



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 70986

(13) C2

(51) 7 C07D401/06,

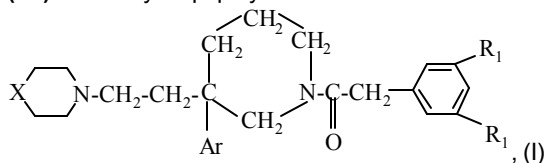
A61K31/445, A61P25/00

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

(54) ПОХІДНІ (1-АРАЦИЛ-3-АРИЛ-3-ПІПЕРИДИЛЕТИЛ)ПІПЕРИДИНУ, СПОСІБ ЇХ ОТРИМАННЯ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МАЄ У СВОЄМУ СКЛАДІ ТАКІ ПОХІДНІ

1

- (21) 2001075184  
(22) 08.02.2000  
(24) 15.11.2004  
(86) PCT/FR00/00284, 08.02.2000  
(31) 99/01593  
(32) 10.02.1999  
(33) FR  
(31) 99/04429  
(32) 07.04.1999  
(33) FR  
(46) 15.11.2004, Бюл. № 11, 2004 р.  
(72) Дюку Жан Філіпп, FR, Емон-Альт Ксав'є, FR, Гель Патрік, FR, Проїетто Вінченцо, IT  
(73) САНОФІ-СЕНТЕЛЯБО, FR  
(56) EP 0714891, 05.06.96  
EP 0512901, 11.11.92  
(57) 1. Сполука формули



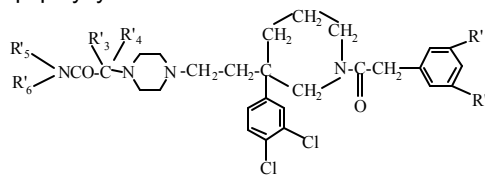
в якій:

X представляє групу  $R_2-N$  або  $R_2-CH$ ;  
Ar являє собою феніл, монозаміщений або дизаміщений атомом галогену; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл;  
R<sub>1</sub> являє собою атом хлору, атом бромову, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл або трифлуорметил;  
R<sub>2</sub> являє собою групу -CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;  
R<sub>3</sub> та R<sub>4</sub> репрезентують однаковий радикал, вибраний з метилу, етилу, н-пропілу або н-бутилу;  
або альтернативно R<sub>3</sub> та R<sub>4</sub>, разом з атомом карбону, до якого вони приєднані, утворюють (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкіл;  
R<sub>5</sub> та R<sub>6</sub>, кожний незалежно, репрезентують гідроген; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл;  
або альтернативно R<sub>5</sub> та R<sub>6</sub>, разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічний радикал, вибраний з 1-азетидинілу, 1-піролідинілу, 1-піперидинілу, 4-морфолінілу, 4-тіоморфолінілу або пергідро-1-азепінілу;  
а також її солі з органічними або неорганічними кислотами, та їх сольвати та/або гідрати.

2

2. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що Ar - 3,4-дихлорфеніл або 3,4-диметилфеніл.  
3. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що замісник R<sub>1</sub> являє собою атом хлору, метил, етил або трифлуорметил.  
4. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що X являє собою групу  $R_2-N$ , в якій R<sub>2</sub> являє собою групу -CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>.  
5. Сполука за п. 4, яка відрізняється тим, що кожний з R<sub>3</sub> та R<sub>4</sub> - метил або, разом з атомом карбону, до якого приєднані, вони складають циклогексил.  
6. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що X являє собою групу  $R_2-CH$ , в якій R<sub>2</sub> являє собою групу -CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>.

7. Сполука за п. 6, яка відрізняється тим, що кожний з R<sub>3</sub> та R<sub>4</sub> - метил або, разом з атомом карбону, до якого приєднані, вони складають циклогексил або циклопропіл.  
8. Сполука за п. 4 або 6, яка відрізняється тим, що кожний з R<sub>5</sub> та R<sub>6</sub> - гідроген або метил.  
9. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що має формулу

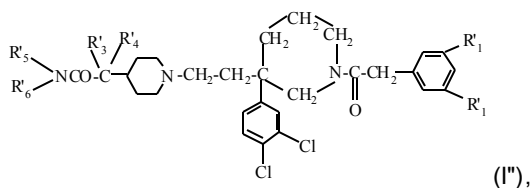


- в якій:  
R'<sub>1</sub> - атом хлору, метил, етил або трифлуорметил;  
кожний з R'<sub>3</sub> та R'<sub>4</sub> - метил, або альтернативно, разом з атомом карбону, до якого приєднані, вони складають циклогексил;  
кожний з R'<sub>5</sub> та R'<sub>6</sub> - гідроген або метил;  
а також її солі з органічними або неорганічними кислотами, та їх сольвати та/або гідрати.  
10. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що має формулу

(13) C2

(11) 70986

(19) UA



в якій:

R<sub>1</sub> - атом хлору, метил, етил або трифлуорметил; кожний з R<sub>3</sub> та R<sub>4</sub> - метил, або альтернативно, разом з атомом карбону, до якого приєднані, вони складають циклогексил або циклопропіл; кожний з R<sub>5</sub> та R<sub>6</sub> - гідроген або метил; а також її солі з органічними або неорганічними кислотами, та їх сольвати та/або гідрати.

11. Сполука за будь-яким з пп. 1–10, яка **відрізняється** тим, що має формулу (I), (I') або (I'') у оптично чистій формі.

12. 3-[2-[4-(1-карбамоїл-1-метилетил)-1-піперидил]етил]-3-(3,4-дихлорфеніл)-1-[2-(3,5-диметилфеніл)ацетил]піперидин, (-) ізомер, його солі та їх сольвати та/або гідрати.

13. 3-[2-[4-(1-N,N-диметилкарбамоїл-1-метилетил)-1-піперидил]етил]-3-(3,4-дихлорфеніл)-1-[2-(3,5-диметилфеніл)ацетил]піперидин, (-) ізомер, його солі та їх сольвати та/або гідрати.

14. 3-[2-[4-(1-карбамоїл-1-метилетил)-1-піперидил]етил]-3-(3,4-дихлорфеніл)-1-[2-(3,5-діетилфеніл)ацетил]піперидин, (-) ізомер, його солі та їх сольвати та/або гідрати.

15. 3-[2-[4-(1-карбамоїл-1-метилетил)-1-піперидил]етил]-3-(3,4-дихлорфеніл)-1-[2-(3,5-біс(трифлуорметил)феніл)ацетил]піперидин, (+) ізомер, його солі та їх сольвати та/або гідрати.

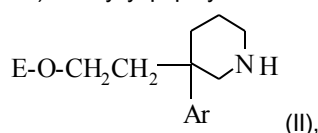
16. Сполука за будь-яким з пп. 1–15 або одна з її фармацевтично прийнятних солей, їх сольватів та/або гідратів, яка **відрізняється** тим, що її використовують для виготовлення медичних продуктів, призначених для лікування будь-якої патології, при якій залучено субстанцію Р та рецептори NK<sub>1</sub> людини.

17. Сполука за п. 16 або одна з її фармацевтично прийнятних солей, їх сольватів та/або гідратів, яка **відрізняється** тим, що її використовують для виготовлення медичних продуктів, призначених для лікування патологій респіраторної, шлунково-кишкової, сечової, імунної або серцево-судинної систем або центральної нервової системи, а також болю, мігрені, запалень, нудоти та блювоти, і захворювань шкіри.

18. Сполука за п. 17 або одна з її фармацевтично прийнятних солей, їх сольватів та/або гідратів, яка **відрізняється** тим, що її використовують для виготовлення медичних продуктів, призначених для лікування обструктивного хронічного бронхіту, астми, нетримання сечі, синдрому подразненого кишечника, хвороби Крона, виразкового коліту, депресії та тривожності.

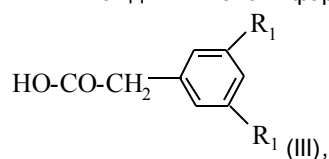
19. Спосіб отримання сполук формули (I) за п. 1, їх солей та їх сольватів та/або гідратів, який **відрізняється** тим, що:

1a) сполуку формули:

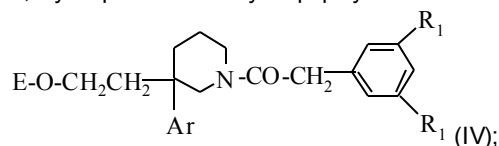


в якій Ar визначено для сполуки формули (I) за п. 1, а Е - гідроген або

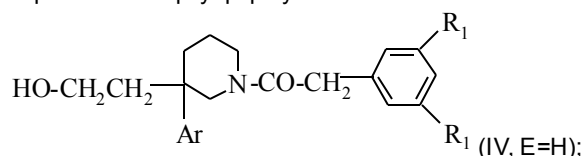
О-протектувальна група, обробляють функціональним похідним кислоти формули:



в якій R<sub>1</sub> визначено для сполуки формули (I) за п. 1, з утворенням сполуки формули:



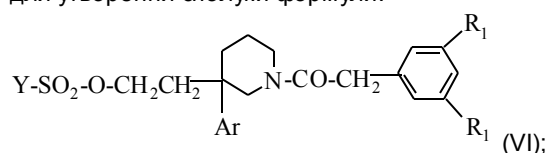
2a) як варіант, коли Е являє собою протектувальну групу, її видаляють дією кислоти або основи для отримання спирту формули:



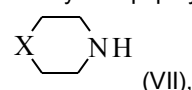
3a) спирт, отриманий на етапі 1a) або на етапі 2a) формули (IV, E = H) обробляють сполукою формули:

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

в якій Y - метил, феніл, толіл або трифлуорметил, для утворення сполуки формули:



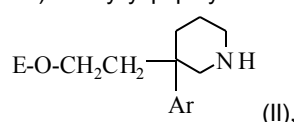
4a) сполуку формули (VI) вводять у взаємодію зі сполукою формули:



в якій X визначено для сполуки формули (I) за п. 1; 5a) і, як варіант, отриману таким чином сполуку перетворюють у одну з її солей з органічною або неорганічною кислотою.

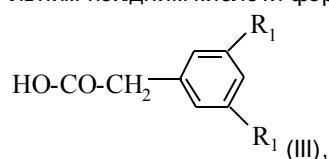
20. Спосіб отримання сполук формули (I) за п. 1, їх солей та їх сольватів та/або гідратів, який **відрізняється** тим, що:

1b) сполуку формули:

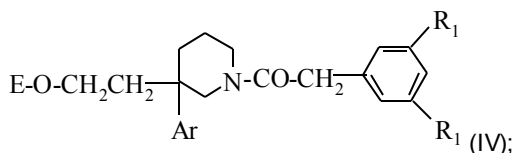


в якій Ar визначено для сполуки формули (I) за п. 1, а Е - гідроген або

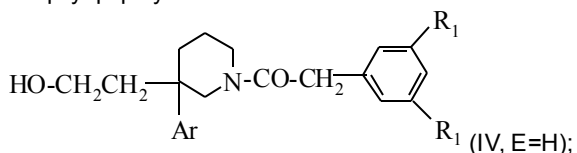
О-протектувальна група, обробляють функціональним похідним кислоти формули:



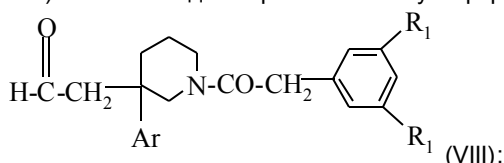
в якій R<sub>1</sub> визначено для сполуки формули (I) за п. 1, для утворення сполуки формули:



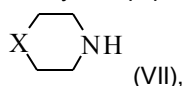
як варіант, коли E - протектувальна група, її видаляють дією кислоти або основи для отримання спирту формули:



2b) отриману таким чином сполуку формули (IV, E = H) окиснюють для отримання сполуки формули:



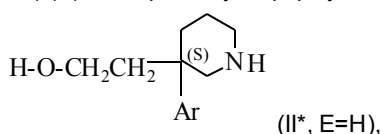
3b) сполуку формули (VIII) вводять у взаємодію зі сполукою формули:



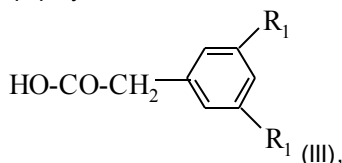
в якій X визначено для сполуки формули (I) за п. 1, у присутності кислоти, з наступним відновленням утвореної проміжної солі імінію відновником; 4b) і, як варіант, отриману таким чином сполуку перетворюють у одну з її солей з органічною або неорганічною кислотою.

