-(трифторметокси)бензола (1,22 г, 6,77 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (30 мл) при -78°C, в атмосфере азота добавляли по каплям диизопропиламид лития (2,5 М в гексане, 3,0 мл, 7,45 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 часа, после чего добавляли по каплям раствор свежеперегнанного 4-пропил-1-пиперидона (0,96 г, 6,77 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (20 мл).
40 Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут и затем температуру доводили до температуры окружающей среды. Добавляли воду (100 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические фазы сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха. Маслянистый остаток очищали
45 колоночной флэш-хроматографией (этилацетат/метанол, 1:1), получая указанное в заголовке соединение (0,83 г). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 321 (M+, 5), 293 (14), 292 (основной пик), 274 (25), 207 (10).

Получение 31:

4-[2-ФТОР-3-(ТРИФТОРМЕТОКСИ)ФЕНИЛ]-

50 1-ПРОПИЛ-1,2,3,6-ТЕТРАГИДРОПИРИДИН

Смесь 4-[2-фтор-3-(трифторметокси)фенил]-1-пропил-пиперидин-4-ол (0,83 г, 2,6 ммоль) и полифосфорной кислоты (10 мл) нагревали при 100°C в течение 2 часов. Смесь выливали на лед и подщелачивали 5М раствором гидроксида натрия. Смесь

экстрагировали этилацетатом (3×100 мл) и объединенные органические фазы сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (0,62 г). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 303 (M+, 24), 275 (14), 274 (основной пик), 147 (7), 133 (6).

Получение 32:

4-[2-ФТОР-3-(ТРИФТОРМЕТОКСИ)ФЕНИЛ]-1-ПРОПИЛПИПЕРИДИН

Соединение получено в соответствии с получением 18:

4-[2-фтор-3-(трифторметокси)фенил]-1-пропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин (0,55 г, 1,8 ммоль), палладий-на-угле (0,09 г) и соляная кислота (0,5 мл, конц.). Выход: 0,22 г (40%). Амин преобразовывали в соль хлористоводородной кислоты и перекристаллизовывали из смеси этанол/диэтиловый эфир: т.пл. 221-222°C.

Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 305 (M+, 3), 277 (14), 276 (основной пик), 233 (6) 193 (8).

Получение 33:

4-[2-ФТОР-3-(ТРИФТОРМЕТОКСИ)ФЕНИЛ]ПИПЕРИДИН

Соединение получено в соответствии с получением 18:

4-[2-фтор-3-(трифторметокси)фенил]-1,2,3,6-тетрагидропиридин (3,33 г, 12,7 ммоль), палладий-на-угле (0,35 г), соляная кислота (0,5 мл), метанол (30 мл). Выход: 2,68 г.

Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 263 (M+, 39), 262 (27), 206 (8), 178 (7) 56 (основной пик).

Получение 34:

4-[2-МЕТОКСИ-3-(ТРИФТОРМЕТОКСИ)ФЕНИЛ]-1-ПРОПИЛПИПЕРИДИН

К раствору 4-[2-фтор-3-(трифторметокси)фенил]-1-пропилпиперидина (1,92 г, 6,3 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли раствор метоксида натрия в метаноле (30%, 3 мл) и смесь нагревали при 150°C в течение 1 часа. Добавляли воду (50 мл) и этилацетат (50 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×50 мл) и объединенные органические фазы сушили (MgSO₄) и упаривали при пониженном давлении, получая масло. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (этилацетат/метанол, 1:1), получая указанное в заголовке соединение (1,32 г). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 317 (M+, 6), 289 (17), 288 (основной пик), 204 (6), 175 (8).

Получение 35:

3-БРОМ-2-ФТОР-N,N-ДИМЕТИЛБЕНЗОЛСУЛЬФОНАМИД

3-бром-2-фторбензолтиол (1,9 г, 9,2 ммоль), периодат натрия (4,8 г, 22,9 ммоль) и трихлорид рутения (5 мг) в ацетонитриле (60 мл) перемешивали при 0°C в течение 5 минут, после чего добавляли по каплям сульфонил хлорид (1,9 мл, 22,9 ммоль). Смесь перемешивали дополнительно в течение часа и добавляли этилацетат (50 мл) и водный раствор карбоната натрия (10%, 50 мл). Фазы отделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). К объединенной органической фазе добавляли диметиламин (40% в воде, 10 мл) и смесь перемешивали в течение 1 часа. Упаривание растворителей и очистка флэш-хроматографией давали указанное в заголовке соединение (1,1 г). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 283 (M+, 47), 281 (M+, 44), 239 (32), 73 (59), 94 (основной пик).

Получение 36:

2-ФТОР-N,N-ДИМЕТИЛ-3-ПИРИДИН-4-ИЛБЕНЗОЛСУЛЬФОНАМИД

Соединение получено в соответствии с получением 5:

3-бром-2-фтор-N,N-диметилбензолсульфонамид (1,2 г, 3,54 ммоль), толуол (30 мл), этанол (30 мл), 1-пиридил-4-бороновая кислота (0,57 г, 4,25 ммоль), карбонат

натрия (0,8 г), тетраакиспалладий (0,55 г). Выход: 0,51 г. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 280 (M+, основной пик), 173 (95), 172 (90), 145 (32), 125 (40).

Получение 37:

3-(1-ЭТИЛ-1,2,3,6-ТЕТРАГИДРОПИРИДИН-4-ИЛ)-
2-ФТОР-N,N-ДИМЕТИЛБЕНЗОЛСУЛЬФОНАМИД

Соединение получено в соответствии с получением 6:

2-фтор-N,N-диметил-3-пиридин-4-илбензолсульфонамид (0,59 г, 2,11 ммоль),

1-иодэтан (3 мл), этанол (40 мл), боргидрид натрия (0,4 г, 10,5 ммоль). Выход: 0,27 г. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 312 (M+, основной пик), 311 (33), 297 (93), 146 (36), 110 (32).

Получение 38:

1-БРОМ-2-ФТОР-3-[(ТРИФТОРМЕТИЛ)ТИО]БЕНЗОЛ

1-Бром-3-[(3-бром-2-фторфенил)дитио]-2-фторбензол (1,23 г, 2,98 ммоль)

растворяли в безводном тетрагидрофуран (40 мл) и добавляли в атмосфере азота трифторметилтриметилсилан (2M в ТГФ). Раствор охлаждали до -10°C и добавляли порциями трис(диметиламино)сера(триметилсилил)дифторид (3 мл, 6,0 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 часов. Добавляли воду (50 мл) и этилацетат (50 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2x50 мл) и объединенные органические фазы сушили (MgSO₄) и упаривали при пониженном давлении, получая масло. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (изооктан/этилацетат, 1:1), получая указанное в заголовке соединение (0,45 г). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 276 (M+, 62), 274 (M+, 58), 207 (35), 205 (31), 126 (основной пик).

Получение 39:

1-БРОМ-2-ФТОР-3-[(ТРИФТОРМЕТИЛ)СУЛЬФОНИЛ]БЕНЗОЛ

Соединение получено в соответствии с получением 4:

1-бром-2-фтор-3-[(трифторметил)тио]бензол (0,37 г), четыреххлористый углерод (4 мл), ацетонитрил (4 мл), вода (8 мл), периодат натрия (0,86 г), трихлорид рутения (1 мг). Выход: 0,3 г. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 308 (M+, 18), 306 (M+, 19), 239 (57), 173 (60), 94 (основной пик).

Получение 40:

4-{2-ФТОР-3-[(ТРИФТОРМЕТИЛ)СУЛЬФОНИЛ]ФЕНИЛ}ПИРИДИН

Соединение получено в соответствии с получением 5:

1-бром-2-фтор-3-[(трифторметил)сульфонил]бензол (0,3 г, 0,98 ммоль), толуол (20 мл), этанол (20 мл), 1-пиридил-4-бороновая кислота (0,16 г, 1,17 ммоль), карбонат натрия (0,22 г), тетраакиспалладий (0,15 г). Выход: 0,16 г. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 305 (M+, основной пик), 236 (64), 172 (79), 145 (35), 125 (36).

Получение 41:

4-{2-ФТОР-3-[(ТРИФТОРМЕТИЛ)СУЛЬФОНИЛ]ФЕНИЛ}ПИПЕРИДИН

Соединение получено в соответствии с получением 9:

4-{2-фтор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}пиридин (0,16 г, 0,53 ммоль), метанол (10 мл), оксид платины (0,02 г). Выход: 0,11 г. Масс-спектр: m/z

(относительная интенсивность, 70 эВ) 311 (M+, 2), 291 (47), 164 (92), 130 (62) 69 (основной пик).

Получение 42:

ТРЕТ-БУТИЛ-4-[2-ФТОР-3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ФЕНИЛ]-

4-ГИДРОКСИПИПЕРИДИН-1-КАРБОКСИЛАТ

Соединение получено в соответствии с получением 24:

1-бром-2-фтор-3-(трифторметил)бензол (8,0 г, 32,9 ммоль), безводный диэтиловый эфир (100 мл), н-бутиллитий (2,5 М в гексане, 13 мл, 32,9 ммоль), 4-вос-1-пиперидон (7,8 г, 39,5 ммоль). Выход: 8,5 г. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 363 (M+, 2), 289 (44), 245 (28), 191 (23), 57 (основной пик).

Получение 43:

4-[2-ФТОР-3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ФЕНИЛ]-1,2,3,6-ТЕТРАГИДРОПИРИДИН

Соединение получено в соответствии с получением 31:

трет-бутил-4-[2-фтор-3-(трифторметил)фенил]-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (8,5 г, 23,4 ммоль), полифосфорная кислота (30 мл). Выход: 4,2 г. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 245 (M+, основной пик), 244 (52), 177 (45), 147 (99), 82 (96).

Получение 44:

4-[2-ФТОР-3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ФЕНИЛ]ПИПЕРИДИН

Соединение получено в соответствии с получением 18:

4-[2-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1,2,3,6-тетрагидропиперидин (4,2 г, 17,1 ммоль), метанол (20 мл), палладий-на-угле (0,42 г) и соляная кислота (0,2 мл, конц.). Выход: 1,8 г. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 247 (M+, 22), 190 (8), 177(5), 169 (7) 56 (основной пик).

Получение 45:

4-[2-ХЛОР-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНИЛ)ФЕНИЛ]-1-ЭТИЛ-1,2,3,6-ТЕТРАГИДРОПИРИДИН

Соединение получено в соответствии с получением 6:

4-[2-хлор-3-(метилсульфонил)фенил]пиперидин (1,77 г, 6,6 ммоль), 1-иодэтан (5 мл), этанол (40 мл), боргидрид натрия (2,2 г, 58 ммоль). Выход: 0,6 г. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 300 (M+, 24), 299 (M+, 71), 298 (33), 284 (основной пик), 110 (74).

Получение 46:

1-(БЕНЗИЛОКСИ)-3-БРОМ-2-ФТОРБЕНЗОЛ

К раствору 3-бром-2-фторфенола (1,8 г, 9,42 ммоль) в ацетоне (25 мл) добавляли карбонат натрия (2,55 г, 20 ммоль) и смесь перемешивали в течение 5 минут. Добавляли бензилбромид (1,2 мл, 10,3 ммоль) и реакцию нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 20 часов. Добавляли воду (50 мл) и этилацетат (50 мл) и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×50 мл) и объединенные органические фазы сушили (MgSO₄) и упаривали при пониженном давлении, получая масло. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (изооктан/этилацетат, 5:1), получая указанное в заголовке соединение (2,8 г). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 282 (M+, 2), 280 (M+, 2), 163 (2), 161 (2), 91 (основной пик).

Получение 47:

4-[3-(БЕНЗИЛОКСИ)-2-ФТОРФЕНИЛ]-1-ЭТИЛПИПЕРИДИН-4-ОЛ

Соединение получено в соответствии с получением 1:

1-(бензилокси)-3-бром-2-фторбензол (2,8 г, 9,96 ммоль), безводный диэтиловый эфир (100 мл), н-бутиллитий (2,5 М в гексане, 5,2 мл, 9,9 ммоль), 4-этил-1-пиперидон (1,5 мл, 10,9 ммоль). Выход: 2,1 г. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 329 (M+, 30), 314 (56), 296 (20), 238 (59), 91 (основной пик).

Получение 48:

3-(1-ЭТИЛ-1,2,3,6-ТЕТРАГИДРОПИРИДИН-4-ИЛ)-2-ФТОРФЕНОЛ

Соединение получено в соответствии с получением 2:

4-[3-(бензилокси)-2-фторфенил]-1-этилпиперидин-4-ол (1,9 г, 5,77 ммоль), трифторуксусная кислота (5 мл). Выход: 1,1 г. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 221 (M+, основной пик), 220 (43), 206 (95), 163 (10), 110 (14).

Получение 49:**3-(1-ЭТИЛПИПЕРИДИН-4-ИЛ)-2-ФТОРФЕНОЛ**

Соединение получено в соответствии с получением 18:

3-(1-этил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-2-фторфенол (1,1 г, 4,97 ммоль), метанол (20 мл), палладий-на-угле (0,26 г) и соляная кислота (0,2 мл, конц.). Выход: 1,1 г. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 223 (M+, 32), 222 (17), 209 (13), 208 (основной пик) 84 (20).

