



УКРАЇНА

(19) UA (11) 54481 (13) C2

(51) 7

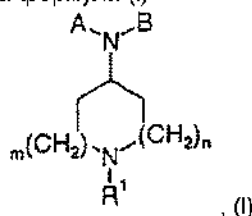
C07D211/56,207/14,A61K31/445,31/40

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) СПОЛУКИ З АНАЛГЕЗИВНОЮ ДІЄЮ, СПОСІБ ЇХ ОТРИМАННЯ, ФАРМАКОЛОГІЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТА ДІАГНОСТИЧНИЙ АГЕНТ НА ЇХНІЙ ОСНОВІ**

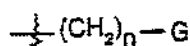
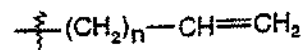
1

2

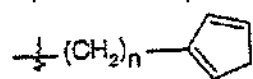
- (21) 99074131
 (22) 09 12 1997
 (24) 17 03 2003
 (86) PCT/SE97/02051, 09 12 1997
 (31) 9604786-5
 (32) 20 12 1996
 (33) SE
 (46) 17 03 2003, Бюл. №3, 2003 р.
 (72) Пелкман Бенджамін, SE, Робертс Едвард, GB
 (73) АСТРА ФАРМА ІНК, СА
 (56) US 4460586, 17 07 84
 US 4680296, 14 07 87
 (57) 1. Сполука формули (I)



де m дорівнює 0 або 1,
 n дорівнює 1 або 2,
 R¹ вибирають з водню, розгалуженого або нерозгалуженого C₁-C₆-алкілу,
 C₃-C₈-циклоалкілу,
 C₄-C₈- (алкілциклоалкілу), де алкіл являє собою C₁-C₂-алкіл і циклоалкіл являє собою C₃-C₆-циклоалкіл,
 бензилу,

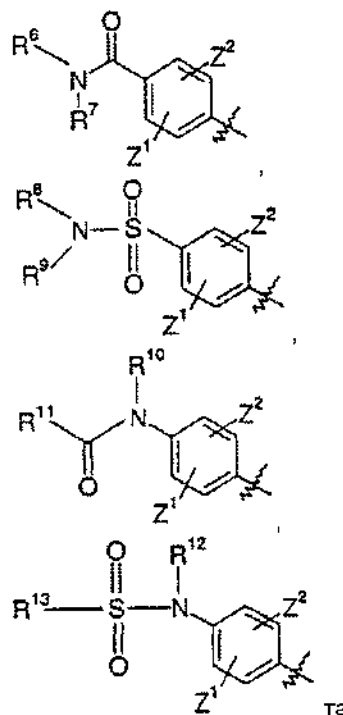


де G являє собою пдроароматичну або гетероароматичну групу, що має 5 або 6 атомів, і де гетероатоми вибирають з O, S і N,



та де n = 0 або 1,
 C₆-C₁₀-арилу або гетероарилу, що має від 5 до 10 атомів, вибраних з будь-якого C, S, N і O, де арил або гетероарил може бути необов'язково і незалежно заміщений 1 чи 2 замісниками, незалежно

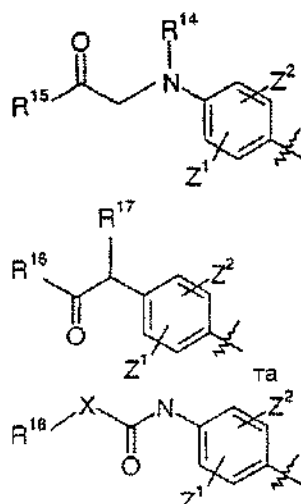
вибраними з водню, CH₃, (CH₂)_pCF₃, галогену, CONR⁵R⁴, COOR⁵, COR⁵, (CH₂)_pNR⁵R⁴, (CH₂)_pCH₃(CH₂)_pSOR⁵R⁴, (CH₂)_pSO₂R⁵, (CH₂)_pSO₂NR⁵, де R⁴ і R⁵, кожен незалежно, такі, як визначено вище для R¹, та p дорівнює 0, 1 або 2, (C₁-C₂-алкіл)-(C₆-C₁₀-арилу) або (C₁-C₂-алкіл)гетероарилу, причому гетероарильні фрагменти мають від 5 до 10 атомів, вибраних з будь-якого C, S, N і O, і де арил або гетероарил може бути необов'язково і незалежно заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з водню, CH₃, CONR⁵R⁴, COOR⁵, COR⁵, (CH₂)_qNR⁵R⁴, (CH₂)_qCH₃(CH₂)_qSOR⁵R⁴, (CH₂)_qSO₂R⁵, (CH₂)_qSO₂NR⁵ і (CH₂)_qOR⁴, де R⁴ і R⁵, кожен незалежно, такі, як визначено вище для R¹, і q дорівнює 0, 1 або 2,
 A являє собою



(13) C2

(11) 54481

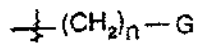
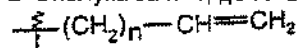
(19) UA



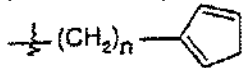
де $R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}$, кожен незалежно, такі як визначено вище для R^1 , і де фенільне кільце кожного замісника А може бути необов'язково і незалежно заміщеним 1 або 2 замісниками Z^1 та Z^2 , які, кожен незалежно, вибирають з водню, CH_3 , $(CH_2)_rCF_3$, галогену, $CONR^2R^3$, CO_2R^2 , COR^2 , $(CH_2)_rNR^2R^3$, $(CH_2)_rCH_3(CH_2)_rSOR^2$, $(CH_2)_rSO_2R^2$, і $(CH_2)_rSO_2NR^2R^3$, де R^2 і R^3 , кожен незалежно, такі, як визначено вище для R^1 , та де r дорівнює 0, 1 або 2, X являє собою O, S або NR^{19} , де R^{19} такий, як визначено для R^1 .

В являє собою заміщений або незаміщений ароматичний, гетероароматичний, підроароматичний або гетеропідроароматичний фрагмент, що має від 5 до 10 атомів, вибраних з будь-якого C, S, N та O, необов'язково та незалежно заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з водню, CH_3 , $(CH_2)_rCF_3$, галогену, $(CH_2)_rCONR^5R^4$, $(CH_2)_rNR^5R^4$, $(CH_2)_rCOR^5$, $(CH_2)_rCOOR^5$, OR^5 , $(CH_2)_rSOR^5$, $(CH_2)_rSO_2R^5$ і $(CH_2)_rSO_2NR^5R^4$, де R^4 і R^5 , кожен незалежно, такі, як визначено вище для R^1 , і t дорівнює 0, 1, 2 або 3, а також фармацевтично прийнятні солі сполук формули (I) та їх ізомери, гідрати, ізоформи та полікри.

2 Сполука за п. 1, де R^1 вибирають з бензилу,

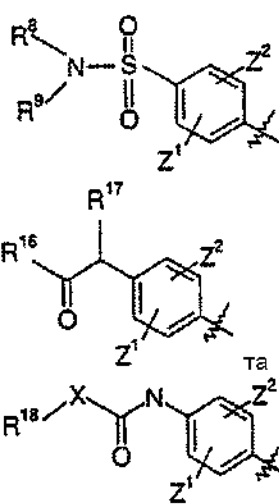
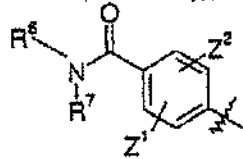


де G являє собою підроароматичну або гетероароматичну групу, що має 5 або 6 атомів і де гетероатоми вибирають з O, S і N, та



і де $n = 0$ або 1,

А вибирають з будь-якого одного з



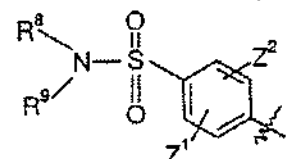
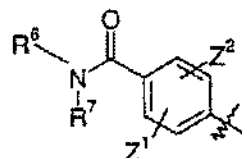
де $R^6, R^7, R^8, R^9, R^{16}, R^{17}$ і R^{18} , кожен незалежно, такі, як визначено вище для R^1 і Z^1, Z^2 та X, кожен незалежно, такі, як визначено вище,

В вибирають з фенілу, нафтілу, індопілу, бензофуранілу, дигідробензофуранілу, бензотіофенілу, пірилу, фуранілу, хіноліну, ізохіноліну, циклогексилу, циклогексенілу, циклопентилу, циклопентенілу, інданілу, інденілу, тетрадронафтілу, тетрагідрохінілу, тетрагідроізохіноліну,

тетрагідрофуранілу, піролідинілу та індазолінілу, кожен з яких необов'язково і незалежно заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з водню, CH_3 , CF_3 , галогену, $(CH_2)_rCONR^5R^4$, $(CH_2)_rNR^5R^4$, $(CH_2)_rCOR^5$, $(CH_2)_rCO_2R^5$, $-OR^5$, де t дорівнює 0 або 1, і де R^4 і R^5 такі, як визначено для R^1 .

3 Сполука за п. 2, де R^1 являє собою $(C_1-C_2$ -алкіл)феніл і водень,

А являє собою



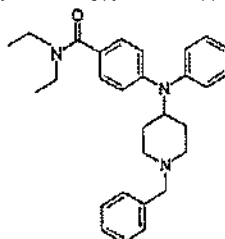
або

де R^6, R^7, R^8, R^9 , кожен, являють собою етиленову групу, і Z^1 і Z^2 такі, як визначено вище,

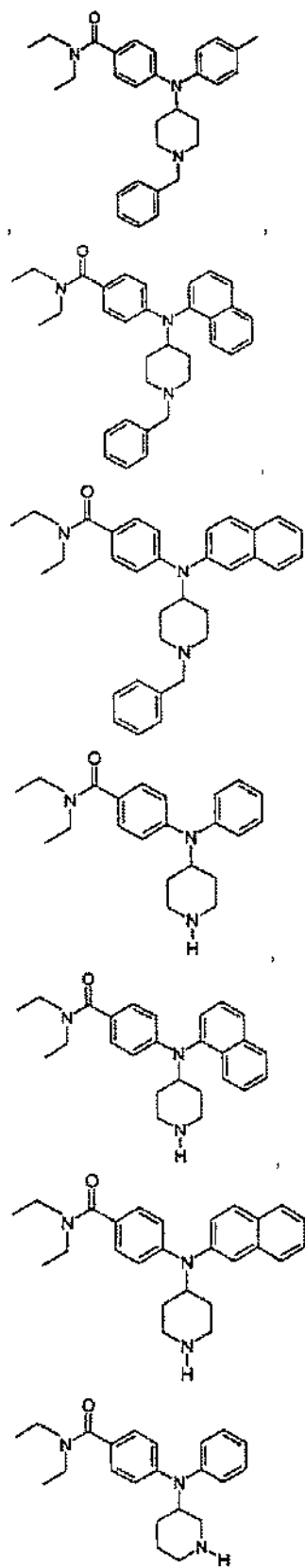
В являє собою феніл або нафталін і

m та n, кожен, дорівнюють 1 або m дорівнює 1 і n дорівнює 0

4 Сполука відповідно до формули (I) за п. 1, вибрана з будь-якої однієї з сполук

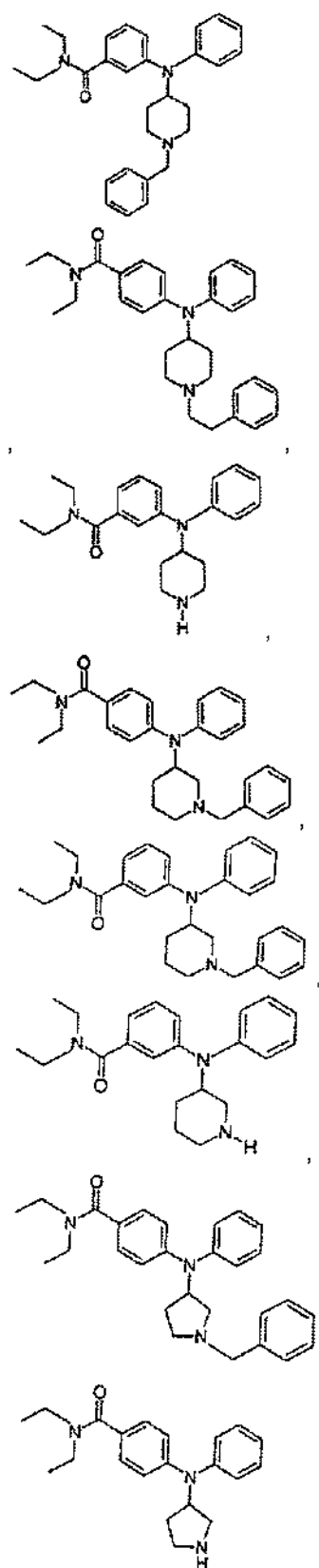


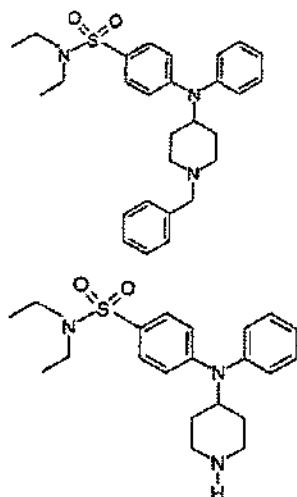
5



54481

6





5 Сполука за будь-яким з попередніх пунктів в формі її гідрохлоридної, бітартратної або трифтороацетатної солі

6 Сполука за будь-яким з попередніх пунктів для використання в терапії

7 Сполука за п. 6, де терапією є втамування болю

8 Сполука за п. 6, де терапію спрямовано на шлунково-кишкові порушення

9 Сполука за п. 6, де терапію спрямовано на спинальні ушкодження

10 Сполука за п. 6, де терапію спрямовано на порушення симпатичної нервової системи