21. Стереоспецифічний спосіб отримання сполук формули (I) за п. 1, що мають (S)-конфігурацію, їх солей та їх сольватів та/або гідратів, який **відрізняється** тим, що:

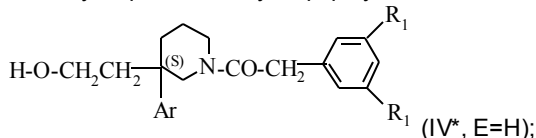
1d) (S)-ізомер сполуки формули:



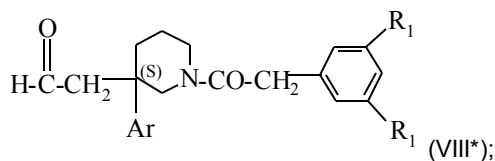
в якій Ar визначено для сполуки формули (I) за п. 1, обробляють функціональним похідним кислоти формули:



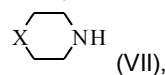
в якій R<sub>1</sub> визначено для сполуки формули (I) за п. 1, для утворення сполуки формули:



2d) сполуку формули (IV\*) окиснюють для утворення сполуки формули:

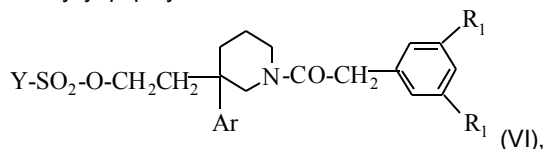


3d) сполуку формули (VIII\*) вводять у взаємодію зі сполукою формули:



в якій X визначено для сполуки формули (I) за п. 1, у присутності кислоти, з наступним відновленням утвореної проміжної солі імінію відновником; 4d) і, як варіант, отриману таким чином сполуку перетворюють у одну з її солей з органічною або неорганічною кислотою.

22. Спосіб отримання сполук формули (I) за п. 1, їх солей та їх сольватів та/або гідратів, який **відрізняється** тим, що: сполуку формули:



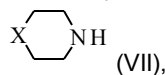
в якій:

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

Y - метил, феніл, толіл або трифлуорметил;

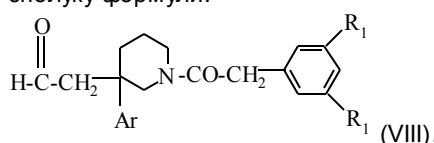
R<sub>1</sub> являє собою атом хлору, атом бром, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл або трифлуорметил;

вводять у взаємодію зі сполукою формули:

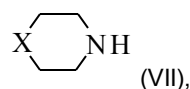


в якій X визначено для сполуки формули (I) за п. 1, і, як варіант, отриману таким чином сполуку перетворюють у одну з її солей з органічною або неорганічною кислотою.

23. Спосіб отримання сполук формули (I) за п. 1, їх солей та їх сольватів та/або гідратів, який **відрізняється** тим, що: сполуку формули:

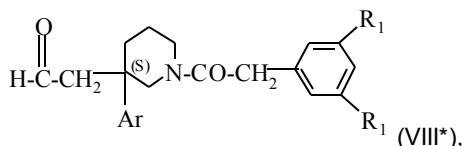


в якій Ar та R<sub>1</sub> визначено для сполуки формули (I) за п. 1, вводять у взаємодію зі сполукою формули:

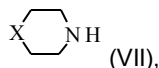


в якій X визначено для сполуки формули (I) за п. 1, у присутності кислоти з наступним відновленням утвореної проміжної солі імінію відновником, і, як варіант, отриману таким чином сполуку перетворюють у одну з її солей з органічною або неорганічною кислотою.

24. Стереоспецифічний спосіб отримання сполук формули (I) за п. 1, що мають (S)-конфігурацію, їх солей та їх сольватів та/або гідратів, який **відрізняється** тим, що: сполуку формули:

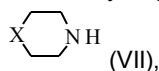


в якій Ar та R<sub>1</sub> визначено для сполуки формули (I) за п. 1, вводять у взаємодію зі сполукою формули:



в якій X визначено для сполуки формули (I) за п. 1, у присутності кислоти з наступним відновленням утвореної проміжної солі імінію відновником, і, як варіант, отриману таким чином сполуку перетворюють у одну з її солей з органічною або неорганічною кислотою.

25. Сполука формули:



в якій:

X являє собою групу  $R_2-N\begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix} R_2-CH\begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$ ; R<sub>2</sub> являє собою групу -CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;

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

Переважно, представлений винахід стосується нових піперидинових похідних для терапевтичного використання при патологічних станах, в яких залучено систему тахікінінів, наприклад, без обмеження: біль (L. Urban et al., TINS, 1994, 17, 432-438; L. Seguin et al., Pain, 1995, 61, 325-343; S.H. Buck, 1994, The Tachykinin Receptors, Humana Press, Totowa, New-Jersey), алергія та запалення (S.H. Buck, 1994, The Tachykinin Receptors, Humana Press, Totowa, New-Jersey), шлунково-кишкові розлади (P. Holzer та U. Holzer-Petsche, Pharmacol. Ther., 1997, 73, 173-217 та 219-263), респираторні розлади (J. Mizrahi et al., Pharmacology, 1982, 25, 39-50; C. Advenier et al., Eur. Respir. J., 1997, 10, 1892-1906; C. Advenier та X. Emonds-Alt, Pulmonary Pharmacol., 1996., 9, 329-333), сечові розлади (S.H. Buck, 1994, The Tachykinin Receptors, Humana Press, Totowa, New-Jersey; C.A. Maggi, Progress in Neurobiology, 1995, 45, 1-98), неврологічні та нейропсихіатричні розлади (C.A. Maggi et al., J. Autonomic Pharmacol., 1993, 13, 23-93; M. Otsuka та K. Yoshioka, Physiol. Rev. 1993, 73, 229-308).

В останні роки було проведено багато досліджень на тахікінінах та їх рецепторах. Тахікініни розподілені як у центральній нервовій системі, так і у периферійній нервовій системі. Рецептори тахікінінів розпізнано та розподілено на 3 типи: NK<sub>1</sub>, NK<sub>2</sub> та NK<sub>3</sub>. Субстанція P (SP) є ендogenousним лігандом рецепторів NK<sub>1</sub>, нейрокінін А (NK<sub>A</sub>) є лігандом рецепторів NK<sub>2</sub>, а нейрокінін В (NK<sub>B</sub>) є лігандом рецепторів NK<sub>3</sub>.

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

R<sub>3</sub> та R<sub>4</sub> репрезентують однаковий радикал, вибраний з метилу, етилу, н-пропілу або н-бутилу; або R<sub>3</sub> та R<sub>4</sub> разом з атомом карбону, до якого вони приєднані, утворюють

(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкіл;

R<sub>5</sub> та R<sub>6</sub>, кожний незалежно, репрезентують гідроген; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл;

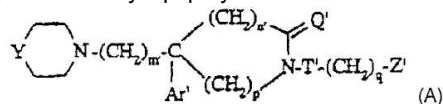
або альтернативно R<sub>5</sub> та R<sub>6</sub>, разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічний радикал, вибраний з 1-азетидинілу, 1-піролідинілу, 1-піперидинілу, 4-морфолінілу, 4-тіоморфолінілу або пергідро-1-азепінілу, та її солі з органічними або неорганічними кислотами.

26. Фармацевтична композиція, що містить як активний інгредієнт сполуку за будь-яким з пп. 1-15 або одну з її фармацевтично прийнятних солей, їх сольватів та/або гідратів.

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

В оглядах, зроблених C.A. Maggi et al. (J. Autonomic Pharmacol., 1993, 13, 23-93) і D. Regoli et al. (Pharmacol. Rev., 1994, 46, 551-599), розглянуто рецептори тахікінінів та їх антагоністи, а також представлено фармакологічне дослідження і застосування їх у терапії людини.

Багато патентів і заявок на винаходи описують сполуки, що є активними на рецепторах тахікінінів. Отже, Європейська заявка на винахід 0 512 901 стосується сполук формули:



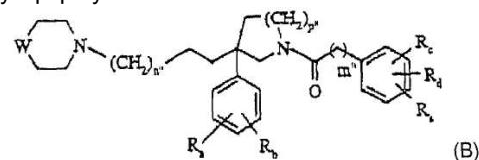
в якій, зокрема:

Q' представляє атом оксигену або два атоми гідрогену,

T=C(O)- або -CH<sub>2</sub>-, а

Y, Ar', Z', m', n', p' та q мають різні значення.

Заявка на винахід EP 0 714 891 стосується сполук формули:



в якій:

- p'=1, 2 або 3;

- m' та n' є незалежно 0-6;

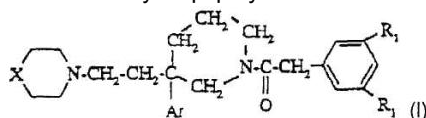
- W, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> та R<sub>e</sub> мають різні значення.

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

Крім того, сполуки згідно з представленим вином мають гарну біопридатність при пероральному застосуванні.

Ці сполуки можна використовувати для виготовлення медичних продуктів, придатних для лікування будь-якої патології, при якій залучено субстанцію Р та рецептори NK<sub>1</sub>, зокрема для лікування патологій респіраторної, шлунково-кишкової, сечової, імунної, серцево-судинної та центральної нервової систем а також для лікування болю, мігрені, запалень, нудоти та блювоти, захворювань шкіри.

Отже, згідно з одним з аспектів винаходу запропоновано сполуки формули:



в якій:

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

X представляє групу  $R_2-N$  ;  
групу  $R_2-CH$  ;

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

R<sub>2</sub> представляє групу -CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>;

R<sub>3</sub> та R<sub>4</sub> репрезентують однаковий радикал, вибраний з метилу, етилу, н-пропілу або н-бутилу; або альтернативно R<sub>3</sub> та R<sub>4</sub>, разом з атомом карбону, до якого вони приєднані, утворюють (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) циклоалкіл;

R<sub>5</sub> та R<sub>6</sub>, кожний незалежно, репрезентують гідроген; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) алкіл;

або альтернативно R<sub>5</sub> та R<sub>6</sub>, разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічний радикал, вибраний з 1-азетидинілу, 1-піролідинілу, 1-піперидилу, 4-морфолінілу, 4-тіоморфолінілу або пергідро-1-азепінілу; а також їх можливі солі з органічними або неорганічними кислотами, та їх сольвати та/або гідрати.

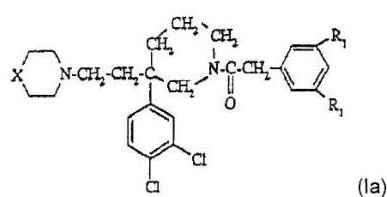
Сполуки формули (I) згідно з винаходом включають оптично чисті ізомери та їх суміші у будь-якому співвідношенні.

Можна утворювати солі сполук формули (I). Ці солі включають солі з органічними або з неорганічними кислотами, що дозволяють придатне розділення або кристалізацію сполук формули (I), наприклад, пікринова або щавлева кислота, або оптично активною кислотою, наприклад, мигдальною або камфорсульфоновою кислотою, та кислотами, що утворюють фармацевтично прийнятні солі, наприклад, гідрохлорид, гідробромід, сульфат, гідросульфат, дигідрофосфат, метансульфонат, метилсульфат, оксалат, малеат, фумарат, сукцинат, 2-нафталінсульфонат, глуконат, цитрат, бензолсульфонат або пара-толуолсульфонат.

Термін "галоген" означає атом хлору, бром, флуору чи йоду.

У представленому описі, алкілгрупи є лінійними чи розгалуженими.

Згідно з представленим винаходом кращими сполуками є сполуки формули:



(Ia)

в якій X та R<sub>1</sub> визначено для сполуки формули (I), а також їх солі з органічними або неорганічними кислотами, та їх сольвати та/або гідрати.

Згідно з представленим винаходом кращими сполуками формули (I) є сполуки, в яких Ar представляє 3,4-дихлорфеніл або 3,4-диметилфеніл.

Згідно з представленим винаходом кращими сполуками формули (I) є сполуки, в яких замісники R<sub>1</sub> репрезентують атом хлору, метил, етил або трифлуорметил.

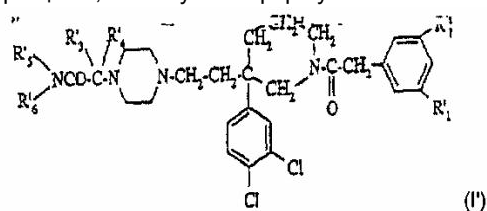
Згідно з представленим винаходом кращими сполуками формули (I) є сполуки, в яких X представляє групу R<sub>2</sub>-N=, в якій R<sub>2</sub> представляє групу -CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>.

Зокрема, кращими сполуками є сполуки, в яких кожний з R<sub>3</sub> та R<sub>4</sub> репрезентує метил або альтернативно, разом з атомом карбону, до якого приєднані, вони складають циклогексил. Зокрема, сполуки, що також є кращими, в яких кожний з R<sub>5</sub> та R<sub>6</sub> репрезентує гідроген або метил.

Згідно з представленим винаходом кращими сполуками формули (I) є сполуки, в яких X представляє групу R<sub>2</sub>-CH=, в якій R<sub>2</sub> представляє групу -CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>.

Зокрема, кращими сполуками є сполуки, в яких кожний з R<sub>3</sub> та R<sub>4</sub> репрезентує метил або альтернативно, разом з атомом карбону, до якого приєднані, вони складають циклопропіл або циклогексил. Зокрема, сполуки, що також є кращими, в яких кожний з R<sub>5</sub> та R<sub>6</sub> репрезентує гідроген або метил.