Получение 50:**3-ТРИМЕТИЛСИЛИЛ-2-ФТОРБРОМБЕНЗОЛ**

К раствору 1-бром-2-фторбензола (2,0 г, 11,42 ммоль) и триметилсилилхлорида (5,79 мл, 45,69 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (30 мл) при -78°C в атмосфере азота добавляли по каплям диизопропиламид лития (2 М в гексане, 28 мл, 12,56 ммоль).

Смесь перемешивали в течение 1 часа и затем температуру доводили до температуры окружающей среды. Добавляли 10% соляную кислоту (100 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические фазы сушили (MgSO₄),

фильтровали и упаривали досуха. Маслянистый осадок очищали колоночной

флэш-хроматографией (этилацетат/изооктан, 1:1), получая указанное в заголовке соединение (2,3 г). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 248 (M+, 22), 246 (20), 151 (96), 105 (основной пик), 75 (64).

Получение 51:**1-(3-БРОМ-2-ФТОРФЕНИЛ)ЭТАНОН**

Треххлористый алюминий (1,51 г, 11,3 ммоль) в безводном хлористом метиле (10 мл) охлаждали до 0°C и добавляли в виде одной порции хлористый ацетил (0,80 мл, 11,3 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 минут, после чего добавляли по каплям раствор 3-триметилсилил-2-фторбромбензола (2,33 г, 9,4 ммоль) в безводном хлористом метиле (10 мл). Смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 2 часов. Температуру смеси поддерживали на уровне температуры окружающей среды на водяной бане и медленно добавляли водный карбонат натрия (10%, 50 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×50 мл) и объединенную органическую фазу сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали.

Очистка флэш-хроматографией (этилацетат/изооктан, 1:1) давала указанное в заголовке соединение (1,7 г). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 218 (M+, 32), 216 (M+, 34), 203 (основной пик), 201 (97), 94 (61).

Получение 52:**1-(2-ФТОР-3-ПИРИДИН-4-ИЛ)ФЕНИЛ)ЭТАНОН**

Соединение получено в соответствии с получением 5:

1-(3-бром-2-фторфенил)этанон (2,18 г, 10,0 ммоль), толуол (20 мл), этанол (20 мл), 1-пиридил-4-бороновая кислота (1,35 г, 11,0 ммоль), карбонат натрия (2,65 г), тетракиспалладий (0,9 г). Выход: 1,14 г. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 215 (M+, 35), 201 (12), 200 (основной пик), 171 (18), 125 (14).

Получение 53:**4-[2-ФТОР-3-(2-МЕТИЛ-1,3-ДИОКСОЛАН-2-ИЛ)ФЕНИЛ]ПИРИДИН**

Смесь 1-(2-фтор-3-пиридин-4-илфенил)этанола (1,28 г, 5,95 ммоль),

этиленгликоля (1,66 мл, 29,75 ммоль), молекулярных сит (5 г, 3Å) и моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты (0,11 г, 0,59 ммоль) в толуоле (20 мл) нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 2 часов. Молекулярные сита отфильтровывали, и остаток упаривали досуха. Очистка колоночной
 5 флэш-хроматографией (этилацетат) давала указанное в заголовке соединение (1,0 г). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 259 (M+, 1), 245 (15), 244 (основной пик), 200 (56), 87 (17).

Получение 54:

10 1-ЭТИЛ-4-[2-ФТОР-3-(2-МЕТИЛ-1,3-ДИОКСОЛАН-2-ИЛ)ФЕНИЛ]-
 1,2,3,6-ТЕТРАГИДРОПИРИДИН

Соединение получено в соответствии с получением 6:

4-[2-фтор-3-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)фенил]пиридин (0,95 г, 3,66 ммоль),
 1-иодэтан (4 мл), этанол (40 мл), боргидрид натрия (1,0 г, 29,3 ммоль). Выход: 0,88 г.
 15 Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 291 (M+, основной пик), 276 (94), 219 (29), 110 (46), 87 (29).

Получение 55:

1-ЭТИЛ-4-[2-ФТОР-3-
 20 (2-МЕТИЛ-1,3-ДИОКСОЛАН-2-ИЛ)ФЕНИЛ]ПИПЕРИДИН

Соединение получено в соответствии с получением 18:

1-этил-4-(2-фтор-3-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)фенил]-1,2,3,6-тетрагидропиридин (0,73
 г, 2,5 ммоль), метанол (20 мл), палладий-на-угле (0,32 г) и соляная кислота (0,2 мл,
 конц.). Выход: 0,7 г. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 293
 25 (M+, 23), 292 (12), 279 (15), 278 (основной пик), 84 (16).

Получение 56:

3-БРОМ-2-ФТОРБЕНЗОЙНАЯ КИСЛОТА

К раствору 1-бром-2-фторбензола (6,0 г, 34,3 ммоль) в безводном
 30 тетрагидрофуране (50 мл) в атмосфере азота при -78°C добавляли диизопропиламид
 лития (2,5 М в гексане, 18,8 мл, 37,7 ммоль). Смесь перемешивали в течение 50 минут и
 затем выливали на дробленый твердый сухой лед (твердый диоксид углерода).
 Температуру реакционной смеси доводили до температуры окружающей среды и
 добавляли водный карбонат натрия (10%, 50 мл). Водную фазу промывали
 35 диэтиловым эфиром (2×100 мл) и затем подкисляли добавлением водной
 хлористоводородной кислоты. Подкисленную водную фазу экстрагировали
 этилацетатом (2×50 мл), объединенные органические фазы сушили (MgSO₄) и
 упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (4,24 г).

Получение 57:

3-БРОМ-2-ФТОРБЕНЗАМИД

К раствору 3-бром-2-фторбензойной кислоты (3,77 г, 17,2 ммоль) в безводном
 тетрагидрофуране (200 мл) добавляли триэтиламин (4,77 мл, 34,4 ммоль) и хлористый
 тионил (1,69 мл, 21,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа и
 45 затем гасили аммиаком в метаноле (10 мл, насыщенный раствор). После
 дополнительного перемешивания в течение часа смесь упаривали, и неочищенный
 продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (этилацетат/изооктан 1:1),
 получая указанное в заголовке соединение (1,76 г). Масс-спектр: m/z (относительная
 50 интенсивность, 70 эВ) 219 (M+, 26), 217 (M+, 26), 203 (62), 201 (70), 94 (основной пик).

Получение 58:

2-ФТОР-3-ПИРИДИН-4-ИЛБЕНЗАМИД

Получение в соответствии с получением 5: 3-бром-2-фторбензамид (1,2 г, 5,5

ммоль), толуол (20 мл), этанол (20 мл), 1-пиридил-4-бороновая кислота (0,74 г, 6,05 ммоль), карбонат натрия (2,65 г), тетраакиспалладий (0,57 г). Выход: 0,47 г.

Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 216 (M+, 76), 200 (основной пик), 172 (20), 145 (18), 125 (19).

Получение 59:

3-(1-ЭТИЛ-1,2,3,6-ТЕТРАГИДРОПИРИДИН-4-ИЛ)-2-ФТОРБЕНЗАМИД

Соединение получено в соответствии с получением 6:

2-фтор-3-пиридин-4-илбензамид (0,94 г, 4,34 ммоль), 1-иодэтан (3 мл), этанол (40 мл), боргидрид натрия (1,25 г, 34,8 ммоль). Выход: 0,75 г. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 248 (M+, основной пик), 247 (37), 233 (99), 146 (22), 110 (41).

Получение 60:

3-(1-ЭТИЛПИПЕРИДИН-4-ИЛ)-2-ФТОРБЕНЗАМИД

Соединение получено в соответствии с получением 18:

3-(1-этил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-2-фторбензамид (0,75 г, 3,0 ммоль), метанол (20 мл), палладий-на-угле (0,2 г) и соляная кислота (0,2 мл, конц.). Выход: 0,57 г. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 250 (M+, 48), 249 (26), 236 (34), 235 (основной пик), 109 (30).

Получение 61:

2-ПИПЕРИДИН-4-ИЛ-6-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ФЕНОЛ

Соединение получено в соответствии с примером 29:

4-[2-метокси-3-(трифторметил)фенил]пиперидин (0,07 г, 0,27 ммоль), гидрохлорид пиридина (0,4 г). Выход: 0,05 г. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 245 (M+, основной пик), 226 (21), 167 (25), 140 (15), 56 (42).

Получение 62:

1-[2-ФТОР-3-(МЕТИЛТИО)ФЕНИЛ]ПИПЕРАЗИН

Соединение получено в соответствии с получением 22:

1-бром-2-фтор-3-(метилтио)бензол (2,15 г, 9,7 ммоль), толуол (50 мл), пиперазин (4,19 г, 48,5 ммоль), трет-бутоксид калия (1,31 г, 13,6 ммоль), бис(дибензилиденацетон)палладий(0) (0,27 г, 0,064 ммоль) и (+/-)-1,1'-бинафтил-2,2'-диилгидрофосфат (0,18 г, 0,064 ммоль). Выход: 1,25 г. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 226 (M+, 20), 191 (12), 185 (10), 184 (основной пик), 168 (15).

Получение 63:

МЕТИЛ-4-[2-ФТОР-3-(МЕТИЛТИО)ФЕНИЛ]ПИПЕРАЗИН-1-КАРБОКСИЛАТ

Соединение получено в соответствии с получением 26:

1-[2-фтор-3-(метилтио)фенил]пиперазин (1,25 г, 5,53 ммоль), триэтиламин (1,2 мл, 7,2 ммоль), хлористый метилен (50 мл), метилхлорформиат (0,49 г, 6,6 ммоль). Выход: 1,56 г. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 284 (M+, 99), 196 (основной пик), 184 (44), 169 (54), 56 (60).

Получение 64:

МЕТИЛ-4-

[2-ФТОР-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНИЛ)ФЕНИЛ]ПИПЕРАЗИН-1-КАРБОКСИЛАТ

К охлажденному льдом раствору

метил-4-[2-фтор-3-(метилтио)фенил]пиперазин-1-карбоксилата (1,4 г, 4,9 ммоль) в серной кислоте (1 М, 10 мл) добавляли вольфрамат натрия (0,016 г, 0,05 ммоль) в виде одной порции с последующим добавлением по каплям перекиси водорода (30%, 1,25 мл, 12,2 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 55°C и перемешивали в течение 20 часов. Температуру реакционной смеси доводили до температуры окружающей среды и

добавляли водный раствор гидроксида натрия (5 М, 50 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенную органическую фазу сушили (MgSO₄) и упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение.

Выход (1,1 г). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 316 (M+, 58), 296 (30), 228 (основной пик), 216 (38), 56 (71).

Получение 65:

1-[2-ФТОР-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНИЛ)ФЕНИЛ]ПИПЕРАЗИН

Соединение получено в соответствии с получением 29:

метил-4-[2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил]пиперазин-1-карбоксилат (1,0 г, 3,16 ммоль) в этаноле (8 мл), соляная кислота (6 М, 20 мл). Выход: 0,34 г. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 258 (M+, 17), 215 (13), 216 (основной пик), 209 (6), 137 (9).

Получение 66:

4-[2-МЕТОКСИ-3-(ТРИФТОРМЕТОКСИ)ФЕНИЛ]ПИПЕРИДИН

Соединение получено в соответствии с получением 34:

4-[2-фтор-3-(трифторметокси)фенил]пиперидин (1,23 г, 4,7 ммоль), N,N-диметилформамид (20 мл), метоксид натрия в метаноле (30%, 2,35 мл, 13,2 ммоль).

Выход: 1,32 г.

Получение 67:

2-ПИПЕРИДИН-4-ИЛ-6-(ТРИФТОРМЕТОКСИ)ФЕНОЛ

Соединение получено в соответствии с примером 29:

4-[2-метокси-3-(трифторметокси)фенил]пиперидин (1,31 г, 4,7 ммоль), гидрохлорид пиридина (4 г). Выход: 0,5 г. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 261 (M+, основной пик), 260 (31), 244 (11), 215 (6), 56 (93).

Получение 68:

1-(2-ФТОР-3-ПИПЕРИДИН-4-ИЛФЕНИЛ)ЭТАНОН

Соединение получено в соответствии с получением 9:

1-(2-фтор-3-пиридин-4-илфенил)этанон (0,2 г, 0,93 ммоль), соляная кислота (0,05 мл, конц.), метанол (5 мл), оксид платины (0,02 г). Выход: 0,2 г. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 221 (M+, 25), 220 (37), 178 (96), 149 (41) 101 (20).

Получение 69:

1-(3-БРОМ-2-ФТОРФЕНИЛ)-2,2,2-ТРИФТОРЭТАНОН

К раствору 1-бром-2-фторбензола (5,0 г, 28,6 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (50 мл) в атмосфере азота при -78°C добавляли диизопропиламид лития (2,0 М в гексане, 15,7 мл, 31,4 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 минут, после чего добавляли этилтрифторацетат (3,76 мл, 31,4 ммоль) и перемешивание продолжали при -78°C в течение еще одного часа. Температуру реакционной смеси доводили до температуры окружающей среды и добавляли воду (50 мл). Фазы отделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические фазы сушили (MgSO₄) и упаривали досуха, получая масло. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (изооктан), получая указанное в заголовке соединение (2,38 г). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 272 (M+, 11), 270 (M+, 11), 203 (97), 201 (основной пик), 173 (46).