11 Сполука загальної формули (I) за п. 1, призначена для одержання лікарського засобу для знеболювання

12 Сполука загальної формули (I) за п. 1, призначена для одержання лікарського засобу для лікування шлунково-кишкових порушень

13 Сполука загальної формули (I) за п. 1, призначена для одержання лікарського засобу для лікування хребтових ушкоджень

14 Сполука за будь-яким з пп. 1-5, яка додатково відрізняється тим, що її мічено ізотопом

15 Сполука за п. 14 для одержання діагностичного агента

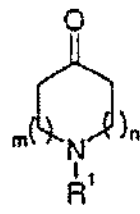
16 Мічена ізотопом сполука формули (I) за п. 1

17 Діагностичний агент, який включає сполуку формули (I) за п. 1

18 Фармацевтична композиція, що включає сполуку формули (I) за п. 1 як активний інгредієнт разом з фармакологічно та фармацевтично прийнятним носієм

19 Спосіб одержання сполуки формули (I) за п. 1, відповідно до якого

(i) кетон формули (IV)

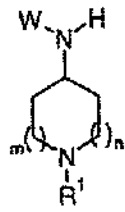


(IV),

де R^1 , m та n такі, як визначено в формулі (I) за п. 1, піддають відновному амінуванню заміщеним ариламином формули (V)

$W-NH_2$ (V),

де W такий, як визначено в формулі (I) за п. 1, необов'язково в присутності розчинника, з одержанням сполуки формули (II)



(II),

де R^1 , m та n такі, як визначено вище в формулі (I), і W являє собою А або В, як визначено вище в формулі (I)

(ii) R^1 і W в формулі (II) необов'язково модифікують після або під час одержання (II) з (IV) і (V),

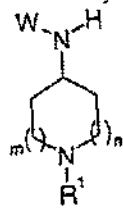
(iii) сполуку формули (II), одержану на стадії (i), піддають реакції арилування шляхом взаємодії з арилуєм агентом формули (III)

$W-Z$ (III),

де W являє собою А або В, як визначено вище в формулі (I), і Z являє собою підходящий замісник, необов'язково в присутності каталізатора, з одержанням сполуки формули (I) за п. 1,

(iv) R^1 і замісники на А і В необов'язково додатково модифікують

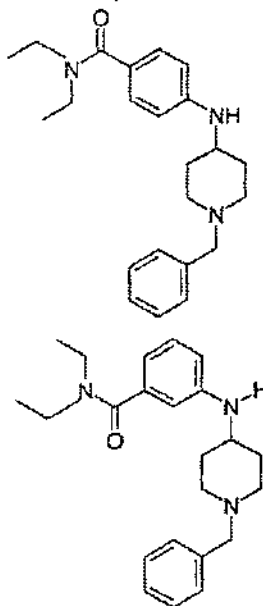
20 Сполука формули (II)

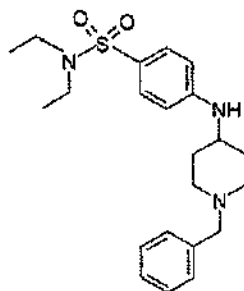
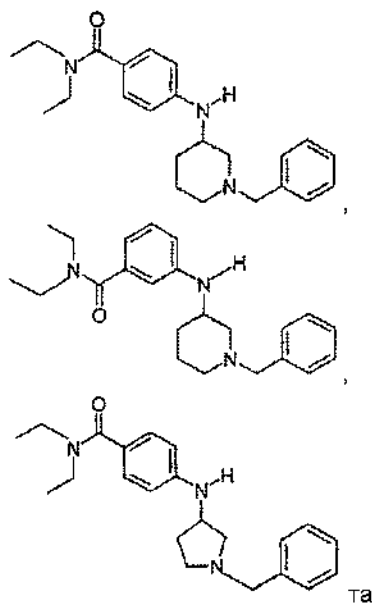


(II),

де R^1 , m та n такі, як визначено в формулі (I) за п. 1, і W такий, як визначено для А або В у формулі (I) за п. 1

21 Сполука формули (II) за п. 20, вибрана з будь-якої з сполук





22 Спосіб знеболювання, відповідно до якого ефективну кількість сполуки формули (I) за п. 1 вводять суб'єкту, який потребує втамування болю

23 Спосіб лікування шлунково-кишкових порушень, відповідно до якого ефективну кількість сполуки формули (I) за п. 1 вводять суб'єкту, який страждає на зазначене шлунково-кишкове порушення

24 Спосіб лікування спинальних ушкоджень, відповідно до якого ефективну кількість сполуки формули (I) за п. 1 вводять суб'єкту, який страждає на зазначене спинальне ушкодження

Даний винахід стосується нових сполук з азотом в кільці, способу їх одержання, їх застосування та фармацевтичних композицій, що містять ці нові сполуки. Нові сполуки, можна застосовувати в терапії, особливо для лікування болю.

Засновки здійснення винаходу і відомий рівень техніки

δ-Рецептор було ідентифіковано як такий, що відіграє роль в багатьох функціях організму, таких як серцево-судинна та больова системи. Ліганди для δ-рецептора можуть, отже, знайти потенційне використання в якості анагезивних і/або антиспазмолітичних засобів. Було також виявлено, що ліганди для δ-рецептора мають імуномодельную активність.

Нині проведено ідентифікацію принаймні трьох різних популяцій опіоїдних рецепторів (μ, δ та κ), і всі три виявляються як в центральній, так і периферійній нервових системах багатьох видів тварин, включаючи людину. Анагезію спостерігали на різних моделях тварин, коли були активовані один чи кілька з цих рецепторів.

За рідкими винятками, доступні зараз селективні опіоїдні δ-ліганди є пептидами за природою і не придатні для введення системними шляхами. Деякі непептидні δ-антагоністи стали підхожими протягом деякого останнього часу (Для огляду див. Takemori and Portoghese, 1992, Ann. Rev. Pharmacol. Tox., 32: 239 - 269). Ці сполуки, наприклад, налтриндол, характеризуються надто слабкою (тобто слабшою в 10 разів) селективністю для зв'язування δ-рецептора порівняно з μ-рецептором та не виявляють анагезивної активності, факт, який означає потребу в розробці високоселективних непептидних δ-лігандів.

Таким чином, проблемою, що лежить в основі даного винаходу, було відкриття нових анагетиків, що мають підвищену анагезивну дію, а також

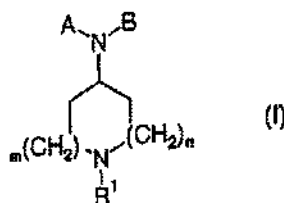
покращений профіль побічної дії порівняно з сучасними μ-агоністами та потенційну пероральну ефективність.

Анагетика, що були ідентифіковані і відомі з попереднього рівня техніки, мають багато недоліків, які виявляються в тому, що вони мають погану фармакокінетику та не виявляють анагезивної дії при введенні системними шляхами. Окрім, того, було підтверджено документами, що більш прийнятні сполуки, описані у відомому рівні техніки, виявляють також значну судорожну дію при системному введенні.

Зазначену вище проблему, було розв'язано шляхом розробки нових сполук, що мають кільце піперидину, яке може бути 5-членним, 6-членним або 7-членним азот-вмісним кільцем, як буде описано нижче.

Опис винаходу

Нові сполуки відповідно до цього винаходу визначаються загальною формулою (I)

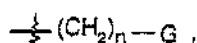
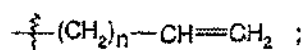


де

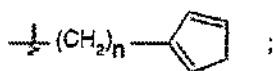
m - дорівнює 0 або 1,

n - дорівнює 1 або 2,

R¹ - вибирають з водню, розгалуженого або нерозгалуженого C₁-C₆-алкілу, C₃-C₈-циклоалкілу, C₄-C₈-(алкілциклоалкілу), де алкіл являє собою C₁-C₂-алкіл і циклоалкіл являє собою C₃-C₆-циклоалкіл, бензилу,



де G являє собою гідроароматичну або гетероароматичну групу, що має 5 або 6 атомів, і де гетероатоми вибирають з O, S і N,

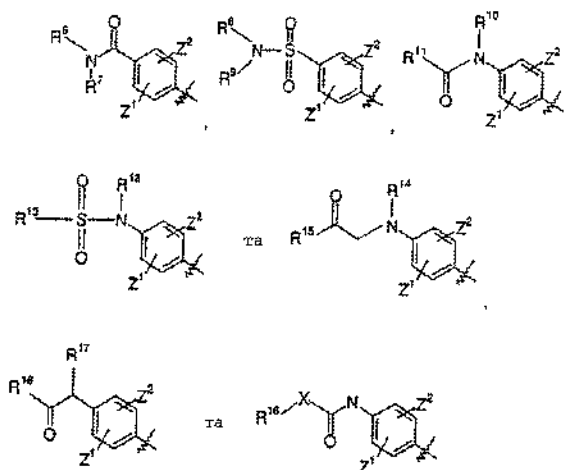


де n=0 або 1,

C₆-C₁₀-арилу або гетероарилу, що має від 5 до 10 атомів, вибраних з будь-якого атому C, S, N і O, де арил або гетероарил може бути необов'язково і незалежно заміщений 1 чи 2 замісниками, незалежно вибраними з водню, CH₃, (CH₂)_pCF₃, галогену, CONR⁵R⁴, COOR⁵, COR⁵, (CH₂)_pNR⁵R⁴, (CH₂)_pCH₃(CH₂)_pSOR⁵R⁴, (CH₂)_pSO₂R⁵, (CH₂)_pSO₂NR⁵, де R⁴ і R⁵, кожен незалежно такі, як визначено вище для R¹, та p дорівнює 0,1 або 2,

(C₁-C₂-алкіл)-(C₆-C₁₀-арил) або (C₁-C₂-алкіл) гетероарил, причому гетероарильні фрагменти мають від 5 до 10 атомів, вибраних з C, S, N і O, і де арил або гетероарил може бути необов'язково і незалежно заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з будь-якого замісника водню, CH₃, CONR⁵R⁴, COOR⁵, COR⁵, (CH₂)_qNR⁵R⁴, (CH₂)_qCH₃(CH₂)_qSOR⁵R⁴, (CH₂)_qSO₂R⁵, (CH₂)_qSO₂NR⁵ і (CH₂)_qOR⁴, де R⁴ і R⁵, кожен незалежно, такий, як визначено вище для R¹, і q дорівнює 0,1 або 2,

A являє собою



де R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ і R¹⁸, кожен незалежно, такі як визначено вище для R¹, і де, кільце фенілу кожного замісника A може бути необов'язково і незалежно заміщеним 1 або 2 замісниками Z¹ та Z², які, кожен незалежно, вибирають з водню, CH₃, (CH₂)_rCF₃, галогену, CONR²R³, CO₂R², COR², (CH₂)_rNR²R³, (CH₂)_rCH₃(CH₂)_rSOR², (CH₂)_rSO₂R², і (CH₂)_rSO₂NR², де R² і R³, кожен незалежно, такі,

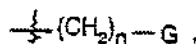
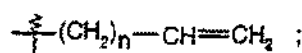
як визначено вище для R¹, та де r дорівнює 0,1 або 2, X являє собою O, S або NR¹⁹, де R¹⁹ такий, як визначено для R¹

В являє собою заміщений або незаміщений ароматичний, гетеро ароматичний, гідроароматичний або гетерогідроароматичний фрагмент, що має від 5 до 10 атомів, вибраних з будь-якого атома C, S, N та O, необов'язково та незалежно заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з водню, CH₃, (CH₂)_iCF₃, галогену, (CH₂)_iCONR⁵R⁴, (CH₂)_iNR⁵R⁴, (CH₂)_iCOR⁵, (CH₂)_iCOOR⁵, OR⁵, (CH₂)_iSOR⁵, (CH₂)_iSO₂R⁵ і (CH₂)_iSO₂NR⁵R⁴, де R⁴ і R⁵, кожен незалежно, такі, як визначено вище для R¹, і i дорівнює 0,1, 2 або 3

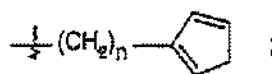
До обсягу даного винаходу включені також фармацевтичне прийнятні солі сполук формули (I), а також їх ізомери, пдрати, ізоформи та проліки

Більш прийнятні сполуки по винаходу являють собою сполуки формули (I), де

R¹ вибирають з бензилу

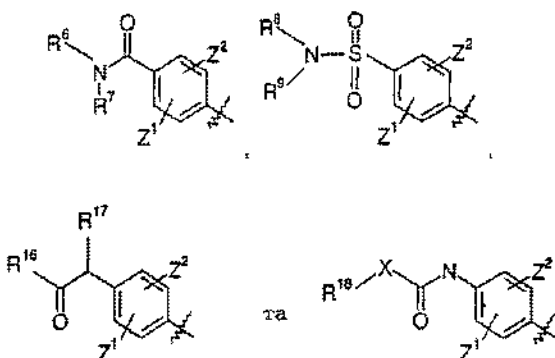


де G являє собою гідроароматичну або гетероароматичну групу, що має 5 або 6 атомів і де гетероатоми вибирають з O, S і N, та



і де n=0 або 1,

A вибирають з будь-якого одного з



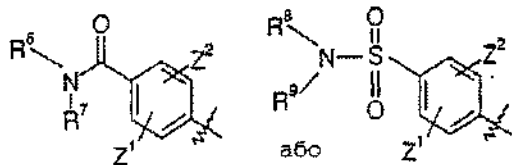
де R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ і R¹⁸, кожен незалежно, такі, як визначено вище для R¹, і Z¹, Z² та X, кожен незалежно, такі, як визначено вище,