Згідно з представленим винаходом сполуки, що є кращими, є сполуками формули:



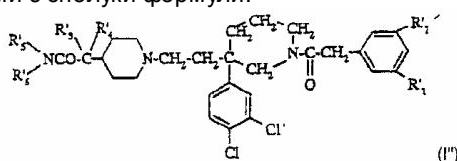
(I')

в якій:

R'<sub>1</sub> представляє атом хлору, метил, етил або трифлуорметил;

кожний з R'<sub>3</sub> та R'<sub>4</sub> репрезентує метил, або альтернативно, разом з атомом карбону, до якого приєднані, вони складають циклогексил; кожний з R'<sub>5</sub> та R'<sub>6</sub> репрезентує гідроген або метил;

а також їх солі з органічними або неорганічними кислотами, та їх сольвати та/або гідрати. Згідно з представленим винаходом кращими сполуками є сполуки формули:



(I'')

в якій:

R<sub>1</sub> представляє атом хлору, метил, етил або трифлуорметил; кожний з R<sub>3</sub> та R<sub>4</sub> репрезентує метил, або альтернативно, разом з атомом карбону, до якого приєднані, вони складають циклогексил або циклопропіл; кожний з R<sub>5</sub> та R<sub>6</sub> репрезентує гідроген або метил; а також їх солі з органічними або неорганічними кислотами, та їх сольвати та/або гідрати.

Згідно з представленим винаходом кращими сполуками є сполуки формул (I), (I') та (I'') у оптично чистій формі.

Нижченаведені сполуки:

3-[2-[4-(1-карбамоїл-1-метилкарбамоїл)-1-піперидил]етил]-3-(3,4-дихлорфеніл)-1-[2-(3,5-диметилфеніл)ацетил]піперидин, (-) ізомер;

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

3-[2-[4-(1-N,N-диметилкарбамоїл-1-метилетил)-1-піперазиніл]етил]-3-(3,4-дихлорфеніл)-1-[2-(3,5-диметилфеніл)ацетил]піперидин, (-) ізомер;

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

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

3-[2-[4-(1-карбамоїлциклогексил)-1-піперидил]етил]-3-(3,4-дихлорфеніл)-1-[2-(3,5-диметилфеніл)ацетил]піперидин, (-) ізомер;

3-[2-[4-(1-карбамоїлциклогексил)-1-піперазиніл]етил]-3-(3,4-дихлорфеніл)-1-[2-(3,5-диметилфеніл)ацетил]піперидин, (-) ізомер;

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

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

3-[2-[4-(1-N,N-диметилкарбамоїл-1-метилетил)-1-піперазиніл]етил]-3-(3,4-дихлорфеніл)-1-[2-(3,5-дихлорфеніл)ацетил]піперидин, (+) ізомер;

3-[2-[4-(1-карбамоїлциклогексил)-1-піперазиніл]етил]-3-(3,4-дихлорфеніл)-1-[2-(3,5-дихлорфеніл)ацетил]піперидин, (+) ізомер;

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

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

3-[2-[4-(1-N,N-диметилкарбамоїл-1-метилетил)-1-піперидил]етил]-3-(3,4-дихлорфеніл)-1-[2-(3,5-диметилфеніл)ацетил]піперидин, (-) ізомер;

3-[2-[4-(1-карбамоїл-1-метилетил)-1-піперидил]-етил]-3-(3,4-дихлорфеніл)-1-[2-(3,5-діетилфеніл)ацетил]піперидин, (-) ізомер;

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

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

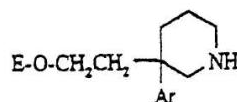
3-[2-[4-(1-карбамоїлциклопропіл)-1-піперидил]етил]-3-(3,4-дихлорфеніл)-1-[2-(3,5-дихлорфеніл)ацетил]піперидин, (+) ізомер;

3-[2-[4-(1-карбамоїл-1-метилетил)-1-піперазиніл]-етил]-3-(3,4-дихлорфеніл)-1-[2-(3,5-діетилфеніл)ацетил]піперидин, (-) ізомер;

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

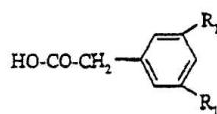
3-[2-[4-(1-карбамоїл-1-метилетил)-1-піперазиніл]-етил]-3-(3,4-диметилфеніл)-1-[2-(3,5-дихлорфеніл)ацетил]піперидин; а також їх солі, та їх сольвати та/або гідрати, є особливо

Згідно з ще одним аспектом представлений винахід стосується способу виготовлення сполук формули (I), їх солей та їх сольватів та/або гідратів, який відрізняється тим, що: 1а) сполука формули:



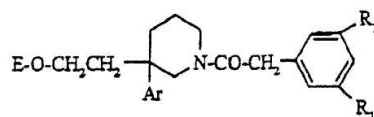
(II)

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



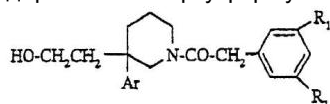
(III)

в якій R1 визначено для сполуки формули (I), з утворенням сполуки формули:



(IV);

2а) як варіант, коли E представляє протектувальну групу, її видаляють дією кислоти або основи, з одержанням спирту формули:

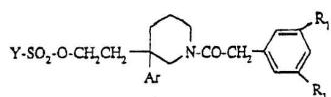


(IV, E=H);

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

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

в якій Y представляє метил, феніл, толіл або трифлуорметил, з одержанням сполуки формули:



(VI);

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



в якій X визначено для сполуки формули (I); 5а) і, як варіант, отриману таким чином сполуку перетворюють у одну з її солей з органічною або неорганічною кислотою.

Коли Е представляє О-протектувальну групу, цю групу вибирають зі звичайних О-протектувальних груп, що добре відомі фахівцям, наприклад, 2-тетрагідропіраніл, бензоїл або (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>)алкілкарбоніл.

На етапі 1а), функціональне похідне кислоти (III), що використовують, само є кислотою, або альтернативно, одним з її функціональних похідних, які реагують з амінами, наприклад, ангідридом, змішаним ангідридом, хлорангідридом або активованим естером, наприклад, паранітрофеніловий естер.

Коли кислоту формули (III) використовують як таку, спосіб здійснюють у присутності використаного у хімії пептидів сполучального засобу, наприклад, 1,3-дициклогексилкарбодіїмід або гексафлуорфосфат бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію у присутності основи, наприклад, триетиламін або N,N-діізопропілетиламін, в такому інертному розчиннику, як дихлорметан або N,N-диметилформамід, при температурі від 0°C до кімнатної.

Коли використовують хлорангідрид, реакцію проводять в такому інертному розчиннику, як дихлорметан або бензол, у присутності основи, наприклад, триетиламін або N-метилморфолін, при температурі від -60°C до кімнатної.

Отриману таким чином сполуку формули (IV), як варіант, депротектують на етапі 2а) згідно з відомими фахівцям способами. Наприклад, коли Е представляє 2-тетрагідропіраніл, депротектування проводять кислотним гідролізом, використовуючи гідрохлоридну кислоту у такому розчиннику, як ефір, метанол або суміш цих розчинників, або використовуючи п-толуолсульфонат піридинію у такому розчиннику, як метанол, або альтернативно, використовуючи смола Amberlyst® у такому розчиннику, як метанол. Реакцію проводять при температурі між кімнатною та температурою кипіння розчиннику. Коли Е представляє бензоїл або (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) алкілкарбонільну групу, депротектування проводять гідролізом у лужному середовищі, використовуючи, наприклад, гідроксид лужного металу, наприклад, гідроксид натрію, гідроксид калію або гідроксид літію, в такому інертному розчиннику, як вода, метанол, етанол, діоксан або суміш цих розчинників, при температурі від 0°C до температури кипіння розчиннику.

На етапі 3а), реакцію спирту формули (IV, E=H) з сульфонілхлоридом формули (V) проводять у присутності основи, наприклад, триетиламін, піридин, N,N-діізопропілетиламін або N-метилморфолін, в такому інертному розчиннику, як дихлорметан, бензол або толуол, при температурі від -20°C до температури кипіння розчиннику.

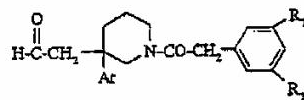
Отримана таким чином сполука (VI) реагує на

етапі 4а) зі сполукою формули (VII). Реакцію проводять в такому інертному розчиннику, як N,N-диметилформамід, ацетонітрил, метиленхлорид, толуол або ізопропанол, та у присутності або відсутності основи. Коли використовують основу, її вибирають з органічних основ, як-то триетиламін, N,N-діізопропілетиламін або N-метилморфолін, та з карбонатів або гідрокарбонатів лужних металів, як-то карбонат калію, карбонат натрію або гідрокарбонат натрію. У відсутності основи реакцію проводять, використовуючи надлишок сполуки формули (VII), та у присутності йодиду лужного металу, як-то йодиду калію або йодиду натрію. Реакцію проводять при температурі між кімнатною температурою та 100°C.

Згідно з одним варіантом способу:

1b) його здійснюють як на етапі 1а) та, як варіант, як на етапі 2а);

2b) отриману таким чином сполуку формули (IV, E=H) окиснюють для виготовлення сполуки



формули: (VIII);

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

4b) і, як варіант, отриману таким чином сполуку перетворюють у одну з її солей з органічною або неорганічною кислотою.

Згідно з варіантом способу, на етапі 2b), спирт формули (IV, E=H) окиснюють, одержавши альдегід формули (VII). Реакцію окиснення проводять, використовуючи, наприклад, оксалілхлорид, диметилсульфоксид та триетиламін у такому розчиннику, як дихлорметан при температурі від -78°C до кімнатної.

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

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

Отримані таким чином сполуки формули (I) виділяють у формі вільної основи або у формі солі звичайними способами.

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

Отже, наприклад, виготовляють гідрохлорид, гідробромід, сульфат, гідросульфат, дигідрофосфат, метансульфонат, метилсульфат, оксалат,

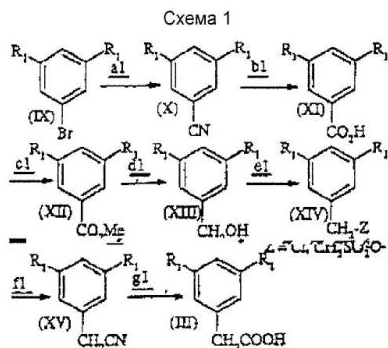
малеат, сукцинат, фумарат, 2-нафталінсульфонат, бензолсульфонат, пара-толуолсульфонат або глюконат.

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

Сполуки формули (II) виготовляють відомими способами, зокрема, описаними у заявках на винаходи EP-A-0 512 901, EP-A-0 591 040 або EP-A-0 714 891.

Сполуки формули (III) комерційно доступні або їх виготовляють згідно з відомими способами.

Отже, наприклад, сполуки формули (III) виготовляють згідно з нижченаведеною схемою 1.



Етапи a1 та b1 схеми 1 проводять згідно зі способами, описаними у J. Am. Chem. Soc., 1941, 63, 3280-3282.

На етапі c1 естер формули (XII) виготовляють з кислоти формули (XI) згідно з відомими фахівцям способами.

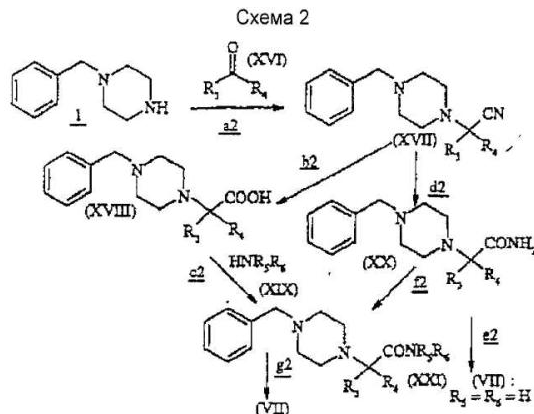
Отриманий таким чином естер (XII) відновлюють на етапі d1 до спирту формули (XIII) згідно зі способами, що відомі фахівцям.

Етапи e1 та f1 проводять згідно зі способами, описаними у J. Med. Chem., 1973, 16, 684-687.

Отримані таким чином фенілацетонітрильні похідні формули (XV) гідролізують на етапі g1 у сполуки формули (III) згідно зі способами, описаними у J. Org. Chem., 1968, 33, 4288 або у EP-A-0 714 891.

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

Сполуки формули (VII), в яких X представляє групу  $R_2-N=$ , в якій  $R_2$  представляє групу  $-CR_3R_4CONR_5R_6$ , виготовляють згідно з нижченаведеною схемою 2:



На етапі a2 схеми 2 сполука 1 реагує з кетом формули (XVI), у присутності 2-гідроксіізобутиронітрилу згідно зі способом, описаним у Eur. J. Med. Chem., 1990, 25, 609-615.

Отримане таким чином нітрильне похідне формули (XVII) гідролізують на етапі b2 згідно зі способами, що відомі фахівцям, для одержання кислотного похідного формули (XVIII).

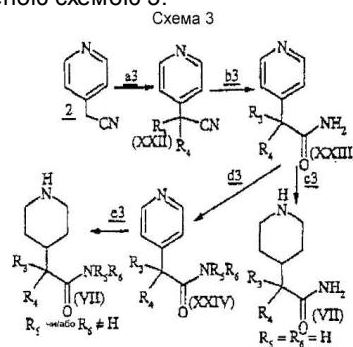
Кислота (XVIII) реагує на етапі c2 з аміном формули (XIX) згідно зі звичайними способами сполучення пептидів, для одержання похідного (XXI).