Получение 70:

2,2,2-ТРИФТОР-1-(2-ФТОР-3-ПИРИДИН-4-ИЛФЕНИЛ)ЭТАНОН

Соединение получено в соответствии с получением 5:

1-(3-бром-2-фторфенил)-2,2,2-трифторэтанон (2,38 г, 8,78 ммоль), толуол (40 мл), этанол (40 мл), 1-пиридил-4-бороновая кислота (1,43 г, 10,5 ммоль), карбонат

натрия (2,0 г), тетраакиспалладий (1,38 г, 0,88 ммоль). Выход: 1,36 г. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 269 (M+, 43), 200 (основной пик), 172 (22), 145 (18), 125 (22).

Получение 71:

2,2,2-ТРИФТОР-1-(2-ФТОР-3-ПИПЕРИДИН-4-ИЛФЕНИЛ)ЭТАНОН

Соединение получено в соответствии с получением 9:

2,2,2-трифтор-1-(2-фтор-3-пиридин-4-илфенил)этанон (1,26 г, 4,68 ммоль), соляная кислота (0,2 мл, конц.), метанол (20 мл), оксид платины (0,12 г). Выход: 0,98 г.

Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 275 (M+, 94), 274 (66), 149 (23), 101 (25) 56 (основной пик).

Получение 72:

2,2,2-ТРИФТОР-1-(2-ФТОР-3-ПИПЕРИДИН-4-ИЛФЕНИЛ)ЭТАНОЛ

2,2,2-трифтор-1-(2-фтор-3-пиперидин-4-илфенил)этанон (0,045 г, 0,16 ммоль) растворяли в этаноле (10 мл) и добавляли боргидрид натрия (0,026 г, 0,064 ммоль).

Полученную смесь перемешивали в течение 24 часов, после чего добавляли водный раствор карбоната натрия (10%, 20 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×20 мл) и объединенные органические фазы сушили (MgSO₄), фильтровали и

упаривали досуха. Выход: 0,03 г. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 277 (M+, 87), 276 (69), 178 (14), 103 (19), 56 (основной пик).

Получение 73:

2-ФТОР-3-ПИПЕРИДИН-4-ИЛФЕНИЛМЕТАНСУЛЬФОНАТ

3-(1-этилпиперидин-4-ил)-2-фторфенилметансульфонат (0,020 г, 0,033 ммоль) растворяли в безводном 1,2-дихлорэтаноле (5 мл) и добавляли

α-хлорэтилхлорформиат (0,014 мл, 0,033 ммоль). Полученную смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 1 часа, и растворитель упаривали.

Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 273 (M+, 2), 195 (11), 194 (основной пик), 178 (5), 56 (60).

Получение 74:

1-ЭТИЛ-4-[2-ФТОР-3-(МЕТИЛТИО)ФЕНИЛ]ПИПЕРИДИН-4-ОЛ

Соединение получено в соответствии с получением 1 за исключением того, что вместо н-бутиллития использовали н-гексиллитий:

1-бром-2-фтор-3-(метилтио)бензол (15 г, 67,8 ммоль), безводный тетрагидрофуран (70 мл), н-гексиллитий (2,3 М в гексане, 31 мл, 71 ммоль), 1-этилпиперидин-4-он (9,06 г, 71 ммоль). Выход: 20,7 г. Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 269 (M+, 49), 254 (основной пик), 236 (36), 56 (31), 84 (23).

Получение 75:

1-ЭТИЛ-4-[2-ФТОР-3-(МЕТИЛТИО)ФЕНИЛ]-1,2,3,6-ТЕТРАГИДРОПИРИДИН

Смесь 1-этил-4-[2-фтор-3-(метилтио)фенил]пиперидин-4-ола (42 г, 156 ммоль), серной кислоты (конц., 8,5 мл) и толуола (200 мл) нагревали с ловушкой Дина-Старка в течение 20 часов. Смесь охлаждали до 70°C, добавляли воду (200 мл) и фазы

разделяли. Водную фазу подщелачивали водным раствором гидроксида натрия (5 М) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические фазы сушили (MgSO₄) и упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (22,6

г). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 251 (M+, основной пик), 236 (85), 147 (65), 146 (45), 110 (44).

Получение 76:

1-ЭТИЛ-4-[2-ФТОР-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНИЛ)ФЕНИЛ]-

1,2,3,6-ТЕТРАГИДРОПИРИДИН

Соединение получено в соответствии с получением 64:

1-этил-4-[2-фтор-3-(метилтио)фенил]-1,2,3,6-тетрагидропиридин (22,5 г, 89,6 ммоль), серная кислота (1 М, 180 мл), вольфрамат натрия (0,296 г, 0,89 ммоль), перекись водорода (30%, 22,9 мл, 224 ммоль). Колоночная флэш-хроматография (этилацетат/метанол, 1:1) давала указанное в заголовке соединение (17,2 г). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 283 (M+, 63), 268 (основной пик), 146 (51), 110 (87), 56 (59).

Получение 77:

1-ЭТИЛ-4-[2-ФТОР-3-(МЕТИЛСУЛЬФИНИЛ)ФЕНИЛ]-1,2,3,6-ТЕТРАГИДРОПИРИДИН

Колоночная флэш-хроматография (этилацетат/метанол, 1:1) реакционной смеси получения 76 давала указанное в заголовке соединение (150 мг). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 267 (M+, основной пик), 252 (87), 237 (74), 146 (43), 110 (43).

Получение 78:

4-[2-ФТОР-3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ФЕНИЛ]-1-ПРОПИЛ-1,2,3,6-ТЕТРАГИДРОПИРИДИН

Раствор 4-[2-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1-пропилпиперидин-4-ола (8,0 г, 26 ммоль) в трифторуксусной кислоте (80 мл) нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 20 часов. Смесь выливали на лед и подщелачивали 10М раствором гидроксида натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл) и объединенные органические фазы сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (этилацетат/метанол, 1:1), получая указанное в заголовке соединение (5,6 г). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 287 (M+, 22), 259 (16), 258 (основной пик), 177 (10), 147 (10).

Получение 79:

4-[2-ФТОР-3-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ФЕНИЛ]-1-ПРОПИЛПИПЕРИДИН-4-ОЛ

К раствору 3-бром-2-фторбензотрифторида (9,0 г, 37 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (100 мл) в атмосфере азота добавляли по каплям при -78°C н-бутиллитий (2,5 М в гексане, 16,2 мл, 40,5 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 часа, после чего добавляли по каплям раствор свежеперегнанного 4-пропил-1-пиперидона (5,2 г, 37 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (50 мл). Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут и затем температуру доводили до температуры окружающей среды. Добавляли воду (100 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические фазы сушили (MgSO₄), фильтровали и упаривали досуха. Маслянистый осадок очищали колоночной флэш-хроматографией (этилацетат/метанол, 1:1), получая указанное в заголовке соединение (8,0 г). Масс-спектр: m/z (относительная интенсивность, 70 эВ) 305 (M+, 5), 276 (основной пик), 258 (35), 191 (21), 185 (17).

Следующие тесты использовали для оценки соединений согласно изобретению.

Тест in vivo: поведение

Поведенческую активность измеряли с использованием восьми мониторов для определения активности Digiscan (RXYZM (16) ТАО, Omnitech Electronics, Columbus, OH, США), соединенных с анализатором Omnitech Digiscan и компьютером Apple Macintosh, оборудованным цифровым интерфейсом (NB DIO-24, National Instruments, США). Каждый монитор для определения активности состоял из квадратной металлической рамки (Ш×Д=40см×40см), оборудованной сенсорными датчиками для фотоизлучения. Во время измерений поведенческой активности крысу помещали в

прозрачную акриловую клетку ($Ш \times Д \times В = 40 \times 40 \times 30$ см), которую в свою очередь помещали в монитор для определения активности. Каждый монитор для определения активности был оборудован тремя рядами инфракрасных сенсорных датчиков, каждый ряд состоял из 16 сенсорных датчиков. Два ряда помещали вдоль лицевой и боковой стороны пола клетки с углом 90° , а третий ряд размещали на высоте 10 см над полом для измерения вертикальной активности. Сенсорные датчики фотоизлучения размещали на расстоянии 2,5 см. Каждый из мониторов для измерения активности был установлен в одинаковые ящики, смягчающие звуки и свет, имеющие слабый дневной свет и вентилятор.

Программное обеспечение для компьютера было написано с использованием ориентированного на задачу программирования (LabVIEW®, National Instruments, Austin, TX, США).

Поведенческие данные для каждого монитора для определения активности, представляющие положение (горизонтальная для центра тяжести и вертикальная активность) животного в каждый момент времени, регистрировали при частоте замеров 25 Гц и собирали с использованием специально написанного приложения LabVIEW®. Данные для каждой регистрационной сессии сохраняли и анализировали относительно пройденного расстояния. Каждая сессия оценки поведения длилась 60 минут, начиная примерно через 4 минуты после введения инъекции тестируемого соединения. Одинаковые процедуры регистрации поведения проводились для необработанных лекарственным средством крыс и для крыс, предварительно обработанных лекарственным средством. Крысам, которые предварительно были обработаны d-амфетамином, давали дозу 1,5 мг/кг, внутрибрюшинно, за 10 минут перед регистрацией в мониторе для определения активности. Крысам, которые предварительно были обработаны МК-801, давали дозу 0,7 мг/кг, внутрибрюшинно, за 90 минут перед регистрацией в мониторе для определения активности. Результаты представлены как итоговые суммы/60 минут или итоговые суммы/30 минут в произвольных единицах длины. Статистические сравнения проводили с использованием t-теста Стьюдента относительно контрольной группы. У животных, предварительно получавших МК-801 или амфетамин, статистические сравнения проводили относительно контроля, обработанного МК-801 или амфетамином соответственно.

Значения ED_{50} для снижения индуцированной амфетамином гипердвигательной активности рассчитывали путем построения по точкам экспериментальных кривых. Для большинства соединений оценка основана на 16 предварительно обработанных амфетамином животных в диапазоне дозировки 0, 11, 33 и 100 мкмоль/кг, подкожно, в одном эксперименте с дополнительными дозами в отдельных экспериментах. Расчеты основаны на расстоянии во время последних 45 минут из измерений в течение одного часа. Расстояния нормализовали к амфетаминовому контролю и подбирали методом наименьших квадратов к функции "Конец-(Конец-Контроль)/(1+(доза/ ED_{50})^{наклон})". Подбор четырех параметров проводили с ограничениями: $ED_{50} > 0$, $0,5 < \text{наклон} < 3$, $\text{конец} > 0\%$ контроля. Для оценки уровня доверия для параметров построение графика повторяли 100 раз со статистически равномерно распределенными квадратами веса для каждого измеряемого значения. Представленные диапазоны ED_{50} перекрывают 95% данных величин.

Тест in vivo: нейрехимия

После определения поведенческой активности крыс декапитировали, их мозг

быстро извлекали и помещали на охлажденные льдом чашки Петри. Каемчатый передний мозг, стриатум, переднюю кору и оставшиеся полусферические части головного мозга каждой крысы иссекали и замораживали. Каждую часть мозга впоследствии анализировали на содержание в ней моноаминов и их метаболитов.

В гомогенатах тканей мозга оценивали количественно содержание веществ - передатчиков моноамина (NA (норадреналин), DA (допамин), 5-HT (серотонин)), а также их метаболитов - аминов (NM (норметанфрин), 3-MT (3-метокситирамин)) и кислот (DOPAC (3,4-дигидроксифенилуксусная кислота), 5-НИАА

(5-гидроксииндолуксусная кислота), HVA (гомованильная кислота)) посредством ВЭЖХ разделения и электрохимического обнаружения.

Аналитический метод основан на двух хроматографических разделениях, предназначенных для аминов или кислот. Для двух хроматографических систем имеется один совместный автоинжектор с 10-портовым клапаном и две петли для образцов для одновременного введения в две системы. Обе системы оборудованы колонкой с обращенной фазой (Luna C18 (2), диаметр 3 мкм, 50*2мм i.d., Phenomenex), а электрохимическое детектирование осуществляется при двух потенциалах на полированных угольных электродах (MF-1000, Bioanalytical Systems, Inc.). Эффлюент из колонки пропускают через соединение Т-формы в детекторную ячейку или в выход для сброса. Это проводят с помощью двух соленоидных клапанов, которые блокируют или выход для сброса, или детекторный выход. Предотвращая достижение детектора хроматографическим фронтом, достигаются лучшие условия обнаружения. Водная подвижная фаза (0,4 мл/мин) для кислой системы содержит лимонную кислоту 14 мМ, цитрат натрия 10 мМ, MeOH 15% (об./об.) и EDTA 0,1 мМ. Потенциалы детектирования относительно электрода сравнения Ag/AgCl составляют 0,45 и 0,65В.

Значения ED₅₀ для увеличения DOPAC в стриатуме рассчитывали путем построения по точкам экспериментальных кривых. Для большинства соединений оценка основана на 20 животных в диапазоне дозировки 0, 3,7, 11, 33 и 100 мкмоль/кг, подкожно, в одном эксперименте. Уровни DOPAC нормализовали к контролю и подбирали методом наименьших квадратов к функции "Конец-(Конец-Контроль)/(1+(доза/ED₅₀)^{наклон})". Подбор четырех параметров проводили с ограничениями: ED₅₀>0, 0,5<наклон<3, 350<конец<400 или Конец=200% контроля (см.таблицу 1). Для оценки уровня доверия для параметров построение графика повторяли 100 раз со статистически равномерно распределенными квадратами веса для каждого измеряемого значения. Представленные диапазоны ED₅₀ перекрывают 95% данных величин.