В вибирають з фенілу, нафтілу, індопілу, бензофуранілу, дигідробензофуранілу, бензотіофенілу, пірілу, фуранілу, хіноліну, ізохіноліну, циклогексилу, циклогексенілу, циклопентилу, циклопентенілу, інданілу, інденілу, тетрагідронафтілу, тетрагідрохінілу, тетрагідрізохіноліну, тетрагідрофуранілу, піропідінілу та індазолінілу, кожен з яких необов'язково і незалежно заміщений 1 або 2 замісниками, незалежно вибраними з водню, CH₃, CF₃, галогену, -(CH₂)_iCONR⁵R⁴, -(CH₂)_iNR⁵R⁴,

$-(CH_2)_tCOR^5$, $-C(CH_2)_tCO_2R^5$ та $-OR^5$, де t дорівнює 0 або 1, і де R^4 і R^5 такі, як визначено вище

Особливо прийнятні сполуки являють собою сполуки формули (I), де

R^1 являє собою (C_1-C_2) -алкіл) феніл і водень,
А являє собою



де R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , кожен, являють собою етиленову групу, і Z^1 і Z^2 такі, як визначено вище,

В являє собою феніл або нафталін і

m та n , кожен, дорівнюють 1 або m дорівнює 1 і n дорівнює 0

Замісники А і В, відповідно, можуть бути необов'язково заміщені в будь-якому положенні кільця

Терміном "галоген" називається хлор, фтор, бром і йод

Терміном "арил" називається ароматичне кільце, що має від 6 до 10 атомів вуглецю, таке як феніл і нафтил

Терміном "гетероарил" називається ароматичне кільце, в якому один чи кілька з 5 - 10 атомів у кільці являють собою елементи, інші ніж вуглець, такі як N, S та O

Терміном "гідроароматичний" називається структура частково або повністю насиченого ароматичного кільця, що має 5 - 10 атомів вуглецю у кільці

Терміном "гетерогідроароматичний" називається структура частково або повністю насиченого ароматичного кільця, в якій один чи кілька з 5 - 10 атомів в кільці є елементами, іншими, ніж вуглець, такими як N, S та O

Терміном "ізомери" позначаються сполуки формули (I), які відрізняються положенням їх функціональної групи і/або орієнтацією Терміном "орієнтація" називаються стереоізомери, діастереоізомери, регіоізомери та енантіомери

Терміном "ізоформи" позначаються сполуки формули (I), які відрізняються їх кристалічною решіткою, такі як кристалічна сполука та аморфні сполуки

Терміном "проліки" називаються фармакологічно прийнятні похідні, наприклад, складні ефіри і аміді, так щоб продукт біоперетворення такої похідної, який утворюється, був активним лікарським засобом Посилання на публікацію Goodman and Gilman's, The Pharmacological basis of Therapeutics, 8th ed, McGraw-Hill, Jnt Ed 1992, "Biotransformation of Drugs, p 13 - 15, що описує проліки взагалі, включається тут таким чином

Нові сполуки даного винаходу можна використовувати в терапії, особливо для лікування різних хворобливих станів, таких як хронічний біль, гострий біль, раковий біль, біль, викликаний ревматоїдним артритом, мігрень, вісцеральний біль і так далі Цей список, однак, не повинен тлумачитись як вичерпний

Сполуки винаходу придатні в якості імуномодуляторів, особливо для аутоімунних хвороб, таких як артрит, для повношарових шкірних шматків, органів-трансплантатів і аналогічних хірургічних потреб, для колагенових хвороб, різних алергій, для використання в якості протипухлинних засобів і антивірусних засобів

Сполуки винаходу можна використовувати при хворобливих станах, де має місце дегенерація або дисфункція опіоїдних рецепторів або опіоїдні рецептори беруть участь в цій парадигмі Вона може включати використання мічених ізотопами варіантів сполук винаходу в діагностичних методах і в застосуваннях для одержання зображень, таких як позитронна емісійна томографія (ПЕТ)

Сполуки винаходу можна використовувати для лікування діареї, депресії, нетримання сечі, різних психічних хвороб, кашлю, набряку легень, різних шлунково-кишкових порушень, спинального ушкодження і звикання до надмірного вживання лікарських засобів, включаючи лікування від зловживання алкоголем, нікотинном, опіоїдами та іншими лікарськими засобами, і порушень симпатичної нервової системи, наприклад, гіпертензії

Сполуки винаходу можна використовувати в якості анагезивного агента для застосування під час загальної анестезії та для надання допомоги контрольованою анестезією Комбінації агентів з різними властивостями часто використовують для досягнення балансу дій, необхідних для підтримання анестезуючого стану (наприклад, амнезії, анагезії, м'язової релаксації і седативного ефекту) До цієї комбінації включають анестетики, що вводяться інгаляцією, снотворні засоби, анкіолітики, нейром'язові блокатори і опіоїди

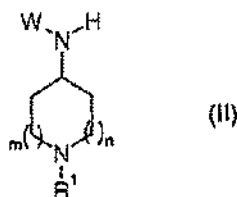
Сполуки даного винаходу в мічений ізотопом формі можна використовувати в якості діагностичного засобу

До обсягу даного винаходу включається також застосування будь-якої з сполук по наведеній вище формулі (I) для виготовлення лікарського засобу для лікування будь-якого з станів, що обговорюються вище

Наступним аспектом винаходу є спосіб лікування суб'єкту, який страждає на будь-який з обговорюваних вище станів, за допомогою якого ефективну кількість сполуки відповідно до зазначеної вище формули (I) вводять пацієнту, який потребує такого лікування

Способи одержання

Сполуки формули (I), як описано вище, можна одержати арилуванням аміну формули (II)



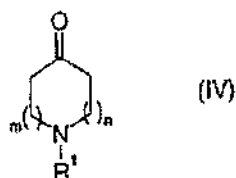
де R^1 , m і n такі, як визначено вище в формулі (I), і W являє собою А або В, як визначено вище в формулі (I), арилюючим агентом формули (II)

W—Z (III)

де W являє собою A або B, як визначено вище в формулі (I), і Z являє собою підходящий замісник, тобто реакційноспроможний компонент, підходящий для використання в певному способі, що має бути відомим фахівцю у цій галузі, більш прийнятне, галоген, трифлат (CF_3SO_3^-), мезилат (CH_3SO_3^-), тозилат ($\text{CH}_3(\text{C}_6\text{H}_4)\text{SO}_3^-$), трибутилопохо, триацетоксисвинець, діарилвисмут, борат ($\text{B}(\text{OH})_2$), купрат або інші групи, відомі у цій галузі. Арилування можна каталізувати металами, більш прийнятне, Cu, Ni, Pd або їх підходящими солями, комплексами, оксидами або гідроксидами. 4-Амінопіперидин наведеної вище формулі (II) можна перетворити повністю або частково на його відповідний аніон обробкою основами, більш прийнятне, триетиламіном, 4-диметиламінопіридином, K_2CO_3 , NaOH, NaH, діізопропіламідом літію, трет-бутоксидом натрію чи таке інше, до або під час процесу арилування. Реакцію можна проводити в присутності комплексоутворюючих реагентів, більш прийнятне, трифенілфосфін, трифенілларсин, дибензиліденацетон, 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилу, 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцену, кисню або інших таких сполук, відомих у цій галузі. Реакцію можна необов'язково проводити в присутності одного чи кількох розчинників, таких як толуол, дихлорметан, тетрагідрофуран, диметилформамід, діоксан, ацетонітрил чи диметилсульфоксид або в суміші розчинників.

R^1 і замісники на A та B сполук формулі (I), як визначено вище, можна модифікувати після або під час одержання (I) з (II) і (III) у способи, відомі у цій галузі, наприклад, відновленням, окисненням і алкілюванням.

Амін формулі (II) можна одержати відновним амінуванням кетону формулі (IV)



де R^1 , R^2 , R^3 , m та n такі, як визначено вище в формулі (I), заміщеним ариламином (V)

W—NH₂ (V)

де W такий, як визначено вище в формулі (II)

Відновне амінування можна проводити в одно- або двостадійний спосіб, що включає використання кислоти Бронстедта або Льюїса і відновлювального агента. Підходящими кислотами є сірчана кислота, поліфосфорна кислота, 4-толуолсульфонова кислота, ізопропоксид титану, трихлорид алюмінію, діетиловий ефірат трифториду бору чи таке інше. Підходящими відновлювальними агентами є водень в присутності каталізатора, більш прийнятне, Pd, Pd-C, $\text{Pd}(\text{OH})_2$, PtO_2 , Rh-C або нікель Ренея, борогідрид натрію, ціаноборогідрид натрію, літіалюмініггідрид, диборан, діізобутилалюмініггідрид чи таке інше. Реакцію можна

проводити в присутності одного чи кількох розчинників, які можуть бути органічними або неорганічними, таких як толуол, дихлорметан, прості ефіри, спирти, оцтова кислота, вода або суміші розчинників.

R^1 і замісники на W сполуки (II), як визначено вище, можна модифікувати після або під час одержання (I) з (II)' і (III) у способи, відомі у цій галузі, наприклад, відновленням, окисненням чи алкілюванням, після або під час одержання (II) з (IV) і (V).

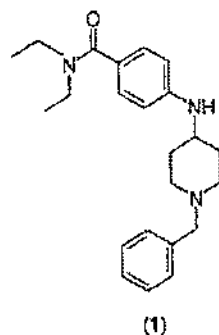
Сполуки формулі (III), (IV) і (V) можуть бути комерційно доступними, їх можна одержати згідно з літературними методиками або у способи, відомі в даній галузі.

Винахід тепер буде описуватися більш докладно за допомогою наведених далі прикладів, що не повинні ніяким чином розглядатися, як обмеження винаходу.

Приклади

Приклад 1

(i) Одержання 4-[N-(1-бензилпіперидин-4-іл)аміно]-N,N-діетилбензаміду (сполука 1)



$\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$ (14,8мл, 50ммоль) додавали до суміші 4-аміно-(N,N-діетил)бензаміду (4,81г, 25ммоль) і 1-бензил-4-піперидону (6,95мл, 37,5ммоль) при кімнатній температурі. Суміш обробляли ультразвуком при 40°C протягом 2 годин та перемішували при 60°C протягом 15 годин. Суміш охолоджували на крижаній бані і додавали EtOH (100мл) та гранули NaBH_4 (3,5г, 91ммоль). Після перемішування протягом 1 години при 0°C і 20 годин при кімнатній температурі, додавали 1 M NH_4OH (50мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, розбавляли CH_2Cl_2 (100мл) і фільтрували крізь шар целюл. Шари в фільтраті поділяли, водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (100мл) і об'єднані органічні фази промивали NaHCO_3 (водний, насичений, 100мл) та сушили над K_2CO_3 . Суміш фільтрували, концентрували і залишок очищали хроматографією (градієнт від PhMe до Me_2CO) та кристалізацією (PhMe), одержуючи названу в заголовку сполуку 1 (7,48г, 82%) у вигляді твердого матеріалу бежевого кольору.

^1H (KBr) 3343, 2939, 1608, 1528, 1459, 1422, 1339, 1285, 1174, 1091, 981, 827, 735см⁻¹

^1H NMR (CDCl_3) 7,32 (д, 4H), 7,26 (т, 1H), 7,23 (д, 2H), 6,54 (д, 2H), 3,72 (шир с, 1H), 3,53 (с, 2H), 3,42 (шир д, 4H), 3,32 (шир с, 1H), 2,84 (д, 2H), 2,15 (т, 2H), 2,02 (д, 2H), 1,48 (к, 2H), 1,17 (т, 6H)

^{13}C NMR (CDCl_3) 171,7, 148,1, 138,3, 129,1, 128,5, 128,2, 127,0, 125,3, 112,2, 63,1, 52,2, 49,8,

41,5 (шир), 32,4, 13,6 (шир)

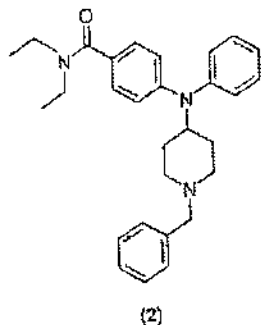
Аналітичний зразок одержували перекристалізацією з PhMe

Аналіз Розраховано для $C_{23}H_{31}N_3O$

C, 75,58, H, 8,55, N, 11,50

Знайдено C, 75,58, H, 8,63, N, 11,31

(ii) Одержання 4-[N-(1-бензилпіперидин-4-іл)аміно]-N,N-діетилбензаміду (сполука 2)



(2)

Суміш 4-[N-(1-бензилпіперидин-4-іл)аміно]-N,N-діетилбензаміду (сполука 1) (0,58г, 1,59ммоль), Ph_3Bi (0,84г, 1,90ммоль) і $Cu(OAc)_2$ (0,43г, 2,38ммоль) в PhMe (25мл) нагрівали при 110°C протягом 15годин. Додавали Ph_3Bi (0,84г, 1,90ммоль) і $Cu(OAc)_2$ (0,43г, 2,38ммоль) та суміш перемішували при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 6 годин. Додавали Ph_3Bi (0,84г, 1,90ммоль) і $Cu(OAc)_2$ (0,43г, 2,38ммоль) та суміш перемішували при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 15годин, залишали для охолодження і гасили 1M NH_4OH (5мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, розбавляли EtOAc (25мл) і фільтрували крізь шар целюти®. Шари в фільтраті поділяли, темно-синій водний шар екстрагували EtOAc (25мл) і об'єднані органічні фази промивали H_2O (50мл) і насиченим сольовим розчином (25мл) та сушили над K_2CO_3 . Суміш фільтрували, концентрували і залишок очищали хроматографією (градієнт, від PhMe до Me_2O), одержуючи названу в заголовку сполуку 2 (0,33г, 47%) у вигляді безбарвного масла.