Альтернативно, на етапі d2, нітрильне похідне формули (XVII) гідролізують згідно з відомими способами, одержавши карбоксамідне похідне формули (XX), яке, як варіант, депротектують на етапі e2, згідно зі звичайними способами, одержавши сполуку (VII), в якій  $R_5=R_6=H$ .

На етапі f2 реакцією сполуки формули (XX) у присутності сильної основи, відповідно, з  $(C_1-C_3)$ алкілгалогенідом, або послідовно з двома  $(C_1-C_3)$ алкілгалогенідами, або з дигалогенідом формули  $Hal-R_5-R_6-Hal$  згідно зі звичайними способами алкілювання виготовляють сполуку формули (XXI), в якій, відповідно,  $R_5$  представляє  $(C_1-C_3)$ алкіл, а  $R_6=H$ , або кожний з  $R_5$  та  $R_6$  незалежно репрезентують  $(C_1-C_3)$ алкіл, або  $R_5$  та  $R_6$ , разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, складають гетероцикл.

Отриману таким чином сполуку (XXI) депротектують на етапі g2, згідно з відомими способами, для одержання очікуваної сполуки (VII).

Сполуки формули (VII), в яких X представляє групу  $R_2-CH=$ , в якій  $R_2$  представляє групу  $-CR_3R_4CONR_5R_6$ , виготовляють згідно з нижченаведеною схемою 3.





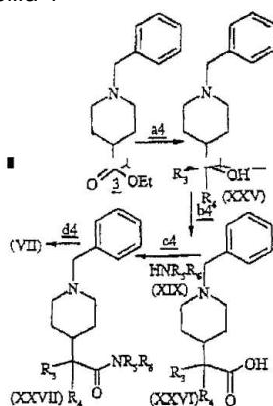
На етапі a3 схеми 3, реакція сполуки 2 у присутності сильної основи, як-то гідрид натрію або амід натрію, з, відповідно, лінійним (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілгалогенідом, або з дигалогенідом формули Hal(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Hal, в якому m=2-5, а Hal представляє атом галогену, в такому інертному розчиннику, як N,N-диметилформамід або дихлорметан, при температурі від 0°C до кімнатної, згідно зі звичайними способами алкілювання дає сполуку формули (XXII), в якій, відповідно, кожний з R<sub>3</sub> та R<sub>4</sub> репрезентує лінійний (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, або, разом з атомом карбону, до якого приєднані, вони складають (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкіл.

Отримане таким чином нітрильне похідне (XXII) гідролізують на етапі b3, згідно зі способами, що відомі фахівцям, одержавши карбоксамідне похідне (XXIII). Як варіант, на етапі c3, піридинове кільце гідрують у присутності каталізатору, як-то оксид платини, згідно з відомими способами, з утворенням сполуки формули (VII), в якій R<sub>5</sub> та R<sub>6</sub>=H.

На етапі d5 реакція алкілювання сполуки формули (XXIII) згідно зі звичайними способами, що описані попередньо, з наступним відновленням засобами звичайного каталітичного гідрювання отриманої таким чином сполуки (XXIV) дає сполуку формули (VII), в якій R<sub>5</sub> та/або R<sub>6</sub>≠H.

Сполуки формули (VII), в яких X представляє групу -CH-CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> можна також отримати згідно з нижченаведеною схемою 4.

Схема 4



На етапі a4 схеми 4, реакція сполуки 3 з придатним органолітєвим або органомангнієвим похідним, наприклад, метиллітєм, хлоридом етилмагнію, хлоридом пропілмагнію або хлоридом пентан-1,5-ди(магнію), згідно зі способами, що описано у EP-A-0 625 509, дає спирт формули (XXV).

Отриманий таким чином спирт (XXV) окиснюють на етапі b4 у кислоту формули (XXVI) згідно зі способом, що описано у Helvetica Chimica Acta, 1972, 55 (7), 2439.

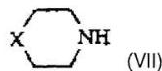
Кислота (XXVI) реагує на етапі c4 з аміном формули (XIX) згідно зі звичайними способами сполучення пептидів, для одержання сполуки (XXVII).

Сполуку (XXVII) депротектують на етапі d4, згідно з відомими способами, одержуючи очікувану сполуку (VII).

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

Сполуки формули (VII) є новими та охоплені рамками винаходу.

Отже, згідно з ще одним аспектом винаходу, предметом винаходу є сполука формули:



в якій:

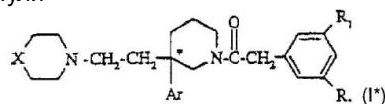
X представляє R<sub>2</sub>-N=, R<sub>2</sub>-CH=,

R<sub>2</sub> представляє групу -CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>CONR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>

R<sub>3</sub> та R<sub>4</sub> репрезентують однаковий радикал, вибраний з метилу, етилу, n-пропілу або n-бутилу; або R<sub>3</sub> та R<sub>4</sub>, разом з атомом карбону, до якого вони приєднані, складають (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкіл; кожний з R<sub>5</sub> та R<sub>6</sub> незалежно, репрезентує гідроген; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкіл;

або альтернативно, R<sub>5</sub> та R<sub>6</sub>, разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, складають гетероциклічний радикал, вибраний з 1-азетидинілу, 1-піролідинілу, 1-піперидилу, 4-морфолінілу, 4-тіоморфолінілу або пергідро-1-азепінілу; та їх солі з органічними або неорганічними кислотами.

Розділення рацемічних сумішей сполук формули (I) робить можливим виділити енантіомери формули



в якій:

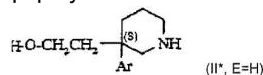
позначка "\*" означає, що помічений нею атом карбону має певну абсолютну конфігурацію (S) або (R);

X, Ar та R<sub>1</sub> визначено для сполуки формули (I);

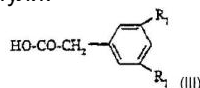
а також їх можливі солі з органічними або неорганічними кислотами, та їх сольвати та/або гідрати.

Однак, краще проводити розділення рацемічних сумішей з інтермедиату формули (II, E=H), який є корисним для виготовлення сполук формули (I), як описано в заявках на винаходи EP-A-0 512 901, EP-A-0 612 716 та EP-A-0 591 040.

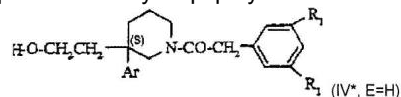
Згідно з ще одним аспектом представлений винахід стосується стереоспецифічного способу виготовлення сполуки формули (I), що має (3)-конфігурацію, її солей та їх сольватів та/або гідратів, який відрізняється тим, що: Id (S)-ізомер сполуки формули:



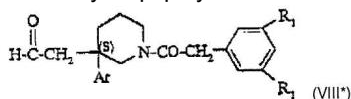
в якій Ar визначено для сполуки формули (I), обробляють функціональним похідним кислоти формули:



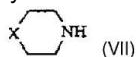
в якій R<sub>1</sub> визначено для сполуки формули (I), з утворенням сполуки формули:



2d) сполуку формули (IV\*) окиснюють з утворенням сполуки формули:



3d) сполука формули (VIII\*) реагує зі сполукою формули:



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

4d) і, як варіант, отриману таким чином сполуку перетворюють у одну з її солей з органічною або неорганічною кислотою.

Вищезазначені сполуки формули (I) також включають сполуки, в яких один або більше атомів гідрогену або карбону замінено їх радіоактивними ізотопами, наприклад, тритієм або карбоном-14. Такі мічені сполуки є корисними при дослідженні метаболізму або фармакокінетики, у біохімічних тестах як ліганди рецепторів.

Сполуки згідно з винаходом піддавали біохімічним тестам.

Спорідненість сполук до рецепторів тахінінів оцінювали *in vitro* кількома біохімічними тестами, використовуючи радіоліганди:

1) Зв'язування [ $^{125}$ I]BH-SP (субстанція P, мічена йодом-125 з використанням реагенту Болтона-Хантера) з рецепторами NK<sub>1</sub> клітин лімфобластів людини (D.G. Payan et al., J. Immunol., 1984, 133, 3260-3265).

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

3) Зв'язування [ $^{125}$ I]His [MePhe<sup>7</sup>] NK<sub>3</sub> з рецепторами NK<sub>B</sub> кори головного мозку щура, кори головного мозку морської свинки та кори головного мозку піщанки, а також з клонованими рецепторами людини NK<sub>3</sub>, експресованими клітинами CHO (Buell et al., FEBS Letters, 1992, 299, 90-95).

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

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

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

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

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

У смугастому тілі морської свинки локальне застосування агоністу, що є специфічним стосовно рецепторів NK<sub>1</sub> наприклад, [Sar<sup>9</sup>, Met(O<sub>2</sub>)<sup>11</sup>] субстанції P, збільшує вивільнення ацетилхоліну. Це

вивільнення інгібуються пероральним або інтраперитональним застосуванням сполуки згідно з представленим винаходом. Цей тест було проведено адаптованим способом, описаним R. Steinberg et al., J. Neurochemistry, 1995, 65, 2543-2548.

Ці результати свідчать, що сполуки формули (I) є активними перорально, що вони перетинають бар'єр кров-мозок, і що вони здатні блокувати специфічну стосовно рецепторів NH<sub>1</sub> дію у центральній нервовій системі.

Сполуки формули (I) оцінювали у тесті на звуження бронхів у морських свинок згідно зі способом, описаним X. Emonds-Alt et al., European Journal of Pharmacology, 1993, 250, 403-413. Сполуки формули (I), що застосовували внутрішньовенно, сильно антагонізували звуження бронхів, індуковане внутрішньовенним застосуванням септиду до морських свинок в умовах цього експерименту.

Фармакологічну активність *in vivo* сполук формули (I) оцінювали також у моделі гіпотензії у собак згідно зі способом, описаним X. Emonds-Alt et al., Eur. J. Pharmacol., 1993, 250, 403-413. Сполуки формули (I), що застосовували внутрішньовенно, сильно інгібують гіпотензію, індувану внутрішньовенним застосуванням [Sar<sup>9</sup>, Met(O<sub>2</sub>)<sup>11</sup>] субстанції P у анестезованих собак в цих умовах експерименту.

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

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

Вищезазначені сполуки формули (I) можна використовувати при добовій дозі 0,01-100мг/кг маси тіла лікуємого ссавця, переважно при добовій дозі 0,1-50мг/кг. Для людини доза може знаходитися переважно в межах 0,1-4000мг на добу, краще 0,5-1000мг, залежно від віку лікуємого або типу лікування: профілактичного або цілювального.

Для їх використання як медичних продуктів сполуки формули (I) звичайно застосовують як дозовані одиниці. Вказані дозовані одиниці переважно формують у фармацевтичні композиції, в яких активний інгредієнт змішують з одним чи більше фармацевтичними експіцієнтами.

Отже, згідно з ще одним аспектом представленого винаходу стосується фармацевтичних композицій, що містять, як активний інгредієнт, сполуку формули (I) чи одну з її фармацевтично прийнятних солей, їх сольватів та/або гідратів.

У фармацевтичних композиціях представлено-го винаходу для перорального, сублінгвального, інгаляційного, підшкірного, внутрішньом'язового, внутрішньовенного, трансдермального, місцевого або ректального застосування, активні інгредієнти можна застосовувати у одиничних формах для застосування, у суміші зі звичайними фармацевтичними носіями, тваринами та людиною. Прийнятні форми одиниць для застосування включають форми для перорального застосування, наприклад, таблетки, желатинові капсули, порошки, гранули та розчини або суспензії для перорального

застосування, форми для підязичного та защічного застосування, аерозолі, форми для локального застосування, імпланти, форми для підшкірного, внутрішньом'язового, внутрішньовенного, інтраназального та інтраокулярного застосування та форми для ректального застосування.

Коли тверду композицію виготовляють у формі таблеток або желатинових капсул, суміш фармацевтичних ексципієнтів, що можуть бути розріджувачами, як-то наприклад, лактозою, мікрокристалічною целюлозою, крохмалем, дикальційфосфатом, зв'язуючими, як-то, наприклад, полівінілпіролідом, гідроксипропілметилцелюлозою, засобами для кришення, як-то перехресно зшитим полівінілпіролідом, перехресно зшитою карбоксиметилцелюлозою, реологічними засобами, як-то оксид силіцію або тальк, та змащувачами, як-то стеарат магнію, стеаринова кислота, гліцерилтрибенат або стеарилфумарат натрію, додають до мікронізованого чи немікронізованого активного інгредієнту.

До композиції можна додавати змочувальні засоби або ПАР, як-то лаурилсульфат натрію, полісорбат 80 або поліоксамер 188.

Таблетки можна виготовити різними способами: безпосереднє пресування, сухе гранулювання, вологе гранулювання, або плавлення.

Таблетки можуть бути непокритими, покритими цукром, наприклад сахарозою, різними полімерами або іншими прийнятними матеріалами.

Таблетки можуть мати швидке, довготривале чи затримане вивільнення активної речовини при застосуванні для виготовлення полімерних матриць або специфічних плівкоутворюючих полімерів.