Тест in vivo: пероральная биодоступность

Эксперименты проводили через 24 часа после имплантации артериального и венозного катетеров. Тестируемые соединения вводили перорально в дозе 12,5 мкмоль/кг или внутривенно в дозе 5 мкмоль/кг с использованием венозных катетеров, n=3 на группу. Затем отбирали образцы артериальной крови в течение шести часов в моменты времени 0, 3, 9, 27, 60, 120, 180, 240, 300 и 360 минут после введения тестируемого соединения. Пероральную биодоступность рассчитывали как соотношение AUC (площадь под кривой), полученной после перорального введения, к AUC, полученной после внутривенного введения для каждой крысы. Параметр AUC рассчитывали в соответствии со следующим: AUC: площадь под кривой концентрации в плазме крови относительно кривой времени от момента времени ноль до момента

измерения последней концентрации (Clast), рассчитанной с помощью log/линия трапециодального метода.

Уровни тестируемого соединения измеряли с помощью жидкостной хромато-масс-спектрометрии (Hewlett-Packard 1100MSD Series). Модуль ЖХ-МС
5 включает состоящую из четырех частей насосную систему, вакуумный дегазатор, термостатируемый автосэмплер для подачи образцов, термостатируемый отсек колонок, детектор с диодной матрицей и камеру электрораспыления API-ES. Обработку данных проводили с использованием системы HP ChemStation rev. A.06.03.

10 Установки прибора: MSD метод: выбранный мониторинг полярности иона (SIM): положительный. Температура газа: 350°C. Осушающий газ: 13,0 л/мин. Распыляющий газ: 50 фт./кв.дюйм, напряжение капилляра: 5000 В. Напряжение фрагментатора: 70В. Аналитическая колонка: Zorbax eclipse XDB-C8 (4,6·150 мм, 5 мкм) при 20°C.

15 Подвижная фаза представляла собой уксусную кислоту (0,03%) (растворитель А) и ацетонитрил (растворитель В). Скорость потока подвижной фазы составляла 0,8 мл/мин. Элюирование начинали при 12% растворителя В с постоянным составом элюента в течение 4,5 минут, затем линейно повышали концентрацию до 60% в течение 4,5 минут.

20 Способ экстракции: Образцы плазмы крови (0,25-0,5 мл) разводили водой до 1 мл и добавляли 60 пмоль (100 мкмоль) внутреннего стандарта (-)-OSU6241. рН доводили до 11 добавлением 25 мкл насыщенного раствора Na_2CO_3 . После перемешивания образцы экстрагировали 4 мл дихлорметана, встряхивая в течение 20 минут.

25 Органический слой после центрифугирования переносили в пробирку меньшего объема и упаривали досуха в токе азота. Остаток затем растворяли в 120 мкл подвижной фазы (уксусная кислота (0,03%): ацетонитрил, 95:5) для ЖХ-МС анализа (впрыскивание 10 мкл). Выбранный ион (MH^+) контролировали для каждого образца и MH^+ составляет 296 для (-)-OSU6241

30 ((3-[3-(этилсульфонил)фенил]-1-пропилпиперидин). Получали стандартную кривую в диапазоне 1-500 пмоль путем добавления подходящих количеств тестируемого соединения в «пустые» образцы плазмы крови.

Тест in vitro: метаболическая стабильность в микросомах печени крыс

35 Микросомы печени крыс выделяли, как описано Förlin (1980) Tox Appl Pharm. 54(3) 420-430, с незначительными модификациями, например, добавляли перед гомогенизацией 3 мл/г печени 0,1 М $\text{Na/K}^*\text{PO}_4$ буфера с 0,15М KCl , рН 7,4 (буфер 1), гомогенат центрифугировали в течение 20 минут вместо 15, супернатант подвергали ультрацентрифугированию при 100000 g вместо 105000 g и осадок после
40 ультрацентрифугирования повторно суспендировали из расчета 1 мл/г печени в 20% об./об. 87% глицерине в буфере 1.

1 мкл 0,2 или 1 мМ тестируемого вещества, разведенного в воде, и 10 мкл 20 мг/мл микросом печени крыс смешивали со 149 мкл буфера 1 при 37°C и реакцию начинали,
45 добавляя 40 мкл 4,1 мг/мл NADPH. После инкубирования в течение 0 или 15 минут при 37°C в термоблоке (LAB-LINE, MULTI-BЛОК нагреватель или lab4you, TS-100 термошейкер при 700 об./мин) реакцию останавливали путем добавления 100 мкл чистого ацетонитрила. Осадок белка затем удаляли, отбрасывая осадок после центрифугирования при 10000g в течение 10 минут (Heraeus, Biofuge fresco) при 4°C.

50 Тестируемое соединение анализировали с использованием ВЭЖХ-Масс-спектрометрии (Hewlett-Packard 1100MSD Series) на колонке Zorbax SB-C18 (2,1·150 мм, 5 мкм) с использованием 0,03% муравьиной кислоты и ацетонитрила в качестве подвижной фазы (градиент) или на колонке Zorbax Eclipse XDB-C18 (3·75

мм, 3,5 мкм) с использованием 0,03% уксусной кислоты и ацетонитрила в качестве подвижной фазы (градиент). 15-минутный оборот рассчитывали как фракцию тестируемого соединения, выведенную через 15 минут, выраженную в процентах от уровня 0 минут, т.е. $100 \cdot \frac{\text{концентрация тестируемого соединения при 15 минут}}{\text{концентрация при 0 минут}}$.

Получение микросом печени крыс проводили, как описано Forlin (1980). Протоколы для инкубирования с микросомами печени крыс упоминаются в публикациях Crespi et Stresser (2000), и Renwick et al (2001).

ССЫЛКИ

Crespi C. L., and D.M Stresser (2000). Fluorometric screening for metabolism based drug-drug interactions. J. Pharm. Tox. Meth. 44, 325-331

Forlin L. (1980) Effects of Clophen A50, 3-methylcholantrene, pregnenolone-16 α -carbonitrile and Phenobarbital on the hepatic microsomal cytochrome P-450-dependent monooxygenase system in rainbow trout, salmo gairdneri, of different age and sex. Tox Appl Pharm. 54(3), 420-430.

Renwick, A.B et al. (2001). Metabolism of 2,5-bis(trifluoromethyl)-7-benzyloxy-4-trifluoromethylcoumarin by human hepatic CYP isoforms: evidence for selectivity towards CYP3A4. Xenobiotica 31(4): 187-204.

Расчет величин ClogP

Рассчитанные величины констант распределения октанол/вода (величины ClogP) были рассчитаны для соединений по изобретению с использованием программы BioLoom для программного обеспечения Windows, версия 1.0 от BioByte Corporation (www.biobyte.com) с использованием SMILES представлений структур в качестве ввода. Величины ClogP для выбранных соединений по изобретению приведены ниже (таблица 6).

Таблица 6
Величины ClogP для выбранных соединений по изобретению

Пример	ClogP
1	2,47
2	1,95
3	3,04
4	2,66
7	4,3
9	4,6
10	3,73
11	4,75
17	1,6

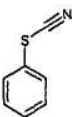
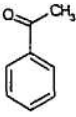
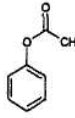
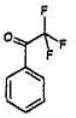
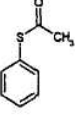
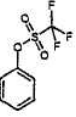
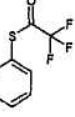
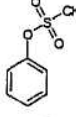
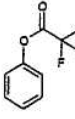
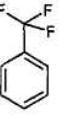
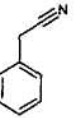
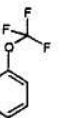
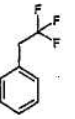
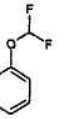
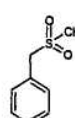
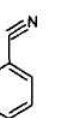
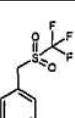
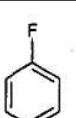
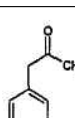
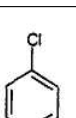
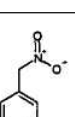
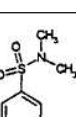
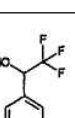
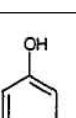
Расчеты ван-дер-ваальсовых объемов (V(vdW)) для заместителей R1 и R2

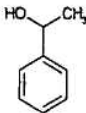
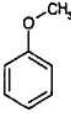
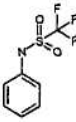
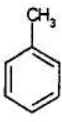
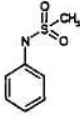
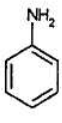
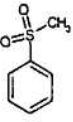
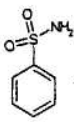
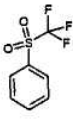
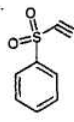

Объем каждого заместителя рассчитывали как разницу между объемом его монозамещенного фенила и объемом бензола [V(vdW) замест. = V(vdW)замещ-Ph - V(vdW)Ph]. Расчеты объема проводили по геометрии, полученной при минимизации энергии с использованием молекулярного силового поля Merck (mmff94) в программном обеспечении Molecular Operating Environment (МОЕ) выпуска 2004,03 Chemical Computing Group's (www.chemcomp.com). Выбранные ван-дер-ваальсовые объемы приведены в таблице 7.

Таблица 7

Выбранные расчетные ван-дер-ваальсовые объемы функциональных групп по изобретению.

название	структура	Объем заместителя	название	структура	Объем заместителя
----------	-----------	-------------------	----------	-----------	-------------------

5	SCN		39,656255	COMe		35,437505
10	OCOMe		43,031255	COCF ₃		43,875005
15	SCOMe		51,890625	OSO ₂ CF ₃		62,437505
20	SCOCF ₃		64,125005	OSO ₂ Me		55,265625
25	OCOCF ₃		52,312505	CF ₃		27,000005
30	CH ₂ CN		32,062505	OCF ₃		32,906255
35	CH ₂ CF ₃		41,343755	OCHF ₂		30,375005
40	CH ₂ SO ₂ Me		59,062505	CN		18,984375
45	CH ₂ SO ₂ CF ₃		72,562505	F		2,953125
50	CH ₂ COMe		48,515625	Cl		15,187505
	CH ₂ NO ₂		35,437505	SO ₂ NMe ₂		76,359375
	CH(OH)CF ₃		47,250005	OH		3,796875

5	CH(OH)Me		38,812505	OMe		22,359375
10	NSO ₂ CF ₃		64,968755	Me		17,718755
15	NSO ₂ Me		51,468755	NH ₂		9,281255
20	SO ₂ Me		44,296875	SO ₂ NH ₂		37,546875
25	SO ₂ CF ₃		53,156255	SO ₂ CN		42,609375
				H		0

Ссылки

Crespi C. L., and DM Stresser (2000). Fluorometric screening for metabolism based drug-drug interactions. J. Pharm. Tox. Meth. 44, 325-331

Forlin L. (1980) Effects of Clophen A50, 3-methylcholantrene, pregnenolone-16 α -carbonitrile and Phenobarbital on the hepatic microsomal cytochrome P-450-dependent monooxygenase system in rainbow trout, salmo gairdneri, of different age и sex. Tox Appl Pharm. 54(3), 420-420.

Renwick, AB et al. (2001). Metabolism of 2,5-bis(trifluoromethyl)-7-benzyloxy-4-trifluoromethylcoumarin by human hepatic CYP isoforms: evidence for selectivity towards CYP3A4, Xenobiotica 31(4): 187-204.

Микродиализ

Во всех экспериментах использовали самцов крыс Sprague-Dawley весом 220-320 г.

Перед экспериментом животных размещали по группам из расчета по пять животных на каждую клетку при свободном доступе к воде и пище. Перед хирургическим вмешательством животных размещали по крайней мере на одну неделю после прибытия и использовали в экспериментах. Каждую крысу использовали для микродиализа только один раз.

Авторы настоящего изобретения использовали модифицированную версию (Waters, Lofberg et al. 1994) зонда I-формы (Santiago и Westerink 1990). Использованная мембрана для диализа представляла собой сополимер AN69 полиакрилонитрил/металилсульфонат натрия (HOSPAL; внешний диаметр/внутренний диаметр 310/220 мкм: Gambro, Lund, Швеция). Для спинного стриатума использовали зонды с обнаженной длиной в 3 мм мембраны для диализа, а для префронтальной коры головного мозга соответствующая длина составляла 2,5 мм. Крыс оперировали под ингаляционной анестезией изолфураном, которую поддерживали с помощью

стереотаксического прибора Копфа. Координаты рассчитывали относительно брегмы; спинной стриатум AP + 1, ML \pm 2,6, DV - 6,3; предфронтальная кора головного мозга, AP +3,2, 8° ML \pm 1,2, DV - 4,0 согласно (Paxinos и Watson 1986). Зонд для диализа размещали в отверстии долота под стереотаксическим управлением и закрепляли фосфатиновым зубным цементом.