1H ЯМР ($CDCl_3$) 7,53 (т, 2H), 7,29-7,18 (м, 8H), 7,01 (д, 2H), 6,58 (д, 2H), 3,85 (т, 1H), 3,49 (с, 2H), 3,42 (д, 4H), 2,95 (д, 2H), 2,11 (т, 2H), 1,92 (д, 2H), 1,51 (к, 2H), 1,17 (т, 6H).

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) 171,5, 149,0, 143,6, 138,2, 129,5, 129,1, 128,7, 128,2, 128,1, 127,0, 126,7, 125,4, 116,0, 63,1, 55,5, 53,3, 40 (шир), 30,7, 13 (шир).

Аналітичний зразок одержували у вигляді гідрохлориду доданням розчину вільної основи в суміші простий ефір/EtOH до охолодженого льодом розбавленого простим ефіром HCl.

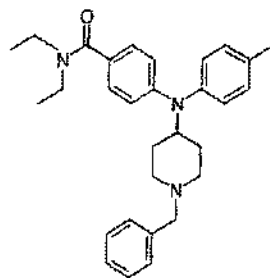
IR (KBr) 3423, 2975, 2934, 2529, 1606, 1458, 1285, 1094, 750, 705 cm^{-1} .

Аналіз Розраховано для $C_{29}H_{35}N_3O \cdot HCl \cdot H_2O$
C, 70,21, H, 7,72, N, 8,47

Знайдено C, 70,02, H, 7,61, N, 8,35

Приклад 2

(i) Одержання 4-[N-(1-бензилпіперидин-4-іл)-4-метиланіліно]-N,N-діетилбензаміду (сполука 3)



(3)

Суміш 4-[N-(1-бензилпіперидин-4-іл)аміно]-N,N-діетилбензаміду (сполука 1) (0,37г, 1,00ммоль), три-4-толілвісмуту (1,59г, 3,30ммоль) і $Cu(OAc)_2$ (0,54г, 3,00ммоль) в PhMe (20мл) нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 16год. Суміш залишали для охолодження і гасили H_2O (2мл). Суміш перемішували протягом 1годин, розбавляли EtOAc (25мл) і фільтрували крізь шар целюти®. Шари в фільтраті поділяли, водний шар екстрагували EtOAc (25мл) і об'єднані органічні фази промивали H_2O (50мл) і насиченим сольовим розчином (25мл) та сушили над $MgSO_4$. Суміш фільтрували, концентрували і залишок очищали хроматографією (градієнт, від CH_2Cl_2 до 8% MeOH/ CH_2Cl_2), одержуючи названу в заголовку сполуку 3 (0,09г, 20%) у вигляді безбарвного масла.

1H ЯМР ($CDCl_3$) 7,30-7,16 (м, 9H), 6,94 (д, 2H), 6,52 (д, 2H), 3,63 (т, 1H), 3,48 (с, 2H), 3,42 (д, 4H), 2,93 (д, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,07 (т, 2H), 1,90 (д, 2H), 1,50 (к, 2H), 1,16 (т, 6H).

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) 171,6, 149,7, 140,4, 138,2, 136,1, 130,2, 130,2, 129,0, 128,1, 128,0, 126,9, 125,3, 113,8, 63,0, 55,4, 53,3, 41 (шир), 30,5, 21,0, 13 (шир).

Аналітичний зразок одержували у вигляді гідрохлориду доданням розчину вільної основи в простому ефірі до охолодженого льодом розбавленого простим ефіром HCl.

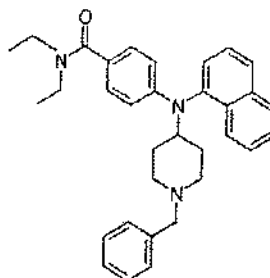
IR (KBr) 2936, 2528, 1605, 1510, 1457, 1428, 1284, 1094, 952, 742, 701 cm^{-1} .

Аналіз Розраховано для $C_{30}H_{37}N_3O \cdot HCl \cdot 0,5 H_2O$
C, 71,91, H, 7,84, N, 8,39

Знайдено C, 71,75, H, 7,83, N, 8,32

Приклад 3

Одержання 4-[N-(1-бензилпіперидин-4-іл)-1-нафтіламіно]-N,N-діетилбензаміду (сполука 4)



(4)

Суміш 4-[N-(1-бензилпіперидин-4-іл)аміно]-N,N-діетилбензаміду (сполука 1) (0,37г, 1,00ммоль), три-1-нафтілвісмуту (0,53г,

1,20ммоль) і $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0,27г, 1,50ммоль) в PhMe (20мл) нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 17год. Три-1-нафтилвісмут (0,53г, 1,20ммоль) і $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0,27г, 1,50ммоль) додавали при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 22год, залишали для охолодження і гасили 1 M NH_4OH (5мл). Суміш перемішували протягом 30 хвилин, розбавляли EtOAc (25мл) і фільтрували крізь шар целюлози. Шари в фільтраті поділяли, темно-синій водний шар екстрагували EtOAc (25мл) і об'єднані органічні фази промивали H_2O (50мл) і насиченим сольовим розчином (25мл) і сушили над K_2CO_3 . Суміш фільтрували, концентрували і залишок очищали хроматографією (градієнт, від PhMe до Me_2CO), одержуючи названу в заголовку сполуку 4 (0,41г, 83%) у вигляді коричневого твердого матеріалу.

IR (KBr) 2939, 2796, 1619, 1511, 1456, 1420, 1346, 1282, 1180, 1099, 783 cm^{-1} .

^1H ЯМР (CDCl_3) 7,87 (т, 2H), 7,79 (д, 1H), 7,51 (т, 1H), 7,46 (т, 1H), 7,37 (т, 1H), 7,31 (д, 1H), 7,28-7,19 (м, 5H), 7,17 (д, 2H), 6,41 (д, 2H), 4,08 (т, 1H), 3,46 (с, 2H), 3,40 (д, 4H), 2,89 (д, 2H), 2,11 (т, 2H), 2,08 (шир с, 2H), 1,50 (шир с, 2H), 1,14 (т, 6H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) 171,7, 149,8, 138,9, 138,1, 135,0, 133,4, 129,1, 129,0, 128,3, 128,2, 128,1, 128,0, 127,0, 126,4, 126,2, 126,1, 124,6, 124,5, 112,2, 63,0, 56,5, 53,3, 40 (шир), 30,4, 13,5 (шир).

Аналітичний зразок одержували перекристалізацією з EtOH.

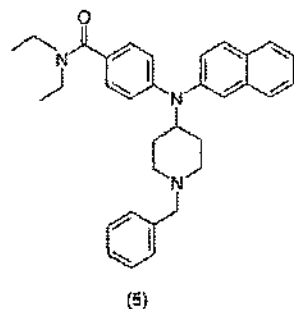
Аналіз. Розраховано для $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{O}$.

C, 80,61, H, 7,59, N, 8,55.

Знайдено C, 80,48, H, 7,41, N, 8,52.

Приклад 4.

Одержання 4-[N-(1-бензилпіперидин-4-іл)-2-нафтиламіно]-N,N-діетилбензаміду (сполука 5).



Суміш 4-[N-(1-бензилпіперидин-4-іл)аміно]-N,N-діетилбензаміду (сполука 1) (0,67г, 1,83ммоль), три-2-нафтилвісмуту (0,97г, 2,20ммоль) і $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0,50г, 2,75ммоль) в PhMe (35мл) нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 15год. Додавали три-2-нафтилвісмут (0,97г, 2,20ммоль) та $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0,50г, 2,75ммоль) і суміш перемішували при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 22 годин. Додавали три-2-нафтилвісмут (0,97г, 2,20ммоль) і $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0,50г, 2,75ммоль). Після кип'ятіння із зворотним холодильником протягом 70 годин суміш залишали для охолодження і гасили 1 M NH_4OH (10мл). Суміш перемішували протягом 30 хвилин, розбавляли EtOAc (35мл) і фільтрували крізь шар целюлози. Шари в фільтраті

поділяли, темно-синій водний шар екстрагували EtOAc (35мл) і об'єднані органічні фази промивали H_2O (75мл) та насиченим сольовим розчином (35мл) і сушили над MgSO_4 . Суміш фільтрували, концентрували і залишок очищали хроматографією (градієнт, від PhMe до Me_2CO), одержуючи названу в заголовку сполуку 5 (0,63г, 70%) у вигляді коричневого масла, яке тверділо при стоянні.

IR (KBr) 2935, 2807, 1614, 1510, 1424, 1284 cm^{-1} .

^1H ЯМР (CDCl_3) 7,83-7,78 (м, 2H), 7,74 (д, Ш), 7,48-7,42 (м, 3H), 7,27-7,21 (м, 7H), 7,10 (дд, 1H), 6,66 (д, 2H), 3,94 (т, 1H), 3,48 (с, 2H), 3,43 (шир с, 4H), 2,94 (д, 2H), 2,14 (т, 2H), 1,99 (с, 2H), 1,57 (м, 2H), 1,17 (т, 6H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) 171,4, 148,8, 141,3, 138,1, 134,2, 131,2, 129,2, 129,0, 128,1, 128,0, 127,5, 127,4, 127,2, 126,9, 126,2, 125,4, 125,3, 116,8, 63,0, 55,8, 53,3, 41 (шир), 30,7, 13,6 (шир).

Аналітичний зразок одержували з MeOH.

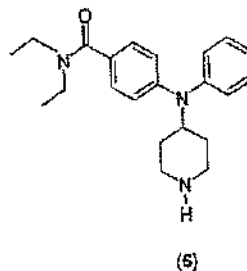
Аналіз. Розраховано для $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}$.

C, 80,61, H, 7,59, N, 8,55.

Знайдено C, 80,35, H, 7,59, N, 8,46.

Приклад 5.

Одержання N,N-діетил-4-(N-піперидин-4-іланіліно)бензаміду (сполука 6).



Розчин 4-[N-(1-бензилпіперидин-4-іл)аніліно]-N,N-діетилбензаміду (сполука 2) (1,21г, 2,74ммоль) в MeOH (25мл) гідрували при 4,219атм (60псі) протягом 4 днів в присутності каталітичної кількості $\text{Pd}(\text{OH})_2$ на вугіллі. Суміш фільтрували крізь шар целюлози, концентрували і залишок очищали хроматографією (градієнт, від CH_2Cl_2 до $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9/1) і до $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (водний, концентрований) (80/18/2), одержуючи названу в заголовку сполуку 6 (0,62г, 64%) у вигляді безбарвного масла.

^1H (CDCl_3) 7,37 (т, 2H), 7,25-7,22 (м, 3H), 7,01 (д, 2H), 6,61 (д, 2H), 3,98 (т, 1H), 3,42 (шир д, 4H), 3,17 (д, 2H), 2,78 (т, 2H), 2,00 (д, 2H), 1,71 (шир с, 1H), 1,41 (к, 2H), 1,18 (т, 6H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) 171,4, 148,2, 143,1, 129,8, 128,0, 127,9, 127,7, 125,7, 116,9, 53,5, 44,4, 41 (шир), 28,7, 13,5 (шир).

Аналітичний зразок одержували у вигляді гідрохлориду доданням розчину вільної основи в простому ефірі до охолодженого льодом розбавленого простим ефіром HCl .

IR (KBr) 3426, 3359, 2936, 2722, 1603, 1473, 1281, 1091, 708, 503 cm^{-1} .

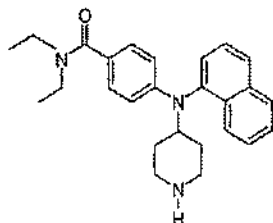
Аналіз. Розраховано для $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$.

C, 65,09, H, 7,95, N, 10,35.

Знайдено C, 65,37, H, 7,94, N, 10,38.

Приклад 6.

Одержання N,N-діетил-4-[(N-піперидин-4-іл)-1-нафтиламіно]бензаміду (сполука 7)



(7)

Розчин 4-[N-(1-бензилпіперидин-4-іл)-1-нафтиламіно]-N,N-діетилбензаміду (сполука 4) (0,22г, 0,45ммоль) в EtOH (20мл) гдрували при 4,219атм (60псі) протягом 64 годин в присутності каталітичної кількості Pd(OH)₂ на вугіллі Суміш фільтрували крізь шар целюту®, концентрували і залишок очищали хроматографією (градієнт, від CH₂Cl₂ до CH₂Cl₂/MeOH (9 1) до CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH (водний, конц.) (80 18 2), одержуючи названу в заголовку сполуку 7 (0,12г, 67%) у вигляді безбарвного масла, яке тверділо при стоянні

IR (KBr) 2942, 1609, 1512, 1448, 1280 см⁻¹

¹H ЯМР (CDCl₃) 7,86 (т, 2H), 7,80 (д, 1H), 7,50 (т, 1H), 7,45 (т, 1H), 7,36 (т, 1H), 7,30 (д, 1H), 7,18 (д, 2H), 6,42 (д, 2H), 4,20 (т, 1H), 3,40 (шир, д, 4H), 3,06 (д, 2H), 2,79-2,63 (м, 3H), 2,03 (шир с, 2H), 1,39 (шир с, 2H), 1,14 (т, 6H)

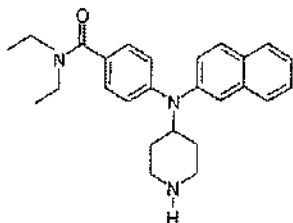
¹³C ЯМР (CDCl₃) 171,6, 149,4, 138,7, 134,8, 133,3, 128,7, 128,2, 128,1, 127,9, 126,3, 126,1, 126,0, 124,4, 124,2, 112,1, 56,1, 46,0, 41 (шир), 31,3, 13,4 (шир)