Желатинові капсули можуть бути твердими чи м'якими, покритими плівкою або ні, з тим, щоб мати швидку, подовжену чи затриману активність (наприклад, для кишкових форм).

Вони можуть містити не тільки тверду композицію, створену, як вищезазначено, для таблеток, але також рідку або напівтверду композицію.

Препарат у формі сиропу чи еліксиру може містити активний інгредієнт разом з заміником цукру, переважно малокалорійним заміником цукру, метилпарабеном та пропілпарабеном як антисептиком, а також смаковим засобом та придатним барвником.

Порошки чи гранули для диспергування у воді можуть містити активну речовину як суміш з диспергаторами, змочувальними речовинами, або суспендувальними засобами, наприклад, полівінілпіролідом, а також з заміниками цукру або посилювачами смаку.

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

Для парентерального, інтраназального чи інтраокулярного застосування використовують водні суспензії, ізотонічні сольові розчини або придатні для ін'єкцій стерильні розчини, що містять фармацевтично сумісні диспергатори та/або солубілізатори, наприклад, пропіленгліколь.

Отже, для виготовлення водного розчину, який можна ін'єктувати внутрішньовенно, можна

використовувати такий співрозчинник, як наприклад, спирт, як-то етанол або такий гліколь, як поліетиленгліколь чи пропіленгліколь, і гідрофільну ПАР, як-то полісорбат 80 або поліоксамер 188. Для виготовлення придатного для ін'єкцій масляного розчину для внутрішньом'язового застосування, активний інгредієнт можна розчиняти у тригліцериді або естері гліцерину.

Для застосування інгаляцією використовують аерозоль, що містить, наприклад, триолеат сорбіту або олеїнову кислоту, а також трихлорфлуорметан, дихлорфлуорметан, дихлортетрафлуорепентан або будь-який інший біологічно сумісний газуватий пропелент; можливо також використовувати систему, що містить активний інгредієнт поодиночі або у комбінації з ексципієнтом, у формі порошку.

Активний інгредієнт може також бути у формі комплексу з циклодекстрином, наприклад,  $\alpha$ -,  $\beta$ - або  $\gamma$ -циклодекстрином, 2-гідроксипропіл- $\beta$ -циклодекстрином або метил- $\beta$ -циклодекстрином.

Активний інгредієнт можна також виготовити у формі мікрокапсул або мікросфер, як варіант, з одним чи більше носіями або добавками.

Серед форм для тривалого вивільнення, що корисні у випадку хронічного лікування, можливо використовувати імпланти. Їх можна виготовити у формі масляної суспензії або у формі суспензії мікросфер у ізотонічному середовищі.

У кожній дозованій одиниці, активний інгредієнт формули (I) присутній у кількості, придатній для передбачуваної добової дози. Взагалі, кожну дозовану одиницю прийнятно пристосовують до дози та типу передбачуваного застосування, наприклад, таблеток, желатинових капсул тощо, пакетиків, ампул, сиропів тощо, або крапель, так, щоб дозована одиниця, що потребує застосування 1-4 рази на добу, містила 0,1-1000 мг активного інгредієнту, переважно 0,5-250 мг.

Хоча такі дози є прикладами для середніх ситуацій, в окремих випадках можливо придатними є вищі чи нижчі дози, такі дози також входять до рамок представленого винаходу. Згідно зі звичайною практикою, дозу, що є придатною для кожного пацієнта, визначає лікар згідно зі способом застосування та віком, масою та чутливістю вказаного пацієнта.

Згідно з ще одним аспектом, представлений винахід стосується використання сполуки формули (I), одної з її фармацевтично прийнятних солей, їх сольватів та/або гідратів, для виготовлення медичних продуктів призначених для лікування будь-яких патологій, при яких залучено субстанцію Р та рецептори NK<sub>1</sub> людини.

Згідно з ще одним аспектом, представлений винахід стосується використання сполуки формули (I), одної з її фармацевтично прийнятних солей, їх сольватів та/або гідратів, для виготовлення медичних продуктів, призначених для лікування патологій респіраторної, шлунково-кишкової, сечової, імунної або серцево-судинної системи та центральної нервової системи, а також болю, мігрені, запалень, нудоти та блювоти, та захворювань шкіри.

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

- як аналгетики, зокрема при лікуванні болю при травмах, наприклад, болю після операції; невралгії брахіального сплетіння; хронічного болю, наприклад, болю при артриті, викликаного остеоартритом, ревматоїдним артритом або псоріатичним артритом; невропатичного болю, наприклад, постгерпетичної невралгії, невралгії трійчастого нерва, сегментальної або мікроберної невралгії, фіброміалгії, каузалгії, периферійної невропатії, діабетичної невропатії, викликаного хіміотерапією, невропатії, спорідненої зі СНІД невропатії, потилочної невралгії, колінної невралгії, або глоссофарингеальної невралгії; ілюзорного болю після ампутації; різні форми головного болю, наприклад, хронічної або гострої мігрені, скронево-нижньощелепного болю, болю верхньощелепного синусу, лицьової невралгії або одонталгії; болю, що відчувають страждаючі від раку, болю вісцерального походження; шлунково-кишкового болю; викликаного ущемленням нервів болю, викликаного інтенсивним спортивним тренуванням болю; дисменореї; болю при менструаціях; викликаного менінгітом чи арахноїдитом болю; болю скелетних м'язів; викликаного спінальним стенозом, випаданням дисків або ішіасом болю у нижній частині спини; болю, що відчувають страждаючі від ангіни; викликаного анкілозним спондилітом болю; пов'язаного з подагрою болю; пов'язаного з пологами, рубцеванням або дерматозом при свербіжі болю; таламічного болю;

- як анти-запальні засоби, зокрема для лікування запалень при астмі, грипі, хронічному бронхіті (зокрема обструктивному хронічному бронхіті та COPD (хронічне обструктивне захворювання легень)), кашлі, алергії, бронхоспазмі та ревматоїдному артриті; запальних захворювань шлунково-кишкової системи, наприклад, хвороби Крона, виразкового коліту, панкреатиту, гастриту, запалення кишок, викликаного нестероїдними антизапальними засобами розладу, викликаних бактеріальною інфекцією запальних та секреторних наслідків, наприклад, викликаних *Clostridium difficile* запальних захворювань шкіри, наприклад, герпесу та екземи; запальних захворювань сечового міхура, наприклад, циститу та невтримання сечі; офтальмологічних запалень, наприклад, кон'юнктивіт та вітреоренопатія; дентальних запалень, наприклад, гінгівіт та парадонтоз;

- при лікуванні алергічних захворювань, зокрема шкіри, наприклад, кропивниці, контактного дерматиту, atopічного дерматиту та респіраторних захворювань, наприклад, риніту;

- при лікуванні хвороб центральної нервової системи, зокрема психозів, наприклад, шизофренії, маній та деменції; розладу пізнавальної здатності, наприклад, хвороби Альцгеймера, тривожності, спорідненої зі СНІД деменції, діабетичної невропатії; депресії; хвороби Паркінсона; залежності від ліків; зловживання речовинами; розладу свідомості, розладів сну, розладів циркадного ритму, розладів настрою та епілепсії; синдрому Дауна; хореї Хантингтона; споріднених зі стресом соматичних розладів; нейродегенеративних захворювань, наприклад, хвороби Піка або хвороби Крейфельдта-Якоба; асоційовані з панічністю, фобіями або стресом розлади;

- при лікуванні змін проникності бар'єру кровомозок при запальних та аутоімунних процесах у центральній нервовій системі, наприклад, при споріднених зі СНІД інфекціях;

- як релаксанти м'язів та антиспазматичний засіб;

- при лікуванні гострої або тривалої та передбачуваної нудоти та блювоти, наприклад, нудоти та блювоти, викликані ліками, наприклад, використовуваними у хіміотерапії при лікуванні раку засобів; радіаційною терапією при опромінюванні грудної клітини або черева при лікуванні раку або карциноїдозу; поглинанням отрути; токсинами, спричиненими метаболічними або інфекційними розладами, наприклад, гастрит, або продуктованими при бактеріальних чи вірусних шлунково-кишкових інфекціях; при вагітності; при вестибулярних розладах, як-то морська хвороба, запаморочення або хвороба Мен'єра; при постоперативних захворюваннях; нудоти та блювоти, викликані діалізом або простагландинами; шлунково-кишковою непрохідністю; при зменшеній шлунково-кишкочовій рухливості; при вісцеральному болю, викликаного інфарктом міокарду або перитонітом; при мігрені; при гірській хворобі; прийняттям опіоїдного аналгетика, як-то морфіну; при шлунково-стравохідному рефлюксі; при кислотній диспепсії або надлишковому споживанні їжі та питва, при підвищеній кислотності, відрижці та печії, наприклад, епізодичній або нічній печії або печії, викликаній їжею, та диспепсії;

- при лікуванні хвороб шлунково-кишкової системи, як-то синдрому подразненого кишечника, шлункових та кишкових виразок, виразки стравоходу, діареї, гіперсекреції, лімфоми, гастриту, шлунково-стравохідного рефлюксу, невтримання калу, хвороби Гіршпрунга та алергії до їжі;

- при лікуванні захворювань шкіри, як-то псоріаз, свербіж та опіки, зокрема сонячні опіки;

при лікуванні хвороб серцево-судинної системи, як-то гіпертензії, судинних аспектів мігрені, набряку, тромбозу, стенокардії, спазмів судин, захворювань кровообігу, викликаних розширенням судин, хвороби Рейнольда, фіброзу, колагенових захворювань та атеросклерозу;

- при лікуванні мало-клітинного раку легенів; пухлин мозку та аденокарциноми уrogenітальної сфери;

- демієлінаційних захворювань, як-то розсіяного склерозу або бічного аміотрофічного склерозу;

- при лікуванні хвороб імунної системи, пов'язаних з пригніченням або стимуляцією функції імунних клітин, наприклад, ревматоїдного артриту, псоріазу, хвороби Крона, діабету, вовчаку та реакції відторгнення після трансплантації;

- при лікуванні розладів сечовипускання, зокрема полакурії;

- при лікуванні гістіоцитозного ретикулезу, наприклад, у лімфатичних тканинах;

- як засіб зменшення апетиту;

- при лікуванні емфіземи; хвороби Рейтера; геморою;

- при лікуванні очних захворювань, як-то глаукоми, очної гіпертензії, міозу та надлишкової секреції сліз;

- при лікуванні або попередженні епілептичних конвульсій, черепної травми, травми спинного хребта, викликаних судинною атакою або оклюзією ішемічних уражень мозку;

- при лікуванні розладів частоти пульсу та серцевого ритму, зокрема викликаних болем або стресом розладів;

- при лікуванні чутливої до подразнення шкіри та для попередження або лікування подразнень шкіри або слизових мембран, лупи, еритеми або свербіжу.

- при лікуванні неврологічних розладів шкіри, як-то лишаїв, свербіжу, викликаючої свербіж токсидермії та суворой сверблячки неврологічного походження;

- при лікуванні виразок та усіх викликаних *Helicobacter pylori* або уреазо-позитивними грам-негативними бактеріями захворювань;

при лікуванні викликаних ангіогенезом хвороб або тих, в яких ангіогенез є симптомом;

- при лікуванні очної та/або палпебральної алгії (algia) та/або очної або палпебральної дизестезії;

- як засоби проти виділення поту.

Згідно з представленим винаходом запропоновано також спосіб лікування вказаних хвороб вищезазначеними дозами.

Фармацевтичні композиції згідно з представленим винаходом можуть також містити інші активні продукти, що корисні при лікуванні вищезазначених захворювань або розладів, наприклад, бронхорозширюючі засоби, засоби проти кашлю, антигістамінові засоби, анти-запальні засоби, антибіотичні засоби та хімотерапевтичні засоби.

У виготовленнях та у прикладах: використано такі скорочення

ДМФ: диметилформамід

ДМСО: диметилсульфоксид

ДХМ: дихлорметан

ТГФ: тетрагідрофуран

ефір: діетиловий етер

гідрохлоридний ефір: насичений розчин гідрохлоридної кислоти у діетиловому етері

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

Темп.плавл.: температура плавлення.

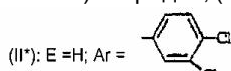
Темп.кип.: температура кипіння.

оксид силіцію Н: силікагель 60Н, постачальник - Merck (Darmstadt).

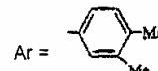
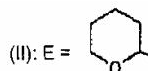
ЯМР: ядерний магнітний резонанс. Спектри ЯМР зареєстровані при 200МГц у диметилсульфоксиді - ДМСО- $d_6$ , використовуючи пік ДМСО- $d_6$  як внутрішній стандарт. Хімічні зсуви  $\delta$  є визначені у частинах на мільйон (чнм). Спостережені сигнали позначені так: s: синглет; d: дублет; t: триплет; q: квартет; m: мультиплет.