Животных размещали индивидуально по клеткам за 48 часов перед экспериментом по диализу, давая им возможность прийти в себя после хирургического вмешательства и сводя к минимуму риск взаимодействия лекарственного средства с анестетическими препаратами по время следующих экспериментов. Во время этого периода крысы имели свободный доступ к пище и воде. В день эксперимента крыс соединяли с микроперфузионным насосом через шарнирное соединение и помещали в клетку, где они могли свободно передвигаться в ее пределах. Перфузионная среда представляла собой раствор Рингера, содержащий в ммоль/л: NaCl; 140, CaCl₂; 1,2, KCl; 3,0, MgCl₂; 1,0 и аскорбиновую кислоту; 0,04, в соответствии с (Moghaddam и Bunney 1989). Насос устанавливали на скорость перфузии 2 мкл/мин и образцы объемом 40 кл собирали каждые 20 минут.

30 мкл каждого образца вводили в хроматограф. На 10-портовый инжектор (Valco C10W) с двумя петлями для образцов, установленными по порядку (2 мкл и 20 мкл), загружали каждый образец диализата мозга в обе петли одновременно. Когда клапан включали для впрыскивания, основная часть 20 мкл образца вводилась в ион-спаренную систему с обращенной фазой для определения допамина (DA), норэпинефрина (NA), норметанфрина (NM), 3-метокситирамина (3-МТ) и серотонина (5-гидрокситриптамин, 5-НТ) (большая петля), тогда как маленькая фракция (2 мкл, из малой петли) вводилась в колонку с обращенной фазой для хроматографии кислотных метаболитов моноамина: 3,4-ди-гидроксифенилуксусной кислоты (DOPAC), гомованильной кислоты (HVA) и 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-НИАА). Токи, генерированные двумя детекторами ЕС, преобразовывали в цифровые данные и оценивали с использованием программного обеспечения Chromelion (Dionex, Sunnyvale, California) на персональном компьютере. В данном способе оборот образца во времени составлял 4,5 минуты, и два параллельных эксперимента анализировали совместно на данной системе. После эксперимента крыс отсоединяли от перфузионного насоса и декапитировали. Их мозг быстро вынимали и фиксировали в растворе Neo-fix (Kebo-lab, Швеция) для последующего осмотра локализации зонда. Комитет по этике животных в Гетеборге, Швеция, утвердил методики, применявшиеся в данных экспериментах.

Moghaddam, B. and B. S. Bunney (1989). "Ionic Composition of Microdialysis Perfusing Solution Alters the Pharmacological Responsiveness and Basal Outflow of Striatal Dopamine." *J. Neurochem.* 53: 652-654.

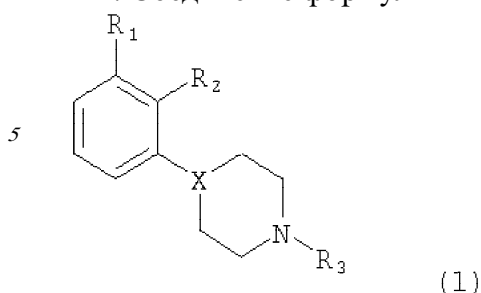
Paxinos, G. and C. Watson (1986). *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. New York, Academic Press.

Santiago, M. and B. H. C. Westerink (1990). "Characterization of the in vivo release of dopamine as recorded by different types of intracerebral microdialysis probes." *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 342: 407-414.

Waters, N., L. Lofberg, S. Haadsma-Svensson, K. Svensson, C. Sonesson and A. Carlsson (1994). "Differential effects of dopamine D2 and D3 receptor antagonists in regard to dopamine release, in vivo receptor displacement and behaviour." *J Neural Transm Gen Sect* 98 (1): 39-55.

Формула изобретения

1. Соединение формулы 1

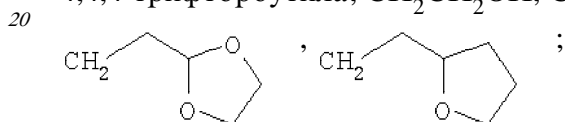


10 где X представляет собой N или CH;

R₁ выбирают из группы, состоящей из OSO₂CH₃, SOR₄, SO₂R₄, SO₂NH₂, SO₂NHCH₃, SO₂N(CH₃)₂, COR₄, CN, OCF₃, CF₃, F, Cl, Br, I, CH(OH)CF₃, CH₂SO₂CF₃, CH₂SO₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂COCH₃, CH₂COCF₃;

15 R₂ выбирают из группы, состоящей из CN, CF₃, OH, OR₄, F, Cl, Br, I, CH₃;

R₃ выбирают из группы, состоящей из C₁-C₄ алкилов, аллила, CH₂CH₂OCH₃, CH₂CH₂CH₂F, CH₂CH₂CHF₂, CH₂CH₂F, CH₂CHF₂, CH₂CF₃, 3,3,3-трифторпропила, 4,4,4-трифторбутила; CH₂CH₂OH, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH(OH)CH₃, CH₂CH₂COCH₃,



R₄ выбирают из группы, состоящей из C₁-C₃ алкилов, CF₃, CHF₂, CH₂F; при условии, что когда R₁ представляет собой CN, OCF₃, CF₃, F или Cl, X не является CH, R₂ не является F, Cl, Br, CH₃, и R₃ не является C₁-C₃ алкилом или аллилом;

при условии, что когда R₁ представляет собой CF₃ или CN, X не является CH, R₂ не является F, Cl, Br, CH₃, и R₃ не является C₁-C₂ алкилом;

30 при условии, что когда X представляет собой N:

R₁ не является Cl, когда R₂ представляет собой CH₃, и R₃ представляет собой CH₂CH₂OH;

35 R₁ не является Cl, когда R₂ представляет собой Cl, и R₃ представляет собой CH₃;

R₁ не является F, когда R₂ представляет собой CN, и R₃ представляет собой CH₃;

R₁ не является Cl, когда R₂ представляет собой Cl, и R₃ представляет собой CH₂CH₂CH₂OH;

40 R₁ не является Cl, когда R₂ представляет собой Cl, и R₃ представляет собой CH₂CH₂OH;

и при условии, что когда R₁ представляет собой SO₂R₄, SO₂NH₂, SO₂NHCH₃ или SO₂N(CH₃)₂, R₂ не является OH,

45 и его фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п.1, где R₁ выбирают из группы, состоящей из OSO₂CH₃, SO₂CH₃, SO₂CF₃, COCH₃, COCF₃, CH(OH)CF₃, CN и CF₃.

3. Соединение по любому из пп.1-2, где X представляет собой CH.

50 4. Соединение по п.3, где R₂ выбирают из группы, состоящей из F, Cl и OH.

5. Соединение по п.3, где R₁ выбирают из группы, состоящей из OSO₂CH₃, SO₂CH₃ и SO₂CF₃.

6. Соединение по п.3, где R_3 выбирают из группы, состоящей из н-пропила и этила.

7. Соединение по п.3, где R_2 представляет собой F, и R_3 выбирают из группы, состоящей из н-пропила и этила.

5 8. Соединение по п.3, где R_1 представляет собой SO_2CH_3 , R_2 представляет собой F, и R_3 выбирают из группы, состоящей из н-пропила и этила.

9. Соединение по п.3, выбранное из группы, состоящей из:

- 4-[3-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1-пропилпиперидина
 10 1-этил-4-(3-фтор-2-(трифторметил)фенил)пиперидина
 4-[3-фтор-2-(трифторметил)фенил]-1-(2-метоксиэтил)пиперидина
 1-аллил-4-[3-фтор-2-(трифторметил)фенил]пиперидина
 2-фтор-6-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенола
 2-(1-этилпиперидин-4-ил)-6-фторфенола
 15 2-фтор-6-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]фенола
 2-(1-аллилпиперидин-4-ил)-6-фторфенола
 2-фтор-6-(1-пропилпиперидин-4-ил)бензонитрила
 2-(1-этилпиперидин-4-ил)-6-фторбензонитрила
 20 2-(1-аллилпиперидин-4-ил)-6-фторбензонитрила
 4-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]-1-пропилпиперидина
 1-аллил-4-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]пиперидина
 4-[2-фтор-3-(трифторметил)фенил]-1-пропилпиперидина
 1-аллил-4-[2-фтор-3-(трифторметил)фенил]пиперидина
 25 2-(1-пропилпиперидин-4-ил)-6-(трифторметил)фенола
 2-(1-этилпиперидин-4-ил)-6-(трифторметил)фенола
 2-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]-6-(трифторметил)фенола
 2-(1-аллилпиперидин-4-ил)-6-(трифторметил)фенола
 30 2-(1-пропилпиперидин-4-ил)-6-(трифторметил)бензонитрила
 2-(1-этилпиперидин-4-ил)-6-(трифторметил)бензонитрила
 2-(1-аллилпиперидин-4-ил)-6-(трифторметил)бензонитрила
 4-[2-хлор-3-(трифторметил)фенил]-1-пропилпиперидина
 1-аллил-4-[2-хлор-3-(трифторметил)фенил]пиперидина
 35 1-[2-метил-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенил]этанона
 1-[3-(1-этилпиперидин-4-ил)-2-метилфенил]этанона
 1-{3-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]-2-метилфенил}этанона
 1-[3-(1-аллилпиперидин-4-ил)-2-метилфенил]этанона
 40 1-[2-фтор-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенил]этанона
 1-[3-(1-этилпиперидин-4-ил)-2-фторфенил]этанона
 1-{2-фтор-3-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]фенил}этанона
 1-[3-(1-аллилпиперидин-4-ил)-2-фторфенил]этанона
 2-ацетил-6-(1-пропилпиперидин-4-ил)бензонитрила
 45 2-ацетил-6-(1-этилпиперидин-4-ил)бензонитрила
 2-ацетил-6-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]бензонитрила
 2-ацетил-6-(1-аллилпиперидин-4-ил)бензонитрила
 1-[2-хлор-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенил]этанона
 50 1-[2-хлор-3-(1-этилпиперидин-4-ил)фенил]этанона
 1-{2-хлор-3-[4-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]фенил}этанона
 1-[3-(1-аллилпиперидин-4-ил)-2-хлорфенил]этанона
 2-метил-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенилметансульфоната

3-(1-этилпиперидин-4-ил)-2-метилфенилметансульфоната
 3-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]-2-метилфенилметансульфоната
 3-(1-аллилпиперидин-4-ил)-2-метилфенилметансульфоната
 2-фтор-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенилметансульфоната
 5 3-(1-этилпиперидин-4-ил)-2-фторфенилметансульфоната
 2-фтор-3-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]фенилметансульфоната
 3-(1-аллилпиперидин-4-ил)-2-фторфенилметансульфоната
 2-циано-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенилметансульфоната
 10 2-циано-3-(1-этилпиперидин-4-ил)фенилметансульфоната
 2-циано-3-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]фенилметансульфоната
 3-(1-аллилпиперидин-4-ил)-2-цианофенилметансульфоната
 2-хлор-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенилметансульфоната
 2-хлор-3-(1-этилпиперидин-4-ил)фенилметансульфоната
 15 2-хлор-3-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]фенилметансульфоната
 3-(1-аллилпиперидин-4-ил)-2-хлорфенилметансульфоната
 4-[2-метил-3-(метилсульфонил)фенил]-1-пропилпиперидина
 1-этил-4-[2-метил-3-(метилсульфонил)фенил]пиперидина
 20 1-(2-метоксиэтил)-4-[2-метил-3-(метилсульфонил)фенил]пиперидина
 1-аллил-4-[2-метил-3-(метилсульфонил)фенил]пиперидина
 4-[2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил]-1-пропилпиперидина
 1-этил-4-[2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил]пиперидина
 4-[2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил]-1-(2-метоксиэтил)пиперидина
 25 1-аллил-4-[2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил]пиперидина
 2-(метилсульфонил)-6-(1-пропилпиперидин-4-ил)бензонитрила
 2-(1-этилпиперидин-4-ил)-6-(метилсульфонил)бензонитрила
 2-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]-6-(метилсульфонил)бензонитрила
 30 2-(1-аллилпиперидин-4-ил)-6-(метилсульфонил)бензонитрила
 4-[2-хлор-3-(метилсульфонил)фенил]-1-пропилпиперидина
 4-[2-хлор-3-(метилсульфонил)фенил]-1-этилпиперидина
 4-[2-хлор-3-(метилсульфонил)фенил]-1-(2-метоксиэтил)пиперидина
 1-аллил-4-[2-хлор-3-(метилсульфонил)фенил]пиперидина
 35 4-{2-метил-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}-1-пропилпиперидина
 1-этил-4-{2-метил-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}пиперидина
 1-(2-метоксиэтил)-4-{2-метил-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}пиперидина
 1-аллил-4-{2-метил-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}пиперидина
 40 4-{2-фтор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}-1-пропилпиперидина
 1-этил-4-{2-фтор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}пиперидина
 4-{2-фтор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}-1-(2-метоксиэтил)пиперидина
 1-аллил-4-{2-фтор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}пиперидина
 2-(1-пропилпиперидин-4-ил)-6-[(трифторметил)сульфонил]бензонитрила
 45 2-(1-этилпиперидин-4-ил)-6-[(трифторметил)сульфонил]бензонитрила
 2-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]-6-[(трифторметил)сульфонил]бензонитрила
 2-(1-аллилпиперидин-4-ил)-6-[(трифторметил)сульфонил]бензонитрила
 4-{2-хлор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}-1-пропилпиперидина
 4-{2-хлор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}-1-этилпиперидина
 50 4-{2-хлор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}-1-(2-метоксиэтил)пиперидина
 1-аллил-4-{2-хлор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}пиперидина
 2-метил-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенилтрифторметансульфоната

3-(1-этилпиперидин-4-ил)-2-метилфенилтрифторметансульфоната
 3-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]-2-метилфенилтрифторметансульфоната
 3-(1-аллилпиперидин-4-ил)-2-метилфенилтрифторметансульфоната
 2-фтор-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенилтрифторметансульфоната
 5 3-(1-этилпиперидин-4-ил)-2-фторфенилтрифторметансульфоната
 2-фтор-3-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]фенилтрифторметансульфоната
 3-(1-аллилпиперидин-4-ил)-2-фторфенилтрифторметансульфоната
 2-циано-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенилтрифторметансульфоната
 10 2-циано-3-(1-этилпиперидин-4-ил)фенилтрифторметансульфоната
 2-циано-3-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]фенилтрифторметансульфоната
 3-(1-аллилпиперидин-4-ил)-2-цианофенилтрифторметансульфоната
 2-хлор-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенилтрифторметансульфоната
 2-хлор-3-(1-этилпиперидин-4-ил)фенилтрифторметансульфоната
 15 2-хлор-3-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]фенилтрифторметансульфоната
 3-(1-аллилпиперидин-4-ил)-2-хлорфенилтрифторметансульфоната
 4-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-1-попилпиперидина
 4-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-1-этилпиперидина
 20 4-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-1-(2-метоксиэтил)пиперидина
 1-аллил-4-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]пиперидина
 2-хлор-6-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенола
 2-хлор-6-(1-этилпиперидин-4-ил)фенола
 2-хлор-6-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]фенола
 25 2-(1-аллилпиперидин-4-ил)-6-хлорфенола
 2-хлор-6-(1-пропилпиперидин-4-ил)бензонитрила
 2-хлор-6-(1-этилпиперидин-4-ил)бензонитрила
 2-(1-аллилпиперидин-4-ил)-6-хлорбензонитрила
 30 2-(1-пропилпиперидин-4-ил)-6-(трифторметокси)фенола
 2-(1-этилпиперидин-4-ил)-6-(трифторметокси)фенола
 2-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]-6-(трифторметокси)фенола
 2-(1-аллилпиперидин-4-ил)-6-(трифторметокси)фенола
 2-(1-пропилпиперидин-4-ил)-6-(трифторметокси)бензонитрила
 35 2-(1-этилпиперидин-4-ил)-6-(трифторметокси)бензонитрила
 2-(1-аллилпиперидин-4-ил)-6-(трифторметокси)бензонитрила
 2,2,2-трифтор-1-[2-метил-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенил]этанона
 1-[3-(1-этилпиперидин-4-ил)-2-метилфенил]-2,2,2-трифторэтанона
 40 2,2,2-трифтор-1-{3-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]-2-метилфенил}этанона
 1-[3-(1-аллилпиперидин-4-ил)-2-метилфенил]-2,2,2-трифторэтанона
 2,2,2-трифтор-1-[2-фтор-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенил]этанона
 1-[3-(1-этилпиперидин-4-ил)-2-фторфенил]-2,2,2-трифторэтанона
 2,2,2-трифтор-1-{2-фтор-3-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]фенил}этанона
 45 1-[3-(1-аллилпиперидин-4-ил)-2-фторфенил]-2,2,2-трифторэтанона
 2-(1-пропилпиперидин-4-ил)-6-(трифторацетил)бензонитрила
 2-(1-этилпиперидин-4-ил)-6-(трифторацетил)бензонитрила
 2-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]-6-(трифторацетил)бензонитрила
 50 2-(1-аллилпиперидин-4-ил)-6-(трифторацетил)бензонитрила
 1-[2-хлор-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенил]-2,2,2-трифторэтанона
 1-[2-хлор-3-(1-этилпиперидин-4-ил)фенил]-2,2,2-трифторэтанона
 1-{2-хлор-3-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]фенил}-2,2,2-трифторэтанона

- 1-[3-(1-аллилпиперидин-4-ил)-2-хлорфенил]-2,2,2-трифторэтанона
 2,2,2-трифтор-1-[2-метил-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенил]этанолола
 1-[3-(1-этилпиперидин-4-ил)-2-метилфенил]-2,2,2-трифторэтанолола
 2,2,2-трифтор-1-{3-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]-2-метилфенил}этанолола
 5 1-[3-(1-аллилпиперидин-4-ил)-2-метилфенил]-2,2,2-трифторэтанолола
 2,2,2-трифтор-1-[2-фтор-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенил]этанолола
 1-[3-(1-этилпиперидин-4-ил)-2-фторфенил]-2,2,2-трифторэтанолола
 2,2,2-трифтор-1-{2-фтор-3-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]фенил}этанолола
 10 1-[3-(1-аллилпиперидин-4-ил)-2-фторфенил]-2,2,2-трифторэтанолола
 2-(1-пропилпиперидин-4-ил)-6-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензонитрила
 2-(1-этилпиперидин-4-ил)-6-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензонитрила
 2-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]-6-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензонитрила
 2-(1-аллилпиперидин-4-ил)-6-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензонитрила
 15 1-[2-хлор-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенил]-2,2,2-трифторэтанолола
 1-[2-хлор-3-(1-этилпиперидин-4-ил)фенил]-2,2,2-трифторэтанолола
 1-{2-хлор-3-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]фенил}-2,2,2-трифторэтанолола
 1-[3-(1-аллилпиперидин-4-ил)-2-хлорфенил]-2,2,2-трифторэтанолола
 20 2-метил-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)бензонитрила
 3-(1-аллилпиперидин-4-ил)-2-метилбензонитрила
 2-фтор-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)бензонитрила
 3-(1-аллилпиперидин-4-ил)-2-фторбензонитрила
 2-гидрокси-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)бензонитрила
 25 3-(1-этилпиперидин-4-ил)-2-гидроксибензонитрила
 2-гидрокси-3-[1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил]бензонитрила
 3-(1-аллилпиперидин-4-ил)-2-гидроксибензонитрила
 3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фталонитрила
 30 3-(1-этилпиперидин-4-ил)фталонитрила
 3-(1-аллилпиперидин-4-ил)фталонитрила
 2-хлор-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)бензонитрила, или
 3-(1-аллилпиперидин-4-ил)-2-хлорбензонитрила, или
 его фармацевтически приемлемые соли.
 35 10. Соединение по п.3, выбранное из группы, состоящей из:
 2-(1-этилпиперидин-4-ил)-6-(трифторметил)фенола
 1-[3-(1-этилпиперидин-4-ил)-2-фторфенил]этанона
 1-[2-хлор-3-(1-этилпиперидин-4-ил)фенил]этанона
 40 3-(1-этилпиперидин-4-ил)-2-фторфенилметансульфоната
 2-хлор-3-(1-этилпиперидин-4-ил)фенилметансульфоната
 1-этил-4-[2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил]пиперидина
 4-[2-хлор-3-(метилсульфонил)фенил]-1-этилпиперидина
 1-этил-4-{2-фтор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}пиперидина
 45 4-{2-хлор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}-1-этилпиперидина
 3-(1-этилпиперидин-4-ил)-2-фторфенилтрифторметансульфоната
 2-хлор-3-(1-этилпиперидин-4-ил)фенилтрифторметансульфоната
 1-[3-(1-этилпиперидин-4-ил)-2-фторфенил]-2,2,2-трифторэтанона
 50 1-[2-хлор-3-(1-этилпиперидин-4-ил)фенил]-2,2,2-трифторэтанона
 1-[3-(1-этилпиперидин-4-ил)-2-фторфенил]-2,2,2-трифторэтанолола
 1-[2-хлор-3-(1-этилпиперидин-4-ил)фенил]-2,2,2-трифторэтанолола
 3-(1-этилпиперидин-4-ил)-2-гидроксибензонитрила

- 2-(1-пропилпиперидин-4-ил)-6-(трифторметил)фенола
 1-[2-фтор-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенил]этанона
 1-[2-хлор-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенил]этанона
 2-фтор-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенилметансульфоната
 2-хлор-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенилметансульфоната
 4-[2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил]-1-пропилпиперидина
 4-[2-хлор-3-(метилсульфонил)фенил]-1-пропилпиперидина
 4-{2-фтор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}-1-пропилпиперидина
 4-{2-хлор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}-1-пропилпиперидина
 2-фтор-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенилтрифторметансульфоната
 2-хлор-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенилтрифторметансульфоната
 2,2,2-трифтор-1-[2-фтор-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенил]этанона
 1-[2-хлор-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенил]-2,2,2-трифторэтанона
 2,2,2-трифтор-1-[2-фтор-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенил]этанол
 1-[2-хлор-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)фенил]-2,2,2-трифторэтанол
 2-гидрокси-3-(1-пропилпиперидин-4-ил)бензонитрила,
 или его фармацевтически приемлемые соли.
11. Соединение по любому из пп.1-2, где X представляет собой N.
12. Соединение по п.11, где R_1 выбирают из группы, состоящей из CF_3 , SO_2CH_3 и SO_2CF_3 .
13. Соединение по п.11, где R_2 выбирают из группы, состоящей из F, Cl и OH.
14. Соединение по п.11, где R_3 выбирают из группы, состоящей из н-пропила и этила.
15. Соединение по п.11, где R_2 представляет собой F, и R_3 выбирают из группы, состоящей из н-пропила и этила.
16. Соединение по п.11, где R_1 представляет собой CF_3 , R_2 представляет собой F, и R_3 представляет собой н-пропил.
17. Соединение по п.11, выбранное из группы, состоящей из:
- 1-(3-фтор-2-метилфенил)-4-пропилпиперазина
 1-этил-4-(3-фтор-2-метилфенил)пиперазина
 1-(3-фтор-2-метилфенил)-4-(2-метоксиэтил)пиперазина
 1-аллил-4-(3-фтор-2-метилфенил)пиперазина
 1-(2,3-дифторфенил)-4-пропилпиперазина
 1-(2,3-дифторфенил)-4-этилпиперазина
 1-(2,3-дифторфенил)-4-(2-метоксиэтил)пиперазина
 1-аллил-4-(2,3-дифторфенил)пиперазина
 1-[3-фтор-2-(трифторметил)фенил]-4-пропилпиперазина
 1-этил-4-[3-фтор-2-(трифторметил)фенил]пиперазина
 1-[3-фтор-2-(трифторметил)фенил]-4-(2-метоксиэтил)пиперазина
 1-аллил-4-[3-фтор-2-(трифторметил)фенил]пиперазина
 2-фтор-6-(4-пропилпиперазин-1-ил)фенола
 2-(4-этилпиперазин-1-ил)-6-фторфенола
 2-фтор-6-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]фенола
 2-(4-аллилпиперазин-1-ил)-6-фторфенола
 2-фтор-6-(4-пропилпиперазин-1-ил)бензонитрила
 2-(4-этилпиперазин-1-ил)-6-фторбензонитрила
 2-фтор-6-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]бензонитрила

- 2-(4-аллилпиперазин-1-ил)-6-фторбензонитрила
 1-(2-хлор-3-фторфенил)-4-пропилпиперазина
 1-(2-хлор-3-фторфенил)-4-этилпиперазина
 1-(2-хлор-3-фторфенил)-4-(2-метоксиэтил)пиперазина
 5 1-аллил-4-(2-хлор-3-фторфенил)пиперазина
 1-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]-4-пропилпиперазина
 1-этил-4-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]пиперазина
 1-(2-метоксиэтил)-4-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]пиперазина
 10 1-аллил-4-[2-метил-3-(трифторметил)фенил]пиперазина
 1-[2-фтор-3-(трифторметил)фенил]-4-пропилпиперазина
 1-этил-4-[2-фтор-3-(трифторметил)фенил]пиперазина
 1-[2-фтор-3-(трифторметил)фенил]-4-(2-метоксиэтил)пиперазина
 1-аллил-4-[2-фтор-3-(трифторметил)фенил]пиперазина
 15 2-(4-пропилпиперазин-1-ил)-6-(трифторметил)фенола
 2-(4-этилпиперазин-1-ил)-6-(трифторметил)фенола
 2-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]-6-(трифторметил)фенола
 2-(4-аллилпиперазин-1-ил)-6-(трифторметил)фенола
 20 2-(4-пропилпиперазин-1-ил)-6-(трифторметил)бензонитрила
 2-(4-этилпиперазин-1-ил)-6-(трифторметил)бензонитрила
 2-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]-6-(трифторметил)бензонитрила
 2-(4-аллилпиперазин-1-ил)-6-(трифторметил)бензонитрила
 1-[2-хлор-3-(трифторметил)фенил]-4-пропилпиперазина
 25 1-[2-хлор-3-(трифторметил)фенил]-4-этилпиперазина
 1-[2-хлор-3-(трифторметил)фенил]-4-(2-метоксиэтил)пиперазина
 1-аллил-4-[2-хлор-3-(трифторметил)фенил]пиперазина
 1-[2-метил-3-(4-пропилпиперазин-1-ил)фенил]этанона
 30 1-[3-(4-этилпиперазин-1-ил)-2-метилфенил]этанона
 1-{3-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]-2-метилфенил}этанона
 1-[3-(4-аллилпиперазин-1-ил)-2-метилфенил]этанона
 1-[2-фтор-3-(4-пропилпиперазин-1-ил)фенил]этанона
 1-[3-(4-этилпиперазин-1-ил)-2-фторфенил]этанона
 35 1-{2-фтор-3-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]фенил}этанона
 1-[3-(4-аллилпиперазин-1-ил)-2-фторфенил]этанона
 2-ацетил-6-(4-пропилпиперазин-1-ил)бензонитрила
 2-ацетил-6-(4-этилпиперазин-1-ил)бензонитрила
 40 2-ацетил-6-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]бензонитрила
 2-ацетил-6-(4-аллилпиперазин-1-ил)бензонитрила
 1-[2-хлор-3-(4-пропилпиперазин-1-ил)фенил]этанона
 1-[2-хлор-3-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил]этанона
 1-{2-хлор-3-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]фенил}этанона
 45 1-[3-(4-аллилпиперазин-1-ил)-2-хлорфенил]этанона
 2-метил-3-(4-пропилпиперазин-1-ил)фенилметансульфоната
 3-(4-этилпиперазин-1-ил)-2-метилфенилметансульфоната
 3-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]-2-метилфенилметансульфоната
 50 3-(4-аллилпиперазин-1-ил)-2-метилфенилметансульфоната
 2-фтор-3-(4-пропилпиперазин-1-ил)фенилметансульфоната
 3-(4-этилпиперазин-1-ил)-2-фторфенилметансульфоната
 2-фтор-3-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]фенилметансульфоната