Аналіз Розраховано для C₂₆H₃₁N₃O*1,25H₂O
С, 73,64, Н, 7,96, N, 9,91

Знайдено С, 73,77, Н, 7,54, N, 9,96

Приклад 7

Одержання N,N-діетил-4-[(N-піперидин-4-іл)-2-нафтиламіно]бензаміду (сполука 8)



(8)

(1-Хлоретил)хлорформіат (58мкл, 0,53ммоль) додавали до розчину 4-[N-(1-бензилпіперидин-4-іл)-2-нафтиламіно]-N,N-діетилбензаміду (сполука 5) (105мг, 0,21ммоль) в дихлоретані (2,5мл) при кімнатній температурі Суміш нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 17 годин і потім залишали для охолодження до кімнатної температури та концентрували Додавали метанол (2,5мл) і суміш нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 2,5 годин, залишали для охолодження і концентрували

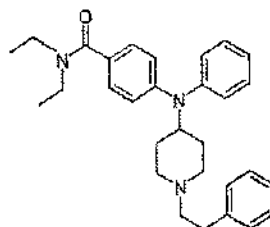
Залишок поділяли між CH₂Cl₂ (10мл) і 1 MNH₄OH (10мл) Шари поділяли і органічну фазу промивали H₂O (10мл) та насиченим сольовим розчином (10мл) і сушили над K₂CO₃ Суміш фільтрували, концентрували і залишок очищали хроматографією (градієнт, від CH₂Cl₂ до CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH (водний, концентр.) (85 13,5 1,5) і верх (LiChroPrep RP-18, елювання з кількостями, що збільшуються 0,1% ТФО/MeCN в 0,1% ТФО/H₂O), одержуючи названу в заголовку сполуку 8 (30мг) у вигляді трифторацетату

IR (нерозбавлений) 3420, 1680, 1600 см⁻¹

¹H ЯМР (CDCl₃, сіль ТФО) δ 1,10 (6H, м), 1,78 (2H, м), 2,10 (2H, м, CH(CH)CH(N)CH(CH)), 3,00 (2H, м, CH(CH)NHCH(CH)), 3,35 (6H, м), 4,15 (1H, м), 6,65 (2H, м), 7,00 (1H, м), 7,20 (2H, м), 7,40 (3H, м), 7,75 (3H, м, Ar)

Приклад 8

Одержання 4-[(N-(1-[2-фенілетил]піперидин-4-іл)аніліно)-N,N-діетилбензаміду (сполука 9)



(9)

(2-Брометил)бензол (0,18мл, 1,30ммоль) додавали при перемішуванні до охолодженого льодом розчину N,N-діетил-4-(N-піперидин-4-іланіліно)бензаміду (сполука 6) (0,21г, 0,59ммоль), Et₃N (0,10мл, 0,75ммоль) та каталітичної кількості 4-диметиламінопіридину в CH₂Cl₂ (5мл) Перемішувану суміш витримували до досягнення кімнатної температури протягом 5 годин, нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 16 годин, залишали для охолодження до кімнатної температури, розбавляли CH₂Cl₂ (10мл) і промивали H₂O (15мл), насиченим сольовим розчином (15мл) й сушили над K₂CO₃ Суміш фільтрували, концентрували і залишок очищали хроматографією (градієнт, від PhMe до PhMe/Me₂CO (1 2)), одержуючи названу в заголовку сполуку 9 (0,11г, 40%) у вигляді безбарвного масла, яке тверділо при стоянні

IR (KBr) 2928, 1612, 1504, 1437, 1280, 1980, 754 см⁻¹

¹H ЯМР (CDCl₃) 7,36 (т, 2H), 7,30-7,15 (м, 8H), 7,01 (д, 2H), 6,61 (д, 2H), 3,88 (т, 1H), 3,42 (шир д, 4H), 3,08 (д, 2H), 2,76 (м, 2H), 2,57 (м, 2H), 2,17 (т, 2H), 1,97 (д, 2H), 1,55 (к, 2H), 1,18 (т, 6H)

¹³C ЯМР (CDCl₃) 171,5, 149,0, 143,5, 140,3, 129,6, 128,6, 128,6, 128,4, 128,1, 126,8, 126,1, 125,4, 116,1, 60,6, 55,5, 53,5, 41 (шир), 33,9, 30,7, 13,6 (шир)

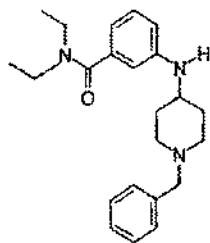
Аналіз Розраховано для C₃₀H₃₇N₃O*0,2C₃H₆O
С, 78,66, Н, 8,24, N, 8,99

Знайдено С, 78,55, Н, 7,75, N, 8,91

Приклад 9

(i) Одержання 3-[N-(1-бензилпіперидин-4-

іл)аміно]-N,N-діетилбензаміду (сполука 10)



(10)

Ті (O_i-Pr)₄ (0,70мл, 2,37ммоль) додавали до суміші 3-аміно-(N,N-діетил)бензаміду (150мг, 0,78ммоль) і 1-бензил-4-піперидону (0,18мл, 0,97ммоль) при кімнатній температурі. Суміш обробляли ультразвуком при 40°C протягом 6годин і перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Суміш охолоджували на крижаній бані і додавали EtOH, (5мл) та NaBH₄ (75мг, 1,98ммоль). Після перемішування протягом 1 години при 0°C і 2 днів при кімнатній температурі, додавали 2 MNH₄OH (5мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, розбавляли CH₂Cl₂ (10мл) і фільтрували крізь целпф®. Шари в фільтраті поділяли, водний шар екстрагували CH₂Cl₂ (3x10мл). Об'єднані органічні фази промивали 10% HCl (2x15мл). pH об'єднаних органічних екстрактів встановлювали до 10 за допомогою 2 н NaOH і екстрагували CH₂Cl₂ (3x10мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували і залишок очищали хроматографією (EtOAc/гептан Et₃N, 9:1:0,1), одержуючи названу в заголовку сполуку 10 (173 мг, 61%) у вигляді блідо-жовтого густого масла.

ІЧ (нерозбавлений) 3333, 1612 см⁻¹

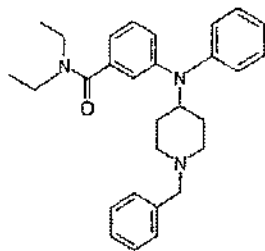
¹H ЯМР (CDCl₃) 7,40-7,10 (7H, м), 6,55 (2H, м), 3,50 (4H, м), 3,22 (4H, м), 2,80 (2H, м), 2,12 (2H, м), 2,00 (2H, м), 1,43 (2H, м), 1,20 (3H, м), 1,05 (3H, м)

¹³C ЯМР (CDCl₃) 171,6, 147,1, 138,3, 138,2, 129,1, 129,0, 128,1, 126,9, 114,6, 113,8, 110,6, 63,0, 52,2, 49,8, 43,1, 38,9, 32,4, 14,1, 12,8

Аналіз Розраховано для C₂₃H₃₁N₃O*HCl*2,1H₂O С, 63,07, Н, 8,28, N, 9,59

Знайдено С, 63,19, Н, 7,94, N, 9,25

(ii) Одержання 3-[N-(1-бензилпіперидин-4-іл)аніліне]-N,N-діетилбензаміду (сполука 11)



(11)

Суміш 3-[N-(1-бензилпіперидин-4-іл) аміно]-N,N-діетилбензаміду (сполука 10) (360мг,

0,98ммоль), Ph₃Bi (1,10г, 2,50ммоль) і Cu(OAc)₂ (0,45г, 2,48ммоль) у толуолі (10мл) нагрівали при 110°C протягом 12 годин. Додавали іншу порцію Cu(OAc)₂ (0,45г) і суміш нагрівали при 110°C протягом додаткових 12 годин та залишали для охолодження до кімнатної температури. Додавали воду (10мл) і суміш фільтрували крізь целпф®. Шари в фільтраті поділяли і органічну фазу промивали водою, насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Хроматографія залишку (EtOAc/гептан, 9:1) давала названу в заголовку сполуку 11 (255мг, 59%) у вигляді блідо-жовтого густого масла.

ІЧ (нерозбавлений) 3056, 3010, 2937, 2810, 1629 см⁻¹

¹H ЯМР (CDCl₃) 7,40-6,60 (14H, м), 3,80 (1H, м), 3,43 (4H, шир с), 3,20 (2H, шир с), 2,90 (2H, м), 2,05 (2H, м), 1,90 (2H, м), 1,48 (2H, м), 1,20 (3H, шир с), 1,00 (3H, шир с)

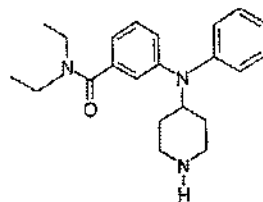
¹³C ЯМР (CDCl₃) 171,3, 147,3, 144,4, 138,1, 129,3, 129,0, 128,0, 126,9, 126,4, 123,9, 119,7, 117,5, 116,5, 62,9, 55,3, 53,2, 43,0, 39,0, 30,6, 14,0, 12,7

Аналіз Розраховано для C₂₉H₃₅N₃O*1,25HCl*0,5H₂O С, 70,15, Н, 7,41, N, 8,47, Cl, 8,94

Знайдено С, 69,69, Н, 7,34, N, 8,25, Cl, 8,96

Приклад 10

Одержання N,N-діетил-3-(N-піперидин-4-іланіліно)бензаміду (сполука 12)



(12)

Розчин 3-[N-(1-бензилпіперидин-4-іл)аніліно]-N,N-діетилбензаміду (сполука 11) (102мг, 0,23ммоль) в EtOH (15мл) гідрували при 2,812атм (40psi) в присутності каталітичної кількості Pd(OH)₂ на вугіллі протягом 2 годин. Суміш фільтрували крізь целпф® і концентрували. Залишок очищали хроматографією (EtOAc/гептан/Et₃N, 9:1:0,5), одержуючи названу в заголовку сполуку 12 (50мг, 81%) у вигляді блідо-жовтого в'язкого масла.

ІЧ (сіль HCl, нерозбавлена) 3421, 1597, 1494см⁻¹

¹H ЯМР (CDCl₃) 7,80-6,50 (9H, м), 4,00 (1H, м), 3,21 (2H, шир с), 3,30 (2H, м), 3,20 (2H, шир с), 2,90 (2H, м), 2,05 (2H, м), 1,70 (2H, м), 1,17 (3H, шир с), 1,00 (3H, шир с)

¹³C ЯМР (CDCl₃) 171,0, 143,7, 140,7, 138,0, 129,5, 129,2, 128,2, 124,5, 119,7, 117,9, 116,5, 53,2, 43,1, 41,1, 39,0, 28,7, 14,0, 8,9

Аналітичний зразок одержували у вигляді гідрохлориду доданням розчину вільної основи в простому ефірі до охолодженого льодом розбавленого простим ефіром HCl.

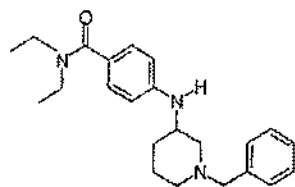
Аналіз Розраховано для C₂₈H₃₃O*HCl*1,3H₂O

С, 62,30, Н, 8,08, N, 9,91

Знайдено С, 62,40, Н, 7,67, N, 9,80

Приклад 11

(i) Одержання 4-[N-(1-бензилпіперидин-3-іл)аміно]-N,N-діетилбензаміду (сполука 13)



(13)

Ti(Oi-Pr)₄ (2,2мл, 7,45ммоль) додавали до суміші 4-аміно-(N,N-діетил)бензаміду (0,36г, 1,87ммоль) і 1-бензил-3-піперидону (0,70г, 3,69ммоль) при кімнатній температурі. Суміш обробляли ультразвуком при 40°C протягом 1 години і перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Суміш охолоджували на крижаній бані і додавали EtOH (15мл) та NaBH₄ (0,21г, 5,55ммоль). Після перемішування протягом 16 годин при кімнатній температурі, додавали 2 M NH₄OH (15мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, розбавляли CH₂Cl₂ (10мл) і фільтрували крізь шар целіту®. Шари в фільтраті поділяли, водний шар екстрагували CH₂Cl₂ (3x15мл). Об'єднані органічні фази промивали 10% HCl (2x20мл). pH об'єднаних органічних екстрактів встановлювали до 10 за допомогою 2 N NaOH і екстрагували CH₂Cl₂ (3x10мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищали хроматографією (EtOAc/гептан Et₃N, 9:1:0,1), одержуючи названу в заголовку сполуку 13 (0,32г, 47%) у вигляді блідо-жовтого густого масла.