Виготовлення 1,1

3-(3, 4-дихлорфеніл)-3-(2-гідроксietил)піперидин, (-) ізомер,



Виготовлення цієї сполуки описано у заявці на винахід EP-A-0 591 040. Виготовлення 1,2 3-(3,4-диметилфеніл)-3-[2-(2-тетрагідропіранілокси)-етил]піперидин



A) 2-(3,4-диметилфеніл)-4-(2-тетрагідропіранілокси)-бутанонітрил

6,6г 60% гідриду натрію у маслі додають порціями при кімнатній температурі до розчину 20г 3,4-диметилфенілацетонітрилу у 100мл безводного ТГФ і суміш залишають перемішуватися при кімнатній температурі протягом 2 годин. Далі додають краплями 29г 1-бром-2-(2-тетрагідропіранілокси)етану та суміш залишають перемішуватися при кімнатній температурі протягом 2 діб. Реакційну суміш виливають на лід та екстрагують етилацетатом, органічну фазу промивають водою та насиченим розчином NaCl і сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , а розчинник випарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи толуолом, а потім сумішшю толуол/етилацетат з градієнтом від (99/1; за об'ємом) до (90/10; за об'ємом). Отримують 17г очікуваного продукту.

B) Метил 4-ціано-4-(3,4-диметилфеніл)-6-(2-тетрагідропіранілокси)гексаноат

0,3мл 40% розчин гідроксиду бензилтриметиламонію (Triton®B) у MeOH додають до Суміші 17г отриманої на попередньому етапі сполуки та 11мл метилакрилату у 30мл діоксану, і суміш залишають перемішуватися при кімнатній температурі протягом 48 годин. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, залишок переносять у водний 0,5Н розчин HCl та екстрагують ефіром, органічну фазу промивають водним 10% розчином

$\text{Na}_2\text{CO}_3$  та сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , а розчинник випарюють у вакуумі. Отримують 23г очікуваного продукту.

C) 5-(3,4-диметилфеніл)-5-[2-(2-тетрагідропіранілокси)етил]-2-піперидон.

40мл 20% водного розчину аміаку додають до розчину 23г отриманої на попередньому етапі сполуки у 250мл 95% ЕОН, з наступним додаванням нікелю Ренея (Raney®). Цю суміш далі підрують протягом 24 годин при 40°C та при тиску 16 бар. Каталізатор відфільтровують на целіті (Celite®) та концентрують фільтрат у вакуумі. Отримують 22г очікуваного продукту.

D) 3-(3,4-диметилфеніл)-3-[2-(2-тетрагідропіранілокси)-етил]піперидин.

22г отриманої на попередньому етапі сполуки додають до суспензії 10г алюмогідриду літію у 200мл тетрагідрофурану, з наступним кип'ятінням під зворотним холодильником протягом 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури, додають 10мл води та 80мл тетрагідрофурану, а потім 10мл 4Н NaOH та 30мл води. Мінеральні солі відфільтровують на целіті (Celite®) та концентрують фільтрат у вакуумі. Отримують 15г очікуваного продукту.

Виготовлення 2,1

3,5-дихлорфенілоцтова кислота.

(III):  $\text{R}_1 = \text{Cl}$ .

A) 3,5-дихлорбензилхлорид.

Розчин 12,5г тіонілхлориду у 20мл хлороформу додають краплями при кімнатній температурі до розчину 14,5г 3,5-дихлорбензильового спирту у 150мл хлороформу, з наступною витримкою при

40-50°C протягом 8 годин та перемішуванням при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрують під вакуумом, одержавши 16 г очікуваного продукту, який використовують без подальшої обробки.

В) 3,5-дихлорфенілацетонітрил.

Розчин 6,5г ціаніду калію у 50мл води додають до розчину 16г отриманої на попередньому етапі сполуки у 50мл EtOH, та суміш кип'ятять під зворотним холодильником протягом 4 годин. Утворену суміш концентрують у вакуумі, залишок переносять у воді та екстрагують ефіром, органічну фазу промивають водою та сушать  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , а розчинник випарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на оксиді силіцію Н, елюючи сумішшю гептан/толуол (50/50; за об'ємом), а потім толуолом. Отримують 7г очікуваного продукту, продукт використовують без подальшої обробки.

С) 3,5-дихлорфенілоцтова кислота.

Розчин 8,4г КОН у 10мл води додають до розчину 7г отриманої на попередньому етапі сполуки у 50мл EtOH, з наступним кип'ятінням під зворотним холодильником протягом 5 годин. Цю суміш концентрують у вакуумі, залишок переносять у воді та водну фазу промивають ефіром, підкислюють до pH=1 додаванням концентрованої HCl та залишають перемішуватися при кімнатній температурі протягом ночі. Утворений кристалічний продукт сушать при перемішуванні, промивають водою та сушать під вакуумом при 60°C. Отримують 7г очікуваного продукту; Темп.плавл.=112-114,5°C.

Виготовлення 2,2

3,5-діетилфенілоцтова кислота. (III):  $\text{Ri}=\text{Et}$ .

3,5-діетилбромбензол.

Суміш 20г 4-бром-2,6-діетиланіліну, 160мл оцтової кислоти, 100мл концентрованого розчину ICl, 30мл води та 100мл EtOH охолоджують до -5°C, додають краплями розчин 6,6г нітриту натрію у 25мл води та суміш залишають перемішуватися при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш виливають у 170мл 50% охолодженої до 0°C  $\text{H}_3\text{PO}_2$  та залишають перемішуватися протягом 2 годин при 0°C, а потім протягом 48 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш екстрагують ефіром, органічну фазу промивають водою, 1Н розчином NaOH, водою та сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , а розчинник випарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи циклогексаном. Отримують 18г очікуваного продукту.

В) 3,5-діетилбензонітрил.

Суміш 24,7г отриманої на попередньому етапі сполуки та 12г ціаніду купруму у 70мл диметилформаміду кип'ятять під зворотним холодильником протягом 15 годин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш виливають у 50мл води та залишають перемішуватися при кімнатній температурі доки не утворюється гумоподібна речовина. Суміш охолоджують на льодяній бані, додають 150мл етилендіаміну та цю суміш залишають перемішуватися при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш екстрагують етилацетатом, органічну фазу промивають водою та сушать  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та розчинник випарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі, елю-

ючи циклогексаном/етилацетатом суміш (95/5; за об'ємом). Отримують 12г очікуваного продукту.

С) 3,5-діетилбензойна кислота.

Розчин 22г КОН у 15мл води додають до розчину 12г отриманої на попередньому етапі сполуки у 60мл EtOH, з наступним кип'ятінням під зворотним холодильником протягом 24 годин. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, залишок екстрагують водою, водну фазу промивають ефіром та підкислюють до pH=2 додаванням концентрованої HCl і утворений осад сушать при перемішуванні, промивають водою та сушать під вакуумом. Отримують 13г очікуваного продукту.

Д) Метил 3,5-діетилбензоат.

Суміш 13г отриманої на попередньому етапі сполуки у 90мл MeOH та 10 крапель  $\text{H}_2\text{SO}_4$  кип'ятять під зворотним холодильником протягом 48 годин. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, залишок переносять у воду, нейтралізують додаванням 10% розчину  $\text{NaHCO}_3$  та екстрагують ефіром, органічну фазу промивають 10% розчином  $\text{NaHCO}_3$ , водою та сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , а розчинник випарюють у вакуумі. Отримують 12г очікуваного продукту.

Е) 3,5-діетилбензиловий спирт.

Суспензію 2,5г алюмогідриду літію у 50мл тетрагідрофурану охолоджують до 0°C, краплями додають розчин 12г отриманої на попередньому етапі сполуки у 50мл тетрагідрофурану і суміш залишають перемішуватися протягом 30 хвилин. Реакційну суміш гідролізують додаванням 2,5мл води, 2,5мл 4Н NaOH та 7,5мл води. Мінеральні солі відфільтровують та концентрують фільтрат у вакуумі. Отримують 10,9г очікуваного продукту, продукт використовують без подальшої обробки.

Ф) 3,5-діетилбензил метансульфонат.

Розчин 8,4г метансульфонілхлориду у 50мл дихлорметану додають краплями при кімнатній температурі до розчину 10,9г отриманої на попередньому етапі сполуки та 7,4г триетиламіну у 100мл дихлорметану і суміш залишають перемішуватися протягом 30 хвилин. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, залишок переносять у воду та екстрагують ефіром, органічну фазу промивають водою та сушать  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , а розчинник випарюють у вакуумі. Отримують 16г очікуваного продукту, продукт використовують без подальшої обробки.

Г) 3,5-діетилфенілацетонітрил.

Розчин 5,15г ціаніду калію у 20мл води додають до розчину 16г отриманої на попередньому етапі сполуки у 100мл диметилформаміду та суміш гріють при 80°C протягом 1 години. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, залишок переносять у воду та екстрагують ефіром, органічну фазу промивають водою та сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , а розчинник випарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі Н, елюючи дихлорметаном. Отримують 3г очікуваного продукту.

Н) 3,5-діетилфенілоцтова кислота.

Розчин 7,8г КОН у 10мл води додають до розчину 3г отриманої на попередньому етапі сполуки у 50мл EtOH з наступним кип'ятінням під зворотним холодильником протягом 5 годин. Цю суміш концентрують у вакуумі, залишок переносять у

воду і водну фазу промивають ефіром, підкислюють до pH=1 додаванням концентрованої HCl та залишають перемішуватися при кімнатній температурі протягом ночі. Утворений кристалічний продукт сушать при перемішуванні, промивають водою та сушать під вакуумом. Отримують 2,5г очікуваного продукту.

<sup>1</sup>JMP: δ (чнм): 1,1: t: 6H; 2,4: q: 4H; 3,4: s: 2H; 6,8: m: 3H; 12,2: bs: 1H.

Виготовлення 3,1

Гідрохлорид 2-(4-піперидил)ізобутирамід (VI), HCl: X=CH-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CONH<sub>2</sub>

A) 2-Метил-2-(4-піридил)пропіонітрил.

Суміш 3г гідрохлориду 4-піридилацетонітрилу у 50мл диметилформаміду охолоджують до 0°C, додають порціями 2,6г 60% гідриду натрію у маслі та суміш залишають перемішуватися при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджують на льодяній бані, додають краплями 6г метилйодиду і суміш залишають перемішуватися при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливають у суміш льоду з водою та екстрагують ефіром, органічну фазу промивають насиченим розчином NaCl, сушать над MgSO<sub>4</sub> та фільтрують, а розчинник випарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі H, елюючи дихлорметаном, а потім сумішшю дихлорметан/MeOH (98/2; за об'ємом). Отримують 2,39г очікуваного продукту у формі масла, яке кристалізується.

B) Гідрохлорид 2-(4-піридил)ізобутирамід.

Суміш 2,39г отриманої на попередньому етапі сполуки та 10мл концентрованого розчину H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> гріють при 100°C протягом 15 хвилин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, 50г додають льоду, цю суміш підключають до pH=14 додаванням концентрованого розчину NaOH, мінеральні солі відфільтровують, фільтрат екстрагують етилацетатом, а потім дихлорметаном, поєднані органічні фази сушать MgSO<sub>4</sub> та фільтрують, а розчинник випарюють під вакуумом (Темп.плавл.=134°C, основа). Отриманий продукт розчиняють у ацетоні та підкислюють до pH=1 додаванням гідрохлоридного ефіру, а утворений осад сушать при перемішуванні. Отримують 2,9г очікуваного продукту.

C) Гідрохлорид 2-(4-піперидил)ізобутирамід.

Суміш 2,9г отриманої на попередньому етапі сполуки, 1г ° PtO<sub>2</sub> та 50мл MeOH гідрують протягом 3 діб при 60°C під тиском 60 бар. Каталізатор відфільтровують на целіті (Celite®) та промивають MeOH і концентрують фільтрат у вакуумі. Залишок переносять у ацетонітрил і утворений осад сушать при перемішуванні та промивають ацетонітрилом, а потім ефіром. Отримують 2,5г очікуваного продукту; Темп.плавл. >260°C.

Виготовлення 3,2

Дигідрохлорид 2-(1-піперазиніл)ізобутирамід. (VI), 2HCl: X=N-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CONH<sub>2</sub>

A) 2-(4-бензил-1-піперазиніл)-2-метилпропіонітрил.

4,5мл ацетону, 20г сухого MgSO<sub>4</sub>, 10г N,N-диметилацетаміду, 10г 1-бензилпіперазину та 9,5мл 2-гідроксіізобутиронітрилу змішують разом та гріють при 45°C Протягом 48 годин з інтенсивним перемішуванням.

Реакційну суміш виливають на лід та залишають перемішуватися протягом 30 хвилин. Суміш екстрагують ефіром, органічну фазу кількаразово промивають водою та сушать Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, а розчинник випарюють у вакуумі. Отримують 13г очікуваного продукту.

B) Дигідрохлорид 2-(4-бензил-1-піперазиніл)ізобутирамід

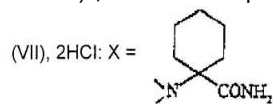
Суміш 13г отриманої на попередньому етапі сполуки та 130мл 90% розчину H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> швидко гріють при 110°C протягом 30 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш виливають на лід та підключають до pH=10 додаванням концентрованого розчину NH<sub>4</sub>OH та сушать при перемішуванні утворений кристалічний продукт. Продукт розчиняють у дихлорметані, органічну фазу сушать MgSO<sub>4</sub> та випарюють розчинник у вакуумі. Продукт переносять у гідрохлоридний ефір і утворений осад сушать при перемішуванні. Отримують 9,5г очікуваного продукту.