- 3-(4-аллилпиперазин-1-ил)-2-фторфенилметансульфоната
 2-циано-3-(4-пропилпиперазин-1-ил)фенилметансульфоната
 2-циано-3-(4-этилпиперазин-1-ил)фенилметансульфоната
 2-циано-3-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]фенилметансульфоната
 5 3-(4-аллилпиперазин-1-ил)-2-цианофенилметансульфоната
 2-хлор-3-(4-пропилпиперазин-1-ил)фенилметансульфоната
 2-хлор-3-(4-этилпиперазин-1-ил)фенилметансульфоната
 2-хлор-3-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]фенилметансульфоната
 10 3-(4-аллилпиперазин-1-ил)-2-хлорфенилметансульфоната
 1-[2-метил-3-(метилсульфонил)фенил]-4-пропилпиперазина
 1-этил-4-[2-метил-3-(метилсульфонил)фенил]пиперазина
 1-(2-метоксиэтил)-4-[2-метил-3-(метилсульфонил)фенил]пиперазина
 1-аллил-4-[2-метил-3-(метилсульфонил)фенил]пиперазина
 15 1-[2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил]-4-пропилпиперазина
 1-этил-4-[2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил]пиперазина
 1-[2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил]-4-(2-метоксиэтил)пиперазина
 1-аллил-4-[2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил]пиперазина
 20 2-(метилсульфонил)-6-(4-пропилпиперазин-1-ил)бензонитрила
 2-(4-этилпиперазин-1-ил)-6-(метилсульфонил)бензонитрила
 2-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]-6-(метилсульфонил)бензонитрила
 2-(4-аллилпиперазин-1-ил)-6-(метилсульфонил)бензонитрила
 1-[2-хлор-3-(метилсульфонил)фенил]-4-пропилпиперазина
 25 1-[2-хлор-3-(метилсульфонил)фенил]-4-этилпиперазина
 1-[2-хлор-3-(метилсульфонил)фенил]-4-(2-метоксиэтил)пиперазина
 1-аллил-4-[2-хлор-3-(метилсульфонил)фенил]пиперазина
 1-{2-метил-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}-4-пропилпиперазина
 30 1-этил-4-{2-метил-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}пиперазина
 1-(2-метоксиэтил)-4-{2-метил-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}пиперазина
 1-аллил-4-{2-метил-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}пиперазина
 1-{2-фтор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}-4-пропилпиперазина
 1-этил-4-{2-фтор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}пиперазина
 35 1-{2-фтор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}-4-(2-метоксиэтил)пиперазина
 1-аллил-4-{2-фтор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}пиперазина
 2-(4-пропилпиперазин-1-ил)-6-[(трифторметил)сульфонил]бензонитрила
 2-(4-этилпиперазин-1-ил)-6-[(трифторметил)сульфонил]бензонитрила
 40 2-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]-6-[(трифторметил)сульфонил]бензонитрила
 2-(4-аллилпиперазин-1-ил)-6-[(трифторметил)сульфонил]бензонитрила
 1-{2-хлор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}-4-пропилпиперазина
 1-{2-хлор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}-4-этилпиперазина
 1-{2-хлор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}-4-(2-метоксиэтил)пиперазина
 45 1-аллил-4-{2-хлор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}пиперазина
 2-метил-3-(4-пропилпиперазин-1-ил)фенилтрифторметансульфоната
 3-(4-этилпиперазин-1-ил)-2-метилфенилтрифторметансульфоната
 3-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]-2-метилфенилтрифторметансульфоната
 50 3-(4-аллилпиперазин-1-ил)-2-метилфенилтрифторметансульфоната
 2-фтор-3-(4-пропилпиперазин-1-ил)фенилтрифторметансульфоната
 3-(4-этилпиперазин-1-ил)-2-фторфенилтрифторметансульфоната
 2-фтор-3-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]фенилтрифторметансульфоната

- 3-(4-аллилпиперазин-1-ил)-2-фторфенилтрифторметансульфоната
 2-циано-3-(4-пропилпиперазин-1-ил)фенилтрифторметансульфоната
 2-циано-3-(4-этилпиперазин-1-ил)фенилтрифторметансульфоната
 2-циано-3-[4-(2-(метоксиэтил)пиперазин-1-ил)]фенилтрифторметансульфоната
 5 3-(4-аллилпиперазин-1-ил)-2-цианофенилтрифторметансульфоната
 2-хлор-3-(4-пропилпиперазин-1-ил)фенилтрифторметансульфоната
 2-хлор-3-(4-этилпиперазин-1-ил)фенилтрифторметансульфоната
 2-хлор-3-[4-(2-(метоксиэтил)пиперазин-1-ил)]фенилтрифторметансульфоната
 10 3-(4-аллилпиперазин-1-ил)-2-хлорфенилтрифторметансульфоната
 1-(3-хлор-2-метилфенил)-4-пропилпиперазина
 1-(3-хлор-2-метилфенил)-4-этилпиперазина
 1-(3-хлор-2-метилфенил)-4-(2-метоксиэтил)пиперазина
 1-аллил-4-(3-хлор-2-метилфенил)пиперазина
 15 1-(3-хлор-2-фторфенил)-4-пропилпиперазина
 1-(3-хлор-2-фторфенил)-4-этилпиперазина
 1-(3-хлор-2-фторфенил)-4-(2-метоксиэтил)пиперазина
 1-аллил-4-(3-хлор-2-фторфенил)пиперазина
 20 1-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-4-пропилпиперазина
 1-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-4-этилпиперазина
 1-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]-4-(2-метоксиэтил)пиперазина
 1-аллил-4-[3-хлор-2-(трифторметил)фенил]пиперазина
 2-хлор-6-(4-пропилпиперазин-1-ил)фенола
 25 2-хлор-6-(4-этилпиперазин-1-ил)фенола
 2-хлор-6-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]фенола
 2-(4-аллилпиперазин-1-ил)-6-хлорфенола
 2-хлор-6-(4-пропилпиперазин-1-ил)бензонитрила
 30 2-хлор-6-(4-этилпиперазин-1-ил)бензонитрила
 2-хлор-6-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]бензонитрила
 2-(4-аллилпиперазин-1-ил)-6-хлорбензонитрила
 1-(2,3-дихлорфенил)-4-пропилпиперазина
 1-(2,3-дихлорфенил)-4-этилпиперазина
 35 1-(2,3-дихлорфенил)-4-(2-метоксиэтил)пиперазина
 1-аллил-4-(2,3-дихлорфенил)пиперазина
 1-[2-метил-3-(трифторметокси)фенил]-4-пропилпиперазина
 1-этил-4-[2-метил-3-(трифторметокси)фенил]пиперазина
 40 1-(2-метоксиэтил)-4-[2-метил-3-(трифторметокси)фенил]пиперазина
 1-аллил-4-[2-метил-3-(трифторметокси)фенил]пиперазина
 1-[2-фтор-3-(трифторметокси)фенил]-4-пропилпиперазина
 1-этил-4-[2-фтор-3-(трифторметокси)фенил]пиперазина
 1-[2-фтор-3-(трифторметокси)фенил]-4-(2-метоксиэтил)пиперазина
 45 1-аллил-4-[2-фтор-3-(трифторметокси)фенил]пиперазина
 2-(4-пропилпиперазин-1-ил)-6-(трифторметокси)фенола
 2-(4-этилпиперазин-1-ил)-6-(трифторметокси)фенола
 2-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]-6-(трифторметокси)фенола
 50 2-(4-аллилпиперазин-1-ил)-6-(трифторметокси)фенола
 2-(4-пропилпиперазин-1-ил)-6-(трифторметокси)бензонитрила
 2-(4-этилпиперазин-1-ил)-6-(трифторметокси)бензонитрила
 2-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]-6-(трифторметокси)бензонитрила

2-(4-аллилпиперазин-1-ил)-6-(трифторметокси)бензонитрила
 1-[2-хлор-3-(трифторметокси)фенил]-4-пропилпиперазина
 1-[2-хлор-3-(трифторметокси)фенил]-4-этилпиперазина
 1-[2-хлор-3-(трифторметокси)фенил]-4-(2-метоксиэтил)пиперазина
 5 1-аллил-4-[2-хлор-3-(трифторметокси)фенил]пиперазина
 2,2,2-трифтор-1-[2-метил-3-(4-пропилпиперазин-1-ил)фенил]этанона
 1-[3-(4-этилпиперазин-1-ил)-2-метилфенил]-2,2,2-трифторэтанона
 2,2,2-трифтор-1-{3-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]-2-метилфенил}этанона
 10 1-[3-(4-аллилпиперазин-1-ил)-2-метилфенил]-2,2,2-трифторэтанона
 2,2,2-трифтор-1-[2-фтор-3-(4-пропилпиперазин-1-ил)фенил]этанона
 1-[3-(4-этилпиперазин-1-ил)-2-фторфенил]-2,2,2-трифторэтанона
 2,2,2-трифтор-1-{2-фтор-3-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]фенил}этанона
 1-[3-(4-аллилпиперазин-1-ил)-2-фторфенил]-2,2,2-трифторэтанона
 15 2-(4-пропилпиперазин-1-ил)-6-(трифторацетил)бензонитрила
 2-(4-этилпиперазин-1-ил)-6-(трифторацетил)бензонитрила
 2-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]-6-(трифторацетил)бензонитрила
 2-(4-аллилпиперазин-1-ил)-6-(трифторацетил)бензонитрила
 20 1-[2-хлор-3-(4-пропилпиперазин-1-ил)фенил]-2,2,2-трифторэтанона
 1-[2-хлор-3-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил]-2,2,2-трифторэтанона
 1-{2-хлор-3-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]фенил}-2,2,2-трифторэтанона
 1-[3-(4-аллилпиперазин-1-ил)-2-хлорфенил]-2,2,2-трифторэтанона
 2,2,2-трифтор-1-[2-метил-3-(4-пропилпиперазин-1-ил)фенил]этанола
 25 1-[3-(4-этилпиперазин-1-ил)-2-метилфенил]-2,2,2-трифторэтанола
 2,2,2-трифтор-1-{3-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]-2-метилфенил}этанола
 1-[3-(4-аллилпиперазин-1-ил)-2-метилфенил]-2,2,2-трифторэтанола
 2,2,2-трифтор-1-[2-фтор-3-(4-пропилпиперазин-1-ил)фенил]этанола
 30 1-[3-(4-этилпиперазин-1-ил)-2-фторфенил]-2,2,2-трифторэтанола
 2,2,2-трифтор-1-{2-фтор-3-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]фенил}этанола
 1-[3-(4-аллилпиперазин-1-ил)-2-фторфенил]-2,2,2-трифторэтанола
 2-(4-пропилпиперазин-1-ил)-6-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензонитрила
 2-(4-этилпиперазин-1-ил)-6-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензонитрила
 35 2-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]-6-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензонитрила
 2-(4-аллилпиперазин-1-ил)-6-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)бензонитрила
 1-[2-хлор-3-(4-пропилпиперазин-1-ил)фенил]-2,2,2-трифторэтанола
 1-[2-хлор-3-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил]-2,2,2-трифторэтанола
 40 1-{2-хлор-3-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]фенил}-2,2,2-трифторэтанола
 1-[3-(4-аллилпиперазин-1-ил)-2-хлорфенил]-2,2,2-трифторэтанола
 2-метил-3-(4-пропилпиперазин-1-ил)бензонитрила
 3-(4-этилпиперазин-1-ил)-2-метилбензонитрила
 3-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]-2-метилбензонитрила
 45 3-(4-аллилпиперазин-1-ил)-2-метилбензонитрила
 2-фтор-3-(4-пропилпиперазин-1-ил)бензонитрила
 3-(4-этилпиперазин-1-ил)-2-фторбензонитрила
 2-фтор-3-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]бензонитрила
 50 3-(4-аллилпиперазин-1-ил)-2-фторбензонитрила
 2-гидрокси-3-(4-пропилпиперазин-1-ил)бензонитрила
 3-(4-этилпиперазин-1-ил)-2-гидроксибензонитрила
 2-гидрокси-3-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]бензонитрила