IR (нерозбавлений) 3320, 1736, 1608 см⁻¹

¹H ЯМР (CDCl₃) 7,20 (7H, м), 6,50 (2H, м), 4,22 (1H, шир с), 3,60-3,30 (7H, м), 2,60 (1H, м), 2,35 (3H, м), 1,65 (2H, м), 1,50 (2H, м), 1,10 (6H, м)

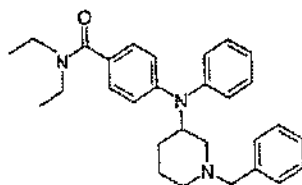
¹³C ЯМР (CDCl₃) 171,7, 147,9, 138,1, 128,7, 128,4, 128,1, 126,9, 124,9, 112,1, 63,0, 58,6, 53,5, 48,3, 41,4, 26,6, 22,3, 13,4

Аналіз Розраховано для C₂₃H₃₁N₃O•HCl•2,1H₂O

C, 62,81, H, 8,30, N, 9,55

Знайдено C, 62,75, H, 7,94, N, 9,63

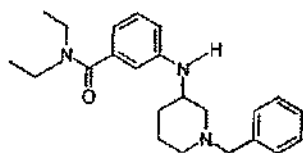
(ii) Одержання 4-[N-(1-бензилпіперидин-3-іл)аніліно]-N,N-діетилбензаміду (сполука 14)



(14)

Суміш 4-[N-(1-бензилпіперидин-3-іл)аміно]-N,N-діетилбензаміду (сполука 13) (0,29г, 0,79ммоль), Ph₃Bi (0,87г, 1,98ммоль) і Cu(OAc)₂ (0,36г, 1,98ммоль) в толуолі (5мл) нагрівали при

110°C протягом 12годин і залишали для охолодження до кімнатної температури. Додавали воду (5мл) і суміш фільтрували крізь целіт®. Шари в фільтраті поділяли і органічну фазу промивали водою, насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Хроматографія залишку (EtOAc/гептан, 9:1) давала названу в заго-



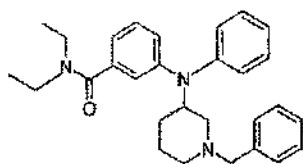
(16)

Ti (Oi-Pr)₄ (6,2мл, 21,0ммоль) додавали до суміші 3-аміно-(N,N-діетил)бензаміду (1,0г, 5,2ммоль) і 1-бензил-3-піперидону (2,0г, 10,6ммоль) при кімнатній температурі. Суміш обробляли ультразвуком при 40°C протягом 2 годин і перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Суміш охолоджували на крижаній бані і додавали EtOH (30мл) і NaBH₄ (0,60г, 15,9ммоль). Після перемішування протягом 16годин при кімнатній температурі, додавали 2 MNH₄OH (25мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, розбавляли CH₂Cl₂ (25мл) і фільтрували крізь шар целюти. Жари в фільтраті поділяли і водний шар екстрагували CH₂Cl₂ (3x25мл). Об'єднані органічні фази промивали 10% HCl (2x25мл). pH об'єднаних водних екстрактів встановлювали до 10 за допомогою 2 н NaOH і екстрагували CH₂Cl₂ (3x25мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищали хроматографією (EtOAc/гептан/Et₃N, 9 1 0,1), одержуючи названу в заголовку сполуку 16 (1/10г, 58%) у вигляді блідо-жовтого в'язкого масла.

¹H (нерозбавлений) 3327, 1606, 1440 см⁻¹
¹H ЯМР (CDCl₃) 7,40-7,00 (7H, м), 6/60-6,40 (2H, м), 4,20 (1H, шир с), 3,50 (4H, м), 3,20 (2H, шир с), 2,60 (1H, м), 2,40-2,20 (3H, м), 1,70 (2H, м), 1,50 (2H, м), 1,20 (3H, шир с), 1,00 (3H, шир с).

¹³C ЯМР (CDCl₃) 171,4, 146,9, 138,1, 137,9, 128,9, 128,6, 127,9, 126,7, 114,1, 113,5, 110,4, 62,8, 58,5, 53,3, 48,3, 42,9, 38,7, 28,6, 22,2, 13,9, 12,6.

(ii) Одержання 3-[N-(1-бензилпіперидин-3-іл)аніліно]-N,N-діетилбензаміду (сполука 17)



(17)

Суміш 3-[N-(1-бензилпіперидин-3-іл)аміно]-N,N-діетилбензаміду (сполука 16) (0,25г, 0,68ммоль), Ph₃Bi (0,75г, 1,70ммоль) і Cu(OAc)₂ (0,31г, 1,70ммоль) в толуолі (5мл) нагрівали при 110°C протягом 14 годин і залишали для охолодження до кімнатної температури. Додавали воду (5мл) і суміш фільтрували крізь целюти. Шари в фільтраті поділяли і органічну фазу промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Хроматографія залишку (EtOAc/гептан, 9 1) давала названу в заголовку сполуку 17 (0,16г, 52%) у вигляді блідо-жовтого в'язкого масла.

¹H (нерозбавлений) 3010, 2930, 1630, 1610см⁻¹

¹H ЯМР (CDCl₃) 7,40-6,60 (14H, м), 4,05 (1H, м), 3,45 (4H, шир с), 3,18 (2H, м), 2,75 (1H, м), 1,90 (1H, м), 1,80-1,60 (4H, м), 1,18 (3H, шир с), 1,00 (3H, шир с).

¹³C ЯМР (CDCl₃) 171,3, 147,1, 144,5, 138,3, 138,1, 129,3, 129,1, 128,8, 128,1, 126,9, 125,9, 123,7, 119,8, 117,8, 116,9, 63,0, 57,5, 54,4, 53,2, 43,1, 39,0, 29,9, 25,0, 14,1, 12,8.

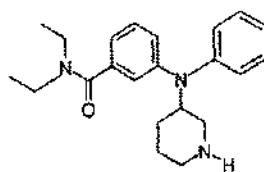
Аналіз Розраховано для C₂₉H₃₅O*1,4HCl*0,5H₂O

С, 69,38, H, 7,46, N, 8,37, Cl, 9,91

Знайдено С, 69,11, H, 7,14, N, 8,08, Cl, 10,12

Приклад 14

Одержання N,N-діетил-3-(N-піперидин-3-іланіліно)бензаміду (сполука 18)



(18)

Розчин 3-[N-(1-бензилпіперидин-3-іл)аніліно]-N,N-діетилбензаміду (сполука 17) (50мг, 0,11ммоль) в EtOH (5мл) гідрували при 2,109атм (30псі) в присутності каталітичної кількості Pd(OH)₂ на вугіллі протягом 6 годин. Суміш фільтрували крізь целюти, концентрували і залишок очищали хроматографією (градієнт, EtOAc/гептан/Et₃N, від 9 1 0 до 9 1 0,5), одержуючи названу в заголовку сполуку 18 (15мг, 36%) у вигляді блідо-жовтого в'язкого масла.

¹H ЯМР (CDCl₃) 7,40-6,60 (9H, м), 4,40 (1H, м), 3,60 (2H, м), 3,40 (2H, шир с), 3,15 (3H, м), 2,50 (2H, м), 1,80 (2H), 1,20 (2H, м), 1,18 (3H, шир с), 0,95 (3H, шир с).

¹³C ЯМР (CDCl₃) 171,2, 146,9, 144,0, 138,0, 129,4, 126,4, 124,3, 119,7, 117,8, 116,5, 54,1, 45,1, 43,1, 39,0, 30,0, 14,0, 12,7.

Аналітичний зразок одержували у вигляді гідрохлориду доданням розчину вільної основи в простому ефірі до охолодженого льодом розбавленого простим ефіром HCl.

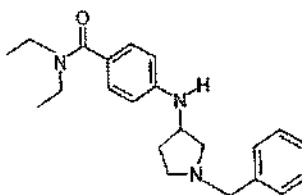
¹H (нерозбавлений) 3412, 1598, 1493 см⁻¹

Аналіз Розраховано для C₂₂H₂₉O*HCl*H₂O С, 65,09, Н, 7,95, N, 10,35

Знайдено С, 65,03, Н, 7,80, N, 10,02

Приклад 15

(i) Одержання 4-[N-(1-бензилпіролідин-3-іл)аміно]-N,N-діетилбензаміду (сполука 19)



(19)

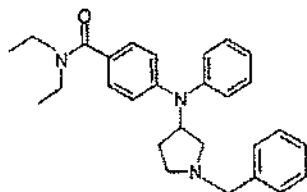
Ti(Oi-Pr)₄ (3,1мл, 10,4ммоль) додавали до суміші 4-аміно-(N,N-діетил)бензаміду (0,50г, 2,51ммоль) і 1-бензил-3-піролідону (0,85мл, 5,30ммоль) при кімнатній температурі. Суміш обробляли ультразвуком при 40°C протягом 3 годин і перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Суміш охолоджували на крижаній бані і додавали EtOH (30мл) та NaBH₄ (0,30г, 8,00ммоль). Після перемішування протягом 16 годин при кімнатній температурі додавали 2MNH₄OH (20мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, розбавляли CH₂Cl₂ (20мл) і фільтрували крізь шар целюти. Шари в фільтраті поділяли, водний шар екстрагували CH₂Cl₂ (3x20мл). Об'єднані органічні фази промивали 10% HCl (2x20мл). pH об'єднаних водних екстрактів встановлювали до 10 за допомогою 2 н NaOH і екстрагували CH₂Cl₂ (3x20мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували і залишок очищали хроматографією (градієнт, EtOAc/гептан Et₃N, від 9 1 0,5 до 9 0 1), одержуючи названу в заголовку сполуку 19 (0,40г, 44%) у вигляді блідо-жовтого в'язкого масла.

¹H ЯМР (нерозбавлений) 3322, 1609, 1527, 1455 см⁻¹

¹H ЯМР (CDCl₃) 7,40-7,10 (7H, м), 6,60-6,40 (2H, м), 4,20 (1H, м), 3,95 (1H, м), 3,55 (2H, с), 3,35 (4H, шир с), 2,70 (2H, м), 2,50-2,35 (2H, м), 2,25 (1H, м), 1,60 (1H, м), 1,15 (6H, шир т)

¹³C ЯМР (CDCl₃) 171,4, 148,2, 138,4, 128,5, 128,2, 128,1, 126,7, 126,1, 113,8, 112,1, 60,5, 59,9, 52,5, 51,9, 41 (b), 32,2, 13,3

(ii) Одержання 4-[N-(1-бензилпіролідин-3-іл)аніліно]-N,N-діетилбензаміду (сполука 20)



(20)

Суміш 4-[N-(1-бензилпіролідин-3-іл)аміно]-N,N-діетилбензаміду (сполука 19) (0,40г, 1,14ммоль), Ph₃Bi (1,25г, 2,84ммоль) і Si(OAc)₂ (0,52г, 2,86ммоль) в толуолі (10мл) нагрівали при 110°C протягом 16 годин і залишали для охолодження до кімнатної температури. Додавали воду (5мл) і суміш фільтрували крізь целюти. Фільтрат промивали водою, сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і концентрували. Хроматографія залишку (EtOAc/MeOH, 95/5) давала названу в заголовку сполуку 20 (0,19г, 40%) у вигляді блідо-жовтого в'язкого масла.

¹H ЯМР (CDCl₃) 7,40-7,18 (10H, м), 7,05 (2H, м), 6,70 (2H, м), 4,57 (1H, м), 3,60 (1H, шир с), 3,40 (5H, м), 2,80 (1H, м), 2,60 (1H, м), 2,58 (2H, м), 2,20 (1H, м), 1,90 (1H, м), 1,18 (6H, шир с)

¹³C ЯМР (CDCl₃) 171,4, 149,3, 145,2, 138,9, 129,4, 128,4, 128,1, 128,0, 127,7, 127,2, 126,7,

125,0, 117,1, 60,3, 58,3, 57,8, 53,0, 41 (b), 29,5, 13,4

Аналітичний зразок одержували у вигляді гідрохлориду доданням розчину вільної основи в простому ефірі до охолодженого льодом розбавленого простим ефіром HCl.

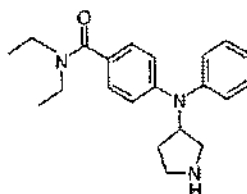
¹H (нерозбавлений) 3430, 1610, 1457 см⁻¹

Аналіз Розраховано для C₂₈H₃₃O⁺HCl⁻·1,3H₂O
С, 68,99, Н, 7,24, N, 8,62

Знайдено С, 68,99, Н, 7,57, N, 8,62

Приклад 16

Одержання N,N-діетил-3-(N-піролідин-3-іланіліно)бензаміду (сполука 21)



(21)

Суміш сполуки 20 (90г, 0,2105ммоль), NH₄O₂CH (27г, 0,4282ммоль) і каталітичної кількості 10% Pd/C в MeOH (5мл) енергійно перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Катализатор вилучали за допомогою целюти і фільтрат концентрували у вакуумі, одержуючи сирий зразок, який очищали шляхом MPLC (CH₂Cl₂/MeOH (10% ТФО), від 100 0 до 9 1, на силікагелі 60), одержуючи названу в заголовку сполуку 21 (30г, 42%) у вигляді блідо-жовтого густого масла.

¹H (сіль HCl, плівка) ν 3428 (NH), 1607 (CO-NEt₂) см⁻¹

¹H ЯМР (вільний амін, 400МГц, CDCl₃) δ 1,06 (6H, м, 2xCH₂CH₃), 1,90 (1H, м, ArNCHCH(CH)CH₂), 2,30 (1H, м, ArNCHCH(CH)CH₂), 2,58 (2H, м, ArNCHCH₂CH₂N), 2,95 (1H, м, NHCH(CH)CH₂), 3,23 (1H, м, NHCH(CH)CH₂), 3,40 (4H, шир с, 2xCH₂CH₃), 4,70 (1H, м, ArNCH), 6,68 (2H, м, Ar), 7,02 (2H, м, Ar), 7,22 (3H, м, Ar), 7,38 (2H, м, Ar)

¹³C ЯМР (вільний амін, 100Гц, CDCl₃) δ 13,4, 29,7, 41,9, 54,6, 57,9, 59,3, 117,5, 125,5, 127,9, 128,0, 129,7, 144,8, 149,2, 171,2

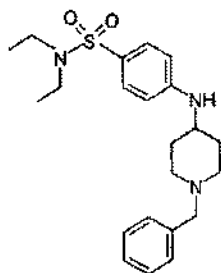
Елементний аналіз Розраховано для C₂₁H₂₉N₃OCl₂·1,5H₂O

С, 57,66, Н, 7,37, N, 9,61

Знайдено С, 57,86, Н, 7,38, N, 9,03

Приклад 17

(i) Одержання 4-[N-(1-бензилпиперидин-4-іл)аміно]-N,N-діетилбензолсульфонаміду (сполука 22)



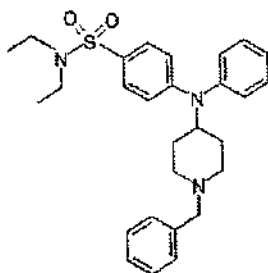
(22)

$\text{Ti}(\text{O}-\text{Pr})_4$ (2,10мл, 7,10ммоль) додавали до суміші 4-аміно-(N,N-діетил)бензолсульфонаміду (0,81г, 3,55ммоль) і 1-бензил-4-піперидону (0,99мл, 5,32ммоль) при кімнатній температурі. Суміш обробляли ультразвуком при 40°C протягом 40 хвилин і перемішували при 60°C протягом 18 годин. Темну суміш охолоджували на крижаній бані і додавали EtOH (15мл), потім гранули NaBH_4 (0,5г, 13,2ммоль). Після перемішування протягом 1 години при 0°C і 20год при кімнатній температурі додавали 1 M NH_4OH (5мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, розбавляли CH_2Cl_2 (20мл) і фільтрували крізь шар целіту®. Шари в фільтраті поділяли, водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (15мл) і об'єднані органічні фази промивали NaHCO_3 (водний, насичений, 25мл) і сушили над K_2CO_3 . Суміш фільтрували, концентрували і залишок очищали хроматографією (градієнт від PhMe до Me_2CO), одержуючи названу в заголовку сполуку 22 (0,91г, 46%) у вигляді рудувато-коричневого твердого матеріалу.