C) Дигідрохлорид 2-(1-піперазиніл)ізобутирамід.

Суміш 1,3г отриманої на попередньому етапі сполуки та 0,18г 10% паладію-на-вугіллі у 30мл 95% EtOH гідрують протягом ночі при кімнатній температурі та при атмосферному тиску. Каталізатор відфільтровують на целіті (Celite®), а фільтрат концентрують у вакуумі. Отримують 0,6г очікуваного продукту.

Виготовлення 3,3

Дигідрохлорид 1-(1-піперазиніл)циклогексанкарбоксаміду



A) 1-(4-бензил-1-піперазиніл)циклогексанкарбонітрил,

5,7г циклогексанону, 20г сухого MgSO<sub>4</sub>, 10г N,N-диметилацетаміду, 10г 1-бензилпіперазину та 9,5мл 2-гідроксіізобутиронітрилу змішують разом та гріють при 45°C протягом 48 годин з інтенсивним перемішуванням. Реакційну суміш виливають на лід та залишають перемішуватися протягом 30 хвилин. Суміш екстрагують ефіром, органічну фазу кількаразово промивають водою та сушать Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, та розчинник випарюють у вакуумі. Отримують 15г очікуваного продукту.

B) Дигідрохлорид 1-(4-бензил-1-піперазиніл)циклогексанкарбоксаміду.

Цю сполуку отримують згідно зі способом, що описано у етапі B з виготовлення 3,2, починаючи з 15г отриманої на попередньому етапі сполуки та 50мл 90% розчину H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Отримують 5,5г очікуваного продукту.

C) Дигідрохлорид 1-(1-піперазиніл)циклогексанкарбоксаміду.

Цю сполуку отримують згідно зі способом, що описано у етапі C з виготовлення 3,2, починаючи з 2,3г отриманої на попередньому етапі сполуки та 0,3г 10% паладію-на-вугіллі у 30мл 95% EtOH. Отримують 1,6г очікуваного продукту.

Виготовлення 3,4

Диформіат

M,IM-диметил-2-(1-

птеразиніл)ізобутирамід.

(VI),  $2\text{HCO}_2\text{H}$ :  $\text{X}=\text{N}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$

А)  $\text{N,N}$ -диметил-2-(4-бензил-1-піперазиніл)ізобутирамід.

1,44г 60% гідриду натрію у маслі додають порціями до суміші 2,6г отриманої на етапі В виготовлення 3,2 сполуки (вільна основа) у 50мл безводного тетрагідрофурану.

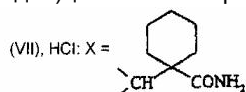
1,3мл метилйодиду далі додають краплями та цю суміш залишають перемішуватися при кімнатній температурі протягом 4 годин. Реакційну суміш виливають у воду та екстрагують ефіром, органічну фазу сушать  $\text{MgSO}_4$  та розчинники випарюють під вакуумом. Отримують 1,8г очікуваного продукту.

В) Диформіат  $\text{N,N}$ -диметил-2-(1-піперазиніл)ізобутирамід.

2г форміату амонію та 0,5г 5% паладію-на-вугіллі додають до розчину 1,8г отриманої на попередньому етапі сполуки у 30мл  $\text{MeOH}$  та залишають суміш перемішуватися при кімнатній температурі протягом 4 годин. Каталізатор відфільтровують на целіті (Celite®) і концентрують фільтрат у вакуумі. Залишок переносять у етилацетат і утворений осад сушать при перемішуванні, промивають етилацетатом та сушать. Отримують 1,2г очікуваного продукту.

Виготовлення 3,5

Гідрохлорид 1 -(4-піперидил)циклогексанкарбоксаміду



А) 1-(4-піридил)циклогексанкарбонітрил.

Суміш 3г гідрохлориду 4-піридилацетонітрилу у 50мл диметилформаміду охолоджують до  $0^\circ\text{C}$ , додають порціями 2,6г 60% гідриду натрію у маслі та суміш залишають перемішуватися при кімнатній температурі протягом 1 години 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджують на льодяній бані, 2,7 мл 1,5-дибромпентану додають краплями та цю суміш залишають перемішуватися при кімнатній температурі протягом 48 годин. Реакційну суміш виливають у насичений розчин  $\text{NH}_4\text{Cl}$  та екстрагують ефіром, органічну фазу тричі промивають водою та сушать  $\text{MgSO}_4$ , а розчинник випарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі Н, елюючи дихлорметаном, а потім сумішшю дихлорметан/ $\text{MeOH}$  (98/2; за об'ємом). Отримують 2,5г очікуваного продукту; Темп.плавл.= $79^\circ\text{C}$ .

В) Гідрохлорид 1-(4-піридил)циклогексанкарбоксаміду.

Суміш 2,5г отриманої на попередньому етапі сполуки та 15мл концентрованого розчину  $\text{K}_2\text{SO}_4$  гріють при  $100^\circ\text{C}$  протягом 15 хвилин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, виливають на лід та підключають до  $\text{pH}=14$  додаванням концентрованого розчину  $\text{NaOH}$ , і утворений осад сушать при перемішуванні, промивають водою та сушать. Отриманий продукт розчиняють у ацетоні, підкислюють до  $\text{pH}=1$  додаванням гідрохлоридного ефіру та залишають перемішуватися при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, а утворений осад сушать при перемішуванні. Отримують 3г очікуваного продукту; Темп.плавл.= $224^\circ\text{C}$  (з розкладанням).

С)

Гідрохлорид

1-(4-

піперидил)циклогексанкарбоксаміду.

Суміш 2,9г отриманої на попередньому етапі сполуки, 0,5г  $\text{PtO}_2$  та 50мл  $\text{MeOH}$  гідрують протягом 3 діб при  $60^\circ\text{C}$ , при тиску 80 бар. Каталізатор відфільтровують на целіті (Celite®) та концентрують фільтрат у вакуумі. Залишок переносять у ацетонітрил та залишають перемішуватися при кімнатній температурі протягом 1 години, а утворений осад сушать при перемішуванні. Отримують 2,7г очікуваного продукту; Темп.плавл.= $235^\circ\text{C}$ .

Виготовлення 3,6

Гідрохлорид  $\text{N,N}$ -диметил-2-(4-піперидил)ізобутирамід.

(VI),  $\text{HCl}$ :  $\text{X}=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$

А) Етил 1-бензил-4-піперидинкарбоксилат.

30г бензилброміду додають краплями до суміші 25г етилізопіпекотату та 25г  $\text{CaCO}_3$  у 125мл диметилформаміду, підтримуючи температуру реакційної суміші між  $25$  та  $30^\circ\text{C}$ , і утворену суміш перемішують далі при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш виливають у 1л льодяної води та екстрагують двічі ефіром, органічну фазу промивають водою та сушать  $\text{MgSO}_4$ , а розчинник випарюють у вакуумі. Утворене масло переганяють під зниженим тиском. Отримують 29,2г очікуваного продукту; Темп.кип.= $120-122^\circ\text{C}$  при 2,7Па.

В) 2-(1-бензил-4-піперидил)-2-пропанол.

Розчин 24,73г отриманої на попередньому етапі сполуки у 100мл бензолу додають краплями, підтримуючи температуру середовища між  $25$  та  $30^\circ\text{C}$ , до 200мл 1,5М розчину метиллітію, як комплекс з бромідом літію, у ефірі в атмосфері аргону з наступним кип'ятінням під зворотним холодильником протягом 48 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і далі виливають у 400мл насиченого розчину хлориду амонію у воді, що перед тим охолоджений на льодяній бані. Суміш екстрагують три рази ефіром, поєднані органічні фази сушать над  $\text{MgSO}_4$  та концентрують розчинник у вакуумі. Залишок розчиняють у 100мл ацетону, охолоджують до  $10^\circ\text{C}$  та підкислюють до  $\text{pH}=1$  додаванням гідрохлоридного ефіру, а утворений осад сушать при перемішуванні та промивають сумішшю ацетон/ефір (50/50; за об'ємом). Отримують 24,5г очікуваного продукту у формі гідрохлориду; Темп.плавл.= $204^\circ\text{C}$ .

Для вивільнення основи, гідрохлорид переносять у концентрований розчин  $\text{NaOH}$ , екстрагують ефіром та сушать над  $\text{MgSO}_4$ , а розчинник випарюють у вакуумі. Отримують 21г очікуваного продукту; Темп.плавл.= $66^\circ\text{C}$ .

С) 2-(1-бензил-4-піперидил)-2-метилпропанова кислота.

Суміш 5,98г 95% сульфатної кислоти та 4,42г димлячої сульфатної кислоти, що містить 30%  $\text{SO}_3$  охолоджують до  $3^\circ\text{C}$  і додають краплями розчин 2г отриманої на попередньому етапі сполуки у 1,55г 100% мурашиної кислоти, підтримуючи температуру нижче  $10^\circ\text{C}$ . Суміш залишають перемішуватися протягом 2 годин при  $3-5^\circ\text{C}$  та потім дають повернутися до кімнатної температури і витримують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливають на лід,  $\text{pH}$  доводять до 6,5



додаванням концентрованого розчину NaOH та додаванням концентрованого розчину NH<sub>4</sub>OH та екстрагують три рази дихлорметаном, поєднані органічні фази сушать над MgSO<sub>4</sub> і розчинник концентрують у вакуумі. Залишок переносять у ацетоні та осад сушать при перемішуванні і сушать. Отримують 1,22г очікуваного продукту; Темп.плавл.=195°C.

D) Гідрохлорид N,N-диметил-2-(1-бензил-4-піперидил)ізобутирамід.

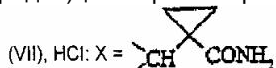
Суміш 1,2г отриманої на попередньому етапі сполуки, 0,8мл триетиламіну, 2,8мл 2М розчину диметиламіну у тетрагідрофурані та 2,5г BOP у 20мл дихлорметану перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, залишок переносять у ефір, органічну фазу промивають водою, 1Н розчином NaOH, насиченим розчином NaCl та сушать над MgSO<sub>4</sub>, а розчинник концентрують у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі H, елюючи дихлорметаном, а потім сумішшю дихлорметан/MeOH з градієнтом від (99/1; за об'ємом) до (95/5; за об'ємом). Отриманий продукт розчиняють у ацетоні та підкислюють до pH=-1 додаванням гідрохлоридного ефіру і утворений осад сушать при перемішуванні та сушать. Отримують 0,8г очікуваного продукту; Темп.плавл.=229°C.

E) Гідрохлорид N,N-диметил-2-(4-піперидил)ізобутирамід.

Суміш 0,8г отриманої на попередньому етапі сполуки та 0,2г 10% паладію-на-вугіллі у 20мл MeOH гідрують протягом ночі при атмосферному тиску та при кімнатній температурі. Каталізатор відфільтровують на целіті (Celite®) і фільтрат концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють у ацетонітрилі, додають ефір та утворений осад сушать при перемішуванні та сушать. Отримують 0,51г очікуваного продукту; Темп.плавл.=258°C.

Виготовлення 3,7

Гідрохлорид 1-(4-піперидил)циклопропанкарбоксаміду.



A) 1-(4-піридил)циклопропанкарбонітрил.

3,5г 4-піридилацетонітрилу додають до суміші 2,5г амідю натрію у 80мл дихлорметану, а потім 2,6мл 1,2-дихлорметану, і суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливають у воду та екстрагують етилацетатом, органічну фазу промивають водою та сушать Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, а розчинник випарюють під вакуумом. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи дихлорметаном, а потім сумішшю дихлорметан/MeOH від (99/1; за об'ємом) до (95/5; за об'ємом). Отримують 2,5г очікуваного продукту.

B) Гідрохлорид 1-(4-піридил)циклопропанкарбоксаміду.

Суміш 2,5г отриманої на попередньому етапі сполуки та 20мл 96% розчину H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> нагрівають швидко до 100°C та залишають перемішуватися протягом 1 години при 100°C.

Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш виливають на лід та нейтралізують до pH=7 додаванням 20% розчину NH<sub>4</sub>OH і сушать утворений осад при перемішуванні, про-

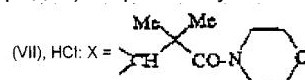
мивають водою і сушать. Осад розчиняють у дихлорметані, підкислюють до pH=1 додаванням гідрохлоридного ефіру і утворений осад сушать при перемішуванні. Отримують 1,8г очікуваного продукту.

C) Гідрохлорид 1-(4-піперидил)циклопропанкарбоксаміду.

Суміш 1,8г отриманої на попередньому етапі сполуки та 0,6г PtO<sub>2</sub> у 50мл MeOH гідрують протягом 15 годин при 80°C та при тиску 100 бар. Каталізатор відфільтровують на целіті (Celite®), концентрують фільтрат у вакуумі до об'єму 5мл та додають ацетонітрил поки не відбувається кристалізація. Після сушки з перемішуванням, а потім сушки отримують 1,7г очікуваного продукту.