3-(4-аллилпиперазин-1-ил)-2-гидроксибензонитрила

3-(4-пропилпиперазин-1-ил)фталонитрила

3-(4-этилпиперазин-1-ил)фталонитрила

3-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]фталонитрила

5

3-(4-аллилпиперазин-1-ил)фталонитрила

2-хлор-3-(4-пропилпиперазин-1-ил)бензонитрила

2-хлор-3-(4-этилпиперазин-1-ил)бензонитрила

2-хлор-3-[4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил]бензонитрила или

10

3-(4-аллилпиперазин-1-ил)-2-хлорбензонитрила, или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Соединение по п.11, выбранное из группы, состоящей из:

1-[2-фтор-3-(трифторметил)фенил]-4-пропилпиперазина

1-этил-4-[2-фтор-3-(трифторметил)фенил]пиперазина

15

1-[2-фтор-3-(трифторметил)фенил]-4-(2-метоксиэтил)пиперазина

1-аллил-4-[2-фтор-3-(трифторметил)фенил]пиперазина

1-[2-хлор-3-(трифторметил)фенил]-4-пропилпиперазина

1-[2-хлор-3-(трифторметил)фенил]-4-этилпиперазина

20

1-[2-хлор-3-(трифторметил)фенил]-4-(2-метоксиэтил)пиперазина

1-аллил-4-[2-хлор-3-(трифторметил)фенил]пиперазина

1-[2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил]-4-пропилпиперазина

1-этил-4-[2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил]пиперазина

25

1-[2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил]-4-(2-метоксиэтил)пиперазина

1-аллил-4-[2-фтор-3-(метилсульфонил)фенил]пиперазина

1-[2-хлор-3-(метилсульфонил)фенил]-4-пропилпиперазина

1-[2-хлор-3-(метилсульфонил)фенил]-4-этилпиперазина

1-[2-хлор-3-(метилсульфонил)фенил]-4-(2-метоксиэтил)пиперазина

30

1-аллил-4-[2-хлор-3-(метилсульфонил)фенил]пиперазина

1-{2-фтор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}-4-пропилпиперазина

1-этил-4-{2-фтор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}пиперазина

1-{2-фтор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}-4-(2-метоксиэтил)пиперазина

1-аллил-4-{2-фтор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}пиперазина

35

1-{2-хлор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}-4-пропилпиперазина

1-{2-хлор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}-4-этилпиперазина

1-{2-хлор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил}-4-(2-метоксиэтил)пиперазина

1-аллил-4-(2-хлор-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил)пиперазина, или

40

его фармацевтически приемлемая соль.

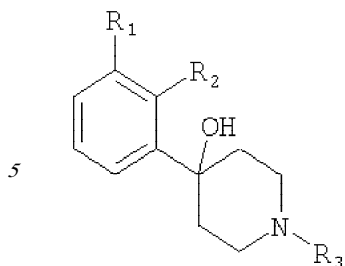
19. Соединение по п.1, где если рассчитанный ван-дер-ваальсовый объем R_2 превышает 27\AA^3 , то суммарный ван-дер-ваальсовый объем R_1 и R_2 (R_1+R_2) не превышает 70\AA^3 .

45

20. Соединение по п.1, где величина расчетной константы распределения октанол/вода составляет более 0,6, предпочтительно более 0,9.

21. Промежуточное соединение формулы:

50



где R_1 , R_2 и R_3 являются такими, как определено в п.1.

10 22. Промежуточное соединение по п.21, где R_1 выбирают из группы, состоящей из OSO_2CH_3 , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , $COCH_3$, $COCF_3$, CN и CF_3 .

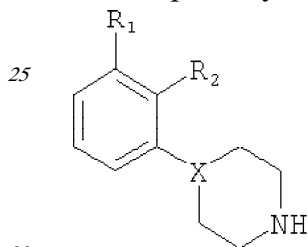
23. Промежуточное соединение по любому из пп.21-22, где R_2 выбирают из группы, состоящей из F , Cl и OH .

15 24. Промежуточное соединение по п.21, где R_1 выбирают из группы, состоящей из OSO_2CH_3 , SO_2CH_3 и SO_2CF_3 .

25. Промежуточное соединение по п.21, где R_3 выбирают из группы, состоящей из n -пропила и этила.

20 26. Промежуточное соединение по п.21, где R_2 представляет собой F , и R_3 выбирают из группы, состоящей из n -пропила и этила.

27. Промежуточное соединение формулы:



30 где X , R_1 и R_2 являются такими, как определено в п.1.

28. Промежуточное соединение по п.27, где R_1 выбирают из группы, состоящей из OSO_2CH_3 , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , $COCH_3$, $COCF_3$, CN и CF_3 .

35 29. Промежуточное соединение по любому из пп.27-28, где R_2 выбирают из группы, состоящей из F , Cl и OH .

30. Промежуточное соединение по п.27, где R_1 выбирают из группы, состоящей из OSO_2CH_3 , SO_2CH_3 и SO_2CF_3 .

40 31. Фармацевтическая композиция, которая обладает активностью в качестве модуляторов допаминовой нейротрансмиссии, включающая соединение по любому из пп.1-20 и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или разбавителей.

45 32. Фармацевтическая композиция по п.31 для лечения нарушения центральной нервной системы.

33. Фармацевтическая композиция по п.31 для лечения двигательных расстройств, выбранных из группы, состоящей из болезни Паркинсона, Паркинсонизма, дискинезий (включая L -ДОФА индуцированную дискинезию), дистоний, тиков, тремора и болезни Хантингтона.

50 34. Фармацевтическая композиция по п.31 для лечения состояния, выбранного из группы, состоящей из ятрогенных и неятрогенных психозов и состояний галлюцинации.

35. Фармацевтическая композиция по п.31 для лечения состояния, выбранного из

группы, состоящей из шизофрении, шизоморфного психоза и биполярного нарушения.

36. Фармацевтическая композиция по п.31 для лечения состояния, выбранного из группы, состоящей из нарушений настроения и тревожных состояний, депрессии и обсессивно-компульсивного заболевания.

5 37. Фармацевтическая композиция по п.31 для лечения нарушений развития нервной системы, выбранных из группы, состоящей из нарушений аутического спектра, ADHD, церебрального паралича, синдрома Жиль-де-ля-Туретта и нейродегенеративных нарушений, выбранных из группы, состоящей из слабоумия и возрастных ухудшений
10 сознания.

38. Фармацевтическая композиция по п.31 для лечения состояния, выбранного из группы, состоящей из нарушений сна, половых расстройств, нарушений питания, ожирения и головных болей и болей другого типа при состояниях, характеризующихся
15 повышенным мышечным тонусом.

15 39. Фармацевтическая композиция по п.31 для улучшения двигательных функций, познавательных функций и родственных эмоциональных нарушений после повреждения мозга, индуцированного травматическим повреждением, воспалением, инфекцией, неопластическими, сосудистыми, гипоксическими и метаболическими
20 случаями или повреждениями мозга, индуцированными токсическими реакциями на экзогенные химические соединения, где экзогенные химические соединения выбирают из группы, состоящей из веществ, допускающих злоупотребление, фармацевтических соединений и токсинов окружающей среды.

25 40. Фармацевтическая композиция по п.31 для лечения нарушения, связанного со злоупотреблением наркотиками.

41. Фармацевтическая композиция по п.31 для лечения болезни Альцгеймера или родственных нарушений, вызывающих слабоумие.

30 42. Способ лечения нарушений центральной нервной системы, где указанный способ включает введение терапевтически активного количества соединения по любому из пп.1-20 млекопитающему, включая человека, страдающему от такого нарушения.

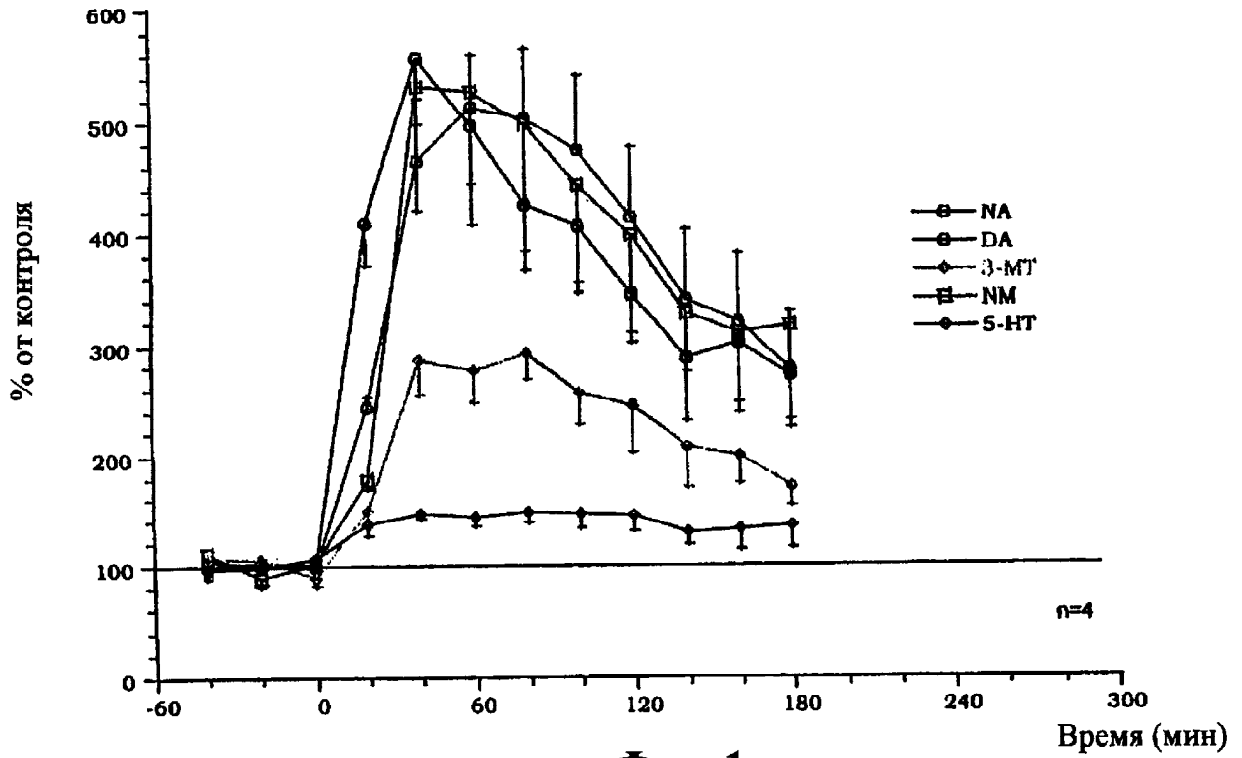
35 43. Способ по п.42 для лечения нарушения, определенного в одном или нескольких пп.32-39.

40

45

50

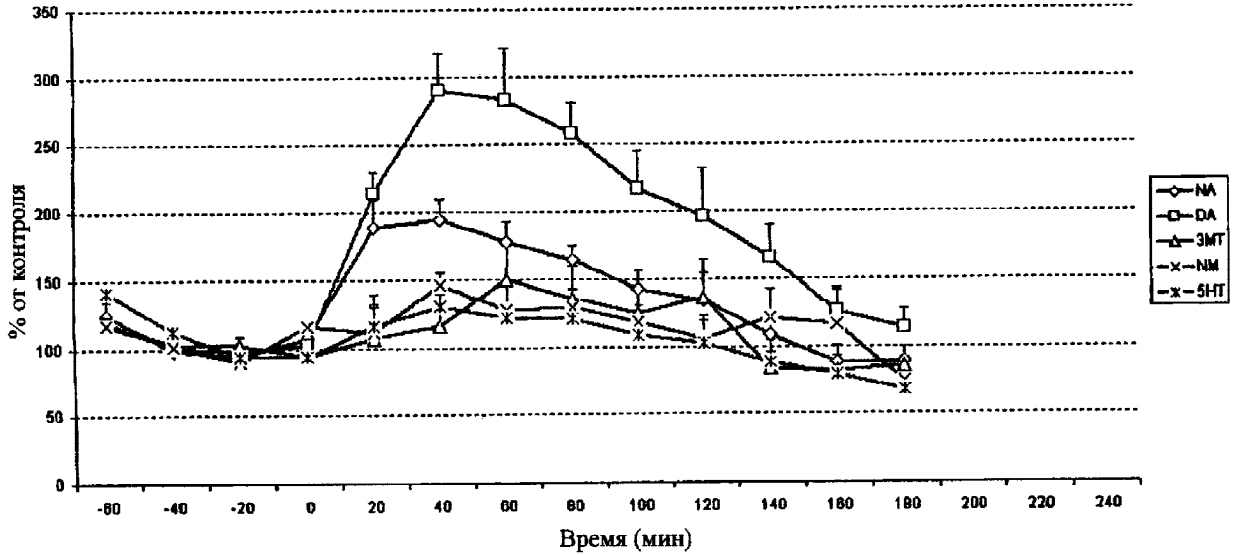
Ремерон, 10мг/кг, подкожно,
кора головного мозга



Фиг.1

Пример 2

50 мкмоль/кг, подкожно, суммарный профиль аминов коры головного мозга, n:2-4



Фиг.2