^1H (KBr) 2942, 1560, 1520, 1321, 1148, 920 cm^{-1}
 ^1H ЯМР (CDCl_3) 7,55 (д, 2H), 7,34-7,23 (м, 5H), 6,54 (д, 2H), 4,08 (д, 1H), 3,53 (с, 2H), 3,29 (шир с, 1H), 3,17 (к, 4H), 2,85 (д, 2H), 2,16 (т, 2H), 2,01 (д, 2H), 1,51 (к, 2H), 1,11 (т, 6H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) 150,2, 138,2, 129,1, 129,0, 128,2, 127,0, 126,8, 63,0, 52,1, 49,6, 41,9, 32,2, 14,1.

(ii) Одержання 4-[N-(1-бензилпіперидин-4-іл)аніліно]-N,N-діетилбензолсульфонаміду (сполука 23)



(23)

Суміш 4-[N-(1-бензилпіперидин-4-іл)аміно]-N,N-діетилбензолсульфонаміду (сполука 22) (0,44г, 1,10ммоль), Ph_3Bi (0,58г, 1,31ммоль) і $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0,30г, 1,64ммоль) в PhMe (10мл) нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 24годин. Додавали Ph_3Bi (0,58г, 1,31ммоль) і $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0,30г, 1,64ммоль). Суміш

перемішували при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 24 годин і додавали Ph_3Bi (0,58г, 1,31ммоль) і $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0,30г, 1,64ммоль). Після кип'ятіння із зворотним холодильником протягом 24 годин суміш залишали для охолодження і гасили 1M NH_4OH (5мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, розбавляли EtOAc (25мл) і фільтрували крізь шар целіту®. Шари в фільтраті поділяли, темно-синій водний шар екстрагували EtOAc (25мл) і об'єднані органічні фази промивали H_2O (50мл) і насиченим сольовим розчином (25мл) та сушили над K_2CO_3 . Суміш фільтрували, концентрували і залишок очищали хроматографією (градієнт, від PhMe до Me_2CO), одержуючи названу в заголовку сполуку 23 (50мг, 10%) у вигляді коричневого масла.

^1H ЯМР (CDCl_3) 7,51 (д, 2H), 7,43 (т, 2H), 7,35 (т, 1H), 7,30-7,22 (м, 5H), 7,07 (д, 2H), 6,48 (д, 2H), 3,88 (т, 1H), 3,48 (с, 2H), 3,18 (к, 4H), 2,94 (д, 2H), 2,11 (т, 2H), 1,91 (д, 2H), 1,50 (к, 2H), 1,11 (т, 6H).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) 151,8, 141,5, 138,1, 131,1, 129,9, 129,1, 128,6, 128,1, 127,5, 127,0, 125,9, 112,7, 63,0, 55,8, 53,1, 42,0, 30,6, 14,2.

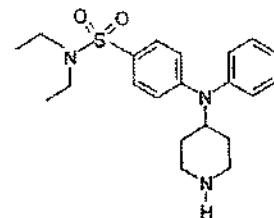
Очистка ВЕРХ (LiChroPrep RP-18, елювання зі зростаючим вмістом 0,1% ТФО/MeCN в 1% ТФО/ H_2O) давала аналітичний зразок у вигляді білого твердого матеріалу.

^1H (KBr) 3433, 1677, 1586, 1496, 1324, 1196, 1148, 719 cm^{-1} .

Аналіз Розраховано для $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \cdot 1,25\text{CF}_3\text{COOH}$

C, 59,07, H, 5,89, N, 6,78 Знайдено C, 59,00, H, 6,01, N, 7,01

Приклад 18
 Одержання N,N-діетил-4-(N-піперидин-4-іланіліно)бензолсульфонаміду (сполука 24)



(24)

(1-Хлоретил) хлорформат (10мкл, 0,1ммоль) додавали до розчину 4-[N-(1-бензилпіперидин-4-іл)аніліно]-N,N-діетилбензолсульфонаміду (сполука 23) (19мг, 40 мкмоль) в толуолі (1мл) при кімнатній температурі. Суміш нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 16 годин, залишали для охолодження до кімнатної температури і концентрували. Додавали метанол (1мл) і суміш нагрівали при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом 4 годин, залишали для охолодження і концентрували. Залишок розподіляли між CH_2Cl_2 (5мл) і 1M NH_4OH (5мл). Шари поділяли і органічну фазу промивали H_2O (5мл) і насиченим сольовим розчином (5мл) та сушили над K_2CO_3 . Суміш фільтрували, концентрували і залишок очищали ВЕРХ (LiChroPrep RP-18, елювання зі зростаючим вмістом 0,1% ТФО/MeCN в 0,1% ТФО/ H_2O), одержуючи названу в заголовку

сполуку 24 (13мг, 84%) у вигляді трифторацетату
 ^{13}C (KBr) 3420, 1658, 1199, 1146, 714 cm^{-1}

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,86-7,63 (м, 4H), 7,55 (т, 1H), 7,28 (д, 2H), 6,76 (д, 2H), 4,50 (т, 1H), 3,54 (д, 2H), 3,35-3,23 (м, 6H), 2,34 (д, 2H), 1,73 (к, 2H), 1,19 (т, 6H)

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 153,4, 142,4, 132,8, 131,7, 130,1, 129,7, 128,8, 114,4, 53,6, 45,2, 43,6, 29,2, 14,9

Аналіз Розраховано для
 $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{O}_2\text{Sx}2\text{CF}_3\text{COOHx}1,5\text{H}_2\text{O}$
 С, 46,73, Н, 5,33, N, 6,54

Знайдено С, 46,54, Н, 5,01, N, 6,71

Кращий спосіб втілення винаходу, відомий зараз, має використовувати сполуки прикладу 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 17 та 18

Фармацевтичні композиції

Нові сполуки відповідно до цього винаходу можна вводити перорально, внутрішньом'язово, підшкірно, локально, інтраназально, внутрішньочеревне, інтраторакально, внутрішньовенне, епідурально, внутрішньооболонково, інтрацеребровентрикулярно і шляхом ін'єкції в суглоби

Більш прийнятним способом введення є пероральний, внутрішньовенний або внутрішньом'язовий

Доза залежатиме від способу введення, тяжкості хвороби, віку і маси пацієнта та інших факторів, які зазвичай розглядаються штатним лікарем лікарні, коли визначення індивідуальної схеми прийому лікарського засобу та рівня дози найкраще підходить конкретному пацієнту

Для одержання фармацевтичних композицій з сполук даного винаходу інертні, фармацевтичне прийнятні носії можуть бути або твердими, або рідкими. Препарати в твердій формі включають порошки, таблетки, дисперговані гранули, капсули, саше та супозитори

Твердим носієм може бути одна чи кілька речовин, що можуть діяти також як розріджувачі, коригенти, солюбілізатори, зм'ягчувальні речовини, суспендувальні агенти, зв'язувальні агенти або агенти, що дезинтегрують таблетки, ним може бути також капсулюючий матеріал

В порошках носій являє собою тонкоздрібнений твердий матеріал, що перебуває в суміші з тонкоздрібненим активним компонентом. В таблетках активний компонент змішують з носієм, який має необхідні зв'язувальні властивості, в підходящих пропорціях та пресують для одержання потрібної форми і розміру

Для одержання композицій в формі супозиторів низькоплавкий віск, такий як суміш гліцеридів жирних кислот і какао-масла, спочатку розплавляють та в ньому диспергують активний інгредієнт, наприклад, шляхом перемішування. Розплавлену гомогенну суміш потім виливають у форми узвичаєного розміру і залишають для охолодження та твердіння

Підходящими носіями є карбонат магнію, стеарат магнію, тальк, лактоза, цукор, пектин, декстрин, крохмаль, трагакант, метилцелюлоза, натрійкарбоксиметилцелюлоза, низькоплавкий віск, какао-масло тощо

Фармацевтичне прийнятні солі являють собою ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бікарбонат,

бітартрат, бромід, кальційацетат, камсилат, карбонат, хлорид, цитрат, дигідрохлорид, етилендіамінтетраацетат, едисилат, естолат, езилат, фумарат, глю-каплат, глюконат, глутамат, глікоплларсанлат, гексилрезорцинат, гдрабамін, гдробромід, гддохлорид, гддохсинафтоат, йодид, ізетонат, лактат, лактобонат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромід, метилнитрат, метилсульфат, мукат, напсилат, нитрат, памоат (ембонат), пантотенат фосфат/дифосфат, полігалактуронат, саліцилат, стеарат, субацетат (основна оцтовокисла сіль), сукцинат, сульфат, танат, тартрат, теоклат, триетподид, сіль бензатину, хлорпрокаїну, холіну, діетаноламіну, етипендіаміну, меглуміну, прокаїну, алюмінію, кальцію, літїю, магнію, калію, натрію та цинку

Більш прийнятними фармацевтично прийнятними солями є гддохлориди, трифторацетати і бітартрати

Термін композиція включає готову форму активного компонента з капсулюючим матеріалом в якості носія, що забезпечує утворення капсули, в якій активний компонент (з іншими носіями або без них) оточується носієм, який, таким чином, перебуває в асоціації з ним. Аналогічним чином включаються саше

Як тверді лікарські форми, підходи для перорального введення, можна використовувати таблетки, порошки, саше та капсули

Композиції в рідкій формі включають розчини, суспензії і емульсії. Як приклади рідких препаратів, підходящих для парентерального введення, можна зазначити розчини активних сполук в стерильній воді або суміші вода-пропіленгліколь. Рідкі композиції можна також виготовляти у розчині водного поліетиленгліколю

Водні розчини для перорального введення можна одержати розчиненням активного компонента у воді і доданням підходящих барвників, коригентів, стабілізаторів та загущувачів, якщо необхідно. Водні суспензії для перорального використання можна приготувати диспергуванням тонкоздрібненого активного компонента у воді разом з в'язким матеріалом, таким як синтетичні камеді, смоли/метилцелюлоза, натрійкарбоксиметилцелюлоза, та іншими суспендувальними агентами, відомими в галузі фармацевтичних готових препаративних форм

Більш прийнятно, фармацевтичні композиції перебувають у вигляді одиничної дози. В такій формі композиція поділена на одиничні дози, що містять підходящу кількість активного компонента. Одинична доза може бути упакованим препаратом, причому упаковка містить дискретні кількості препаратів, наприклад, упаковані таблетки, капсули і порошки в пляшечках чи ампулах. Одинична дозована форма може також являти собою капсулу, саше чи таблетку або вона може являти собою підходяче число будь-якої з цих упакованих форм

Біологічна оцінка

А) Модель in vitro

Клітинна культура

Клітини 293S людини, що експресують клонувані рецептори людини μ , δ та κ і стійкі до неоміцину, вирощували в суспензії при 37°C в атмосфері з 5% CO_2 . У струшуваних колбах, що містять

DMEM (модифіковане у спосіб Дульбеко середовище Ігла) без кальцію, 10% ФТС, 5% BCS, 0,1% пліуронік F-68 та 600мкг/мл генетицину

Препарат мембрани

Клітини збирали у вигляді осаду після центрифугування та повторно суспендували в буфері для лізису (50мМ Трис, рН 7,0, 2,5мМ ЕДТУ з ФМСФ, доданим безпосередньо перед використанням до 0,1мМ з 0,1М вихідного розчину в етанолі), інкубували на льоду протягом 15 хвилин, потім гомогенізували з політроном протягом 30сек. Суспензію центрифугували при 1000g (max) протягом 10 хвилин при 4°C. Супернатант зберігали на льоду і осад ресуспендували та центрифугували, як зазначено вище. Супернатанти з обох центрифугувань об'єднували і центрифугували при 46000g (max) протягом 30хвилин. Осад ресуспендували в холодному буфері Трис (50мМ Трис/С1, рН 7,0) і центрифугували знову. Кінцевий осад ресуспендували в буфері для мембран (50мМ Трис, 0,32М сахароза, рН 7,0). Аліквоти (1мл) в поліетиленових пробірках заморожували в системі сухий лід/етанол і зберігали при -70°C до використання. Концентрації білка визначали модифікованим аналізом Lowry з ДСН.

Аналіз зв'язування

Мембрани розморожували при 37°C, охолоджували на льоду, пропускали 3 рази через голку 25 G і розв'язували в буфері для зв'язування (50мМ Трис, 3мМ МдCl₂, 1мг/мл АБС (Sigma A-7888), рН 7,4, який зберігали при 4°C після фільтрування крізь фільтр 0,22м і до якого тільки-но додали 5мкг/мл апропіну, 10мкМ бестатину, 10мкМ дипіротину А без ДТТ). В охолоджені на льоду поліпропіленові пробірки розміром 12x75мм, що містять 100мкл підходячого радіоактивного ліганду і 10мкл випробовуваних пептидів при різних концентраціях, додавали аліквоти 100мкл.

Загальне (33) і неспецифічне (НЗ) зв'язування визначали за відсутності і в присутності 10мкМ напексона, відповідно. Пробірки струшували вортексом та інкубували при 25°C протягом 60 - 75 хвилин, після цього часу вміст швидко фільтрували у вакуумі і промивали близько 12мл/пробірку охолодженого льодом буферу для промивання (50мМ Трис, рН 7,0, 3мМ MgCl₂) крізь фільтри GF/B (Ватман), попередньо вимочені протягом, принаймні, 2 годин в 0,1% поліетиленіміні. Радіоактивність (число розпадів за хвилину), що зберіглася на фільтрах, вимірювали бета-лічильником після вимочування фільтрів протягом, принаймні, 12 годин в мінісклянках, що містять 6 - 7мл сцинтиляційної рідини. Якщо аналіз проводили в планшетах з 96 глибокими лунками, фільтрування виконували крізь 96 однакових, попередньо вимочених в PEI, фільтрів, які промивали 3x1мл буфером для промивання і сушили в сушильній шафі при 55°C протягом 2 годин. Радіоактивність пластин фільтрів підраховували в TopCount (Packard) після додання 50мкл сцинтиляційної рідини MS-20/лунку.

Аналіз даних

Специфічне зв'язування (СЗ), яке обчислюється як 33-НЗ і СЗ в присутності різних випробовуваних пептидів, виражали як відсоток СЗ від контролю. Величини IC₅₀ і коефіцієнт Хіла (n_H) для

лігандів у витісненні специфічно зв'язаного радіоактивного ліганду обчислювали з логістичних діаграм або програм для побудови кривих, таких як Ligand, GraphPad Prism, SigmaPlot або RecporyFit. Величини K_i розраховували по рівнянню Cheng-Prusoff. Величини середніх значень ± середньоквадратична помилка для IC₅₀/K_i і n_H приводились для випробовуваних лігандів, принаймні, в трьох кривих витіснення.

Експерименти з насичення рецепторів

Величини К_D радіоактивного ліганду визначали шляхом проведення аналізів зв'язування на клітинних мембранах з підходящими радіоактивними лігандами при концентраціях в діапазоні від 0,2 до 5-кратних концентрацій оціненого К_D (аж до 10-кратного, якщо можливі такі кількості потрібного радіоактивного ліганду). Специфічне зв'язування радіоактивного ліганду виражали як пмоль/мг мембранного білка. Величини К_D і В_{max} з окремих експериментів одержували з неперервної залежності специфічно зв'язаного (В) ліганду від nМ вільного (F) радіоактивного ліганду з окремого експерименту відповідно до односайтової моделі.

В) Біологічна модель (модель in vivo)

Повний Ад'ювант Фрейнда (FCA) і mechanoallodynia у щурів, індукована манжеткою сідничного нерва.

Тварини

Використовували самців щурів Sprague Dawley (Charles River, St-Constant, Canada) вагою 175 - 200г під час хірургічної операції, їх поділяли на групи по три особини у кожній і приміщували в кімнати, в яких за допомогою термостату підтримували температуру 20°C, при циклі світло/темрява 12/12 і при вільному доступі до їжі і води. Після прибуття тваринам давали акліматизуватись протягом, принаймні, 2 днів перед хірургічною операцією. Експерименти були схвалені відповідним Комітетом з медичної етики для дослідження тварин.

Експериментальна процедура повний Ад'ювант Фрейнда

Щурів спочатку анестезували в галотановій камері, після чого їм вводили 10мкл FCA шляхом підшкірної ін'єкції у тильну поверхню лівої лапи між другим і третім зовнішніми пальцями. Потім тваринам давали відновитись від анестезії, спостерігаючи за ними в клітках.

Манжета сідничного нерва

Тварин готували згідно з методом, описаним Mosconi and Kruger (1996). Щурів анестезували сумішшю кетаміну/ксилазіну (2мг/кг, внутрішньочеревне), клали на правий бік та робили поздовжній розріз по всій тильній стороні лівого стегна. М'язи у верхній чверті відсували, розкриваючи сідничний нерв, навколо якого приміщували пластмасову манжету (трубка з PE-60, завдовжки 2мм). Потім рану закривали за допомогою накладення 3-0 вікрилового і шовкового хірургічних швів у два шари.

Визначення Mechano-Allodynia у спосіб von frey

Випробування проводили між 08 00 і 16 00 годинами, застосовуючи спосіб, описаний Chaplan et al (1994). Щурів приміщували в клітини з плексигласу на підлогу з дрітаною сіткою, що за-

безпечувала доступ до лапи, і залишали їх 10 - 15 хвилин. Випробовуваною ділянкою була середина підшви лівої задньої лапи, при цьому уникали менш чутливих подушечок на лапі. Лапи торкалися по черзі 8 волосками Фон Фрея (Von Frey) з жорсткістю, що логарифмічне збільшується (0,41, 0,69, 1,20, 2,04, 3,63, 5,50, 8,51 і 15,14 грам, Stoelting, 111, USA). Волосок Фон Фрея прикладали знизу крізь дротяну підлогу перпендикулярно поверхні подушки лапи із достатнім зусиллям до невеликої вм'ятини у лапі та тримали приблизно 6 - 8 секунд. Позитивну реакцію відзначали, якщо лапа була різко відсмикнута. Здрігання відразу після вилучення волоска також розглядали як позитивну реакцію. Пересувну здатність розглядали як сумнівну відповідь, і в таких випадках стимулювання повторювали.

Протокол випробування

Тварин випробовували на перший день після операції (група, яка одержувала FCA) і на 7 день після операції (група з манжетою сидничного нерва). 50% порогове значення відсмикування лапи визначали, використовуючи метод вверх-вниз Диксона (Dixon) (1980). Випробування починали з використання волоска 2,04г, середнього у цій серії. Стимуляцію використовували завжди послідовно, або у міру збільшення, або зменшення. За відсутності відповідної реакції відсмикування лапи на волосок, який використовували спочатку, застосовували більш сильний дратівник, у разі відсмику-

вання лапи використовували потім наступний, слабкіший дратівник. Для обчислення оптимального порогового значення за допомогою цього методу потрібно 6 відповідних реакцій, що безпосередньо наближаються до 50% рівня, і підрахунок цих 6 відповідей починали, коли мала місце перша зміна у відповідній реакції, наприклад, коли поріг був вперше перетнутий. У тих випадках, коли порогові значення запишались за межами діапазону дратівливих стимулів, відповідно брали значення 15,14 (нормальна чутливість) або 0,41 (максимально allodynic). Одержаний зразок позитивних і негативних відповідей зводили у таблицю, використовуючи перетворення, X=відсутність відсмикування, O=відсмикування та 50% порогове значення відсмикування інтерполювали з використанням формули

$$50\% \delta \text{ порогове значення} = 10^{(kx + k\delta)/10000}$$

де Xf=значення останнього волоска Фон Фрея, який використовували (log одиниці),

k=табличне значення (з Chaplan et al (1994)) для моделі позитивної/негативної відповідей і

δ =середня різниця між стимулами (log одиниці). Тут $\delta=0,224$

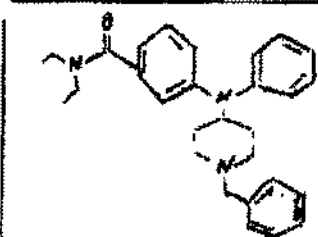
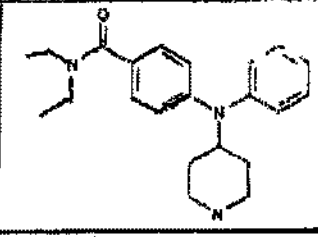
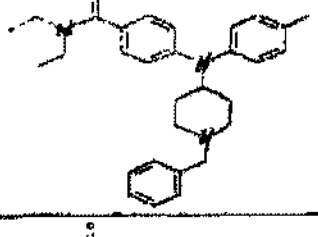
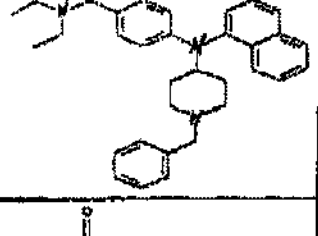
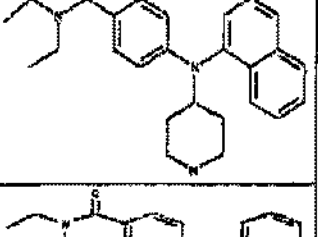
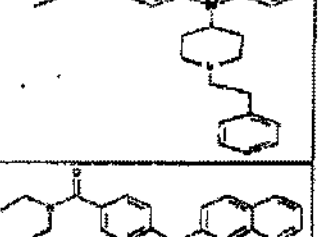
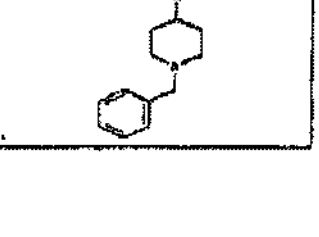
Порогові значення Фон Фрея були перетворені у відсоткові значення максимально можливого ефекту (% MME), згідно з Chaplan et al, 1994. Для розрахунку % MME використовували таке рівняння

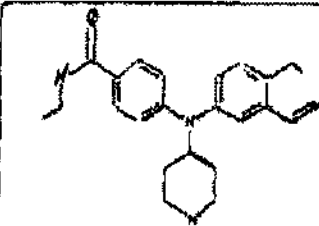
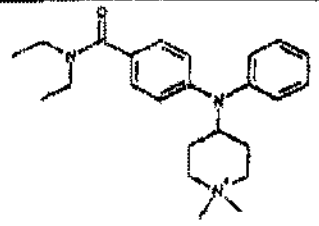
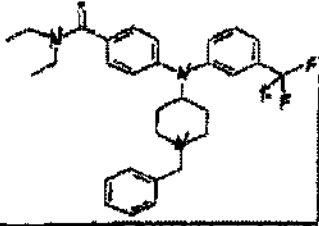
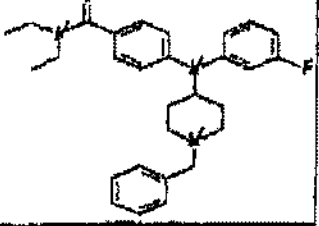
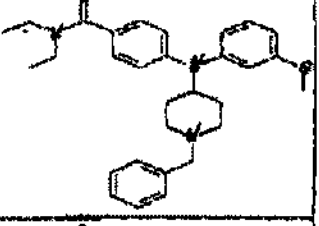
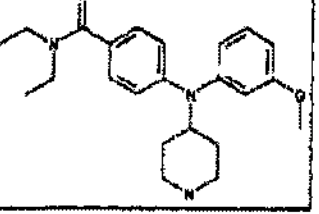
$$\frac{\text{порогове значення обробки лікарським засобом (g)} - \text{порогове значення allodynia (g)}}{\text{порогове значення контролю (g)} - \text{порогове значення allodynia (g)}} \times 100$$

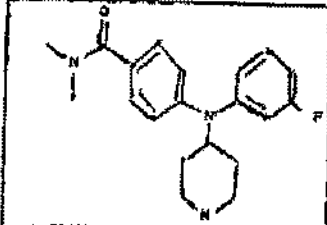
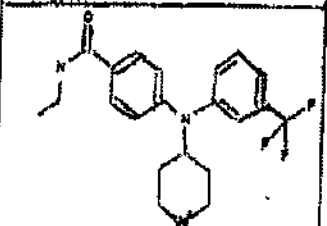
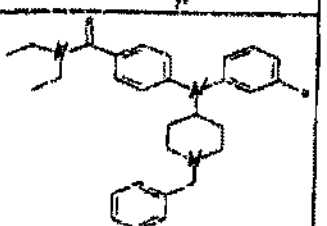
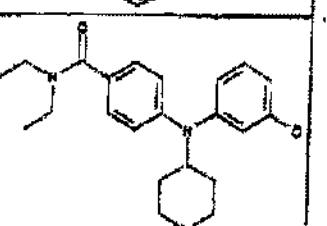
Введення випробовуваного засобу

Щурам ін'єкували (підшкірно, внутрішньочеревно або вводили перорально) випробовувану сполуку до проведення випробування Фон Фрея, при

цьому час між введенням випробовуваної сполуки і випробуванням у спосіб фон Фрея змінювалось залежно від природи випробовуваної сполуки

39	54481	40
структура	дельта	Каппа
	7.52 (n=3)	3212.50 (n=3) 3343.53 (n=3)
	35.05 (n=3)	3532.27 (n=5) n/a
	75.355 (n=3)	
	69.89 (n=4)	1711 (n=2)
	3.45 (n=2)	819 (n=2) n/a
	132.3 (n=1)	
	82 (n=1)	

	71.58 (n=3)		
	270.196 (n=3)		
	49.681 (n=5)	1201.588 (n=4)	1158.428 (n=3)
	19.481 (n=3)	2090.954 (n=7)	2442.244 (n=5)
	19.436 (n=3)	2388.120 (n=5)	3270.492 (n=5)
	84.503 (n=3)	2774.509 (n=4)	n/a

	71.435 (n=3)	1829.222 (n=4)	3359.108 (n=4)
	33.916 (n=3)	975.126 (n=4)	5567.721 (n=4)
	0.417 (n=3)	55.759 (n=7)	659.453 (n=7)
	0.919 (n=3)	85.323 (n=5)	893.220 (n=4)