Виготовлення 3,8

Гідрохлорид 2-Метил-1-(4-морфолініл)-2-(4-піперидил)-1-пропанону.



A) Гідрохлорид 2-(1-бензил-4-піперидил)-2-метил-1-(4-морфолініл)-1-пропанону.

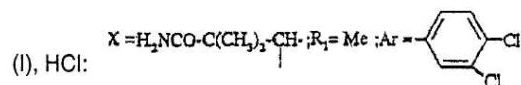
Суміш 1г отриманої на етапі C з виготовлення 3,6 сполуки та 1,2мл тіонілхлориду у 20мл 1,2-дихлорпентану гріють при 80°C протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, отриманий так хлорангідрид розчиняють у 20мл дихлорметану, цей розчин додають до суміші 0,7г морфоліну та 1,6мл триетиламіну у 20мл охолодженого перед тим до to 0°C дихлорметану, і утворену суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, залишок екстрагують ефіром, органічну фазу промивають 1Н розчином NaOH, водою та сушать MgSO<sub>4</sub>, а розчинник випарюють у вакуумі. Отриманий продукт розчиняють у ацетоні та підкислюють до pH=1 додаванням гідрохлоридного ефіру, осад 3, що утворився, сушать при перемішуванні та сушать. Отримують 0,7г очікуваного продукту.

B) Гідрохлорид 2-Метил-1-(4-морфолініл)-2-(4-піперидил)-1-пропанону.

Суміш 0,7г отриманої на 3 попередніх етапах сполуки, 0,7г форміату амонію та 0,2г 10% паладію-на-вугіллі у 10мл MeOH перемішують при кімнатній температурі протягом 4 годин. Каталізатор відфільтровують на целіті (Celite®) та фільтрат концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють у ацетонітрилі, додають ефір та утворений осад сушать при перемішуванні і сушать. Отримують 0,46г очікуваного продукту; Темп.плавл.=225°C.

Приклад 1

Моногідрат гідрохлориду 3-[2-[4-(1-карбамоїл-1-метилетил)-1-піперидил]етил]-3-(3,4-дихлорфеніл)-1-[2-(3,5-диметилфеніл)ацетил]піперидину, (-) ізомер.



A) 3-(3,4-Дихлорфеніл)-3-(2-гідроксиетил)-1-[2-(3,5-диметилфеніл)ацетил]піперидин, одиничний ізомер.

2,3мл триетиламіну додають до суміші 2,0г

3,5-диметилфенілоцтової кислоти у 100мл дихлорметану при кімнатній температурі, а потім 3г отриманої у Виготовленні 1 сполуки та 5,3г BOP, і цю суміш перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, залишок екстрагують ефіром, органічну фазу промивають водою, 2Н розчином HCl, водою, водним 10% розчином NaOH, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та фільтрують, а фільтрат концентрують у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі Н, елюючи дихлорметаном, а потім сумішю дихлорметан/MeOH (98/2; за об'ємом). Отримують 3,9г очікуваного продукту, продукт використовують на наступному етапі без подальшої обробки.

В) 3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(формілметил)-1-[2-(3,5-диметилфеніл)ацетил]піперидин, одиничний ізомер.

Розчин 0,25мл оксалілхлориду у 3мл дихлорметану охолоджують до -70°C, в атмосфері азоту, додають краплями розчин 0,35мл диметилсульфоксиду у 3мл дихлорметану, а потім розчин у 5мл дихлорметану 0,5г отриманої на попередньому етапі сполуки і суміш перемішують протягом 15 хвилин при -50°C. Далі додають 0,9мл триетиламіну та суміш залишають перемішуватися, даючи їй повернутися до кімнатної температури. Реакційну суміш промивають водою, 1Н розчином HCl та 10% розчином NaHCO<sub>3</sub>, органічну фазу сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та фільтрують, та концентрують фільтрат у вакуумі. Отримують 0,5г очікуваного продукту, який використовують на наступному етапі без подальшої обробки.

С) Моногідрат гідрохлориду 3-[2-[4-(1-карбамоїл-1-метилетил)-1-піперидил]етил]-3-(3,4-дихлорфеніл)-1-[2-(3,5-диметилфеніл)-ацетил]піперидину, (-) ізомер.

0,08мл оцтової кислоти додають при кімнатній температурі в атмосфері азоту до розчину 0,24 г отриманої у Виготовленні 3,1 сполуки (вільна основа) у 3мл MeOH, а потім розчин 0,5г отриманої на попередньому етапі сполуки у 5мл MeOH.

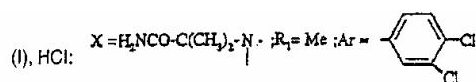
Через 5 хвилин додають 0,08г ціаноборогідриду натрію та суміш залишають перемішуватися при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливають у водний 10% розчин NaHCO<sub>3</sub> та екстрагують ефіром, органічну фазу тричі промивають водою, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та фільтрують і концентрують фільтрат у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі Н, елюючи дихлорметаном, а потім сумішю дихлорметан/MeOH з градієнтом від (99/1; за об'ємом) до (90/10; за об'ємом). Отриманий продукт розчиняють у дихлорметані, підкислюють до pH=1 додаванням гідрохлоридного ефіру та концентрують під вакуумом. Після розтирання з ефіром, сушки з перемішуванням та сушки під вакуумом отримують 0,5г очікуваного продукту.

$\alpha_D^{20} = -27,7^\circ$  (с=1, MeOH)

<sup>1</sup>H ЯМР:  $\delta$  (чнм): 0,7-1,2; bs: 6H; 1,2-2,4; m: 16H; 2,5-4,8; m: 12H; 6,5-8,0; m: 8H; 3 10,2; bs: 1H.

Приклад 2

Дигідрохлорид 3-[2-[4-(1-карбамоїл-1-метилетил)-1-піперазиніл]етил]-3-(3,4-дихлорфеніл)-1-[2-(3,5-диметилфеніл)ацетил]піперидину -2,7 H<sub>2</sub>O, (-) ізомер.



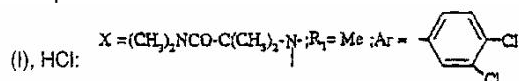
0,23г отриманої у Виготовленні 3,2 сполуки (вільна основа) додають при кімнатній температурі в атмосфері азоту до розчину 0,5г отриманої на етапі В прикладу 1 сполуки у 20мл дихлорметану, а потім 0,1мл оцтової кислоти, та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Далі додають 0,55г триацетоксиборогідриду натрію та суміш залишають перемішуватися при кімнатній температурі протягом ночі. Водний 10% розчин Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> додають та реакційну суміш перемішують протягом 15 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш екстрагують дихлорметаном, органічну фазу промивають водним 10% розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та фільтрують, а фільтрат концентрують у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи дихлорметаном, а потім сумішю дихлорметан/MeOH з градієнтом від (99/1; за об'ємом) до (95/5; за об'ємом). Отриманий продукт розчиняють у дихлорметані та підкислюють до pH=1 додаванням гідрохлоридного ефіру, а утворений осад сушать при перемішуванні, промивають ефіром та сушать під вакуумом. Отримують 0,4г очікуваного продукту.

$\alpha_D^{20} = -37^\circ$  (с=1, MeOH)

<sup>1</sup>H ЯМР:  $\delta$  (чнм): 0,6-2,3; гл: 18H; 2,3-4,7; m: 16H; 6,4-8,0; m: 8H.

Приклад 3

Дигідрохлорид 3-[2-[4-(1-N,N-диметилкарбамот-1-метилетил)-1-піперазиніл]етил]-3-(3,4-дихлорфеніл)-1-[2-(3,5-диметилфеніл)ацетил]піперидину 1,25 H<sub>2</sub>O, (-) ізомер.



До 20мл MeOH додають при кімнатній температурі 0,6г отриманої на етапі В сполуки прикладу 1, 0,3г отриманої у Виготовленні 3,4 сполуки, 0,1мл оцтової кислоти, а потім 0,12г ціаноборогідриду натрію, та суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. До реакційної суміші додають водний 10% розчин Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і суміш залишають перемішуватися протягом 15 хвилин. Суміш екстрагують етилацетатом, органічну фазу промивають водним 10% розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, водою, насиченим розчином NaCl та сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, а розчинник випарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи дихлорметаном, а потім сумішю дихлорметан/MeOH з градієнтом від (99/1; за об'ємом) до (95/5; за об'ємом). Отриманий продукт розчиняють у дихлорметані та підкислюють до pH=1 додаванням гідрохлоридного ефіру, а утворений осад сушать при перемішуванні, промивають ефіром та сушать під вакуумом. Отримують 0,4г очікуваного продукту.

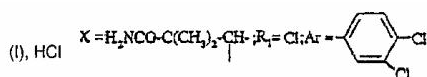
$\alpha_D^{20} = -28,4^\circ$  (с=1, MeOH)

<sup>1</sup>H ЯМР:  $\delta$  (чнм): 0,7 to 2,3; m: 18H; 2,35 to 4,7; m: 22H; 6,5 to 7,8; m: 6H; 10,3; s: 1H.

Приклад 4

Півторагідрат гідрохлориду 3-[2-[4-(1-карбамоїл-1-метилетил)-1-піперидил]етил]-3-(3,4-дихлорфеніл)-1-[2-(3,5-

дихлорфеніл)ацетил]піперидину, (-) ізомер.



А) 3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-гідроксіетил)-1-[2-(3,5-дихлорфеніл)ацетил]піперидин, одиничний ізомер.

4,75г отриманої у Виготовленні 1 сполуки, 3,55г отриманої у Виготовленні 2,1 сполуки, 3,6мл триетиламіну, а потім 8,4г ВОР додають при кімнатній температурі до 150мл дихлорметану і суміш залишають перемішуватися при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, залишок екстрагують етилацетатом, органічну фазу промивають 1Н розчином HCl, водою, 1Н розчином NaOH, водою, насиченим розчином NaCl та сушать над  $Na_2SO_4$ , а розчинник випарюють у вакуумі. Отримують 8г очікуваного продукту, продукт використовують без подальшої обробки.

В) 3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(формілметил)-1-[2-(3,5-дихлорфеніл)ацетил]піперидин, одиничний ізомер.

Цю сполуку виготовляють згідно зі способом, описаним у етапі В прикладу 1, починаючи з 0,25мл оксалілхлориду у 6мл дихлорметану, 0,38мл диметилсульфоксиду у 3мл дихлорметану, 1г отриманої на попередньому етапі сполуки у 6мл дихлорметану, а потім 1,5мл триетиламіну. Отримують 1,0г очікуваного продукту, продукт використовують без подальшої обробки.

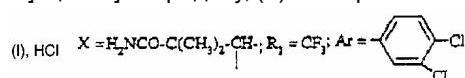
С) Півторагідрат гідрохлориду 3-[2-[4-(1-карбамоіл-1-метилетил)-1-піперидил]-етил]-3-(3,4-дихлорфеніл)-1-[2-(3,5-дихлорфеніл)-ацетил]піперидину, (-) ізомер.

Цю сполуку виготовляють згідно зі способом, що описано у етапі С прикладу 1, починаючи з 0,25г отриманої у Виготовленні 3,1 сполуки (вільна основа) у 3мл MeOH, 0,08мл оцтової кислоти, 0,5г отриманої на попередньому етапі сполуки у 5мл MeOH, а потім 0,08г ціаноборогідриду натрію. Отримують 0,52г очікуваного продукту.

$$\alpha_D^{20} = -0,6^\circ (c=1, \text{MeOH})$$

Приклад 5

Моногідрат гідрохлориду 3-[2-[4-(1-карбамоіл-1-метилетил)-1-піперидил]етил]-3-(3,4-дихлорфеніл)-1-[2-[3,5-біс(трифлуорметил)-феніл]ацетил]піперидину, (+) ізомер.



А) 3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-гідроксіетил)-1-[2-[3,5-біс(трифлуорметил)феніл]ацетил]піперидин, одиничний ізомер.

1,2г отриманої у Виготовленні 1 сполуки, 1,2г 3,5-біс(трифлуорметил)фенілоцтової кислоти, 1,7мл триетиламіну, а потім 2,16г ВОР додають при кімнатній температурі до 50мл дихлорметану та суміш перемішують протягом 15 хвилин. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, залишок переносять у 0,1Н розчин HCl та екстрагують ефіром, органічну фазу промивають 1Н розчином HCl, водою, 1Н розчином NaOH, водою та сушать над  $Na_2SO_4$ , та розчинник випарюють у вакуумі. Отримують 2,1г очікуваного продукту, продукт використовують без подальшої обробки.

В) 3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(формілметил)-1-[2-[3,5-біс(трифлуорметил)феніл]ацетил]піперидин, одиничний ізомер.

20мл дихлорметану охолоджують до  $-78^\circ\text{C}$ , 1,5г отриманої на попередньому етапі сполуки, 0,45мл диметилсульфоксиду, а потім 0,3мл оксалілхлориду додають в атмосфері азоту і суміш далі залишають перемішуватися при  $-78^\circ\text{C}$  протягом 30 хвилин. Потім додають 2мл триетиламіну і суміш перемішують, даючи їй повернутися до кімнатної температури. До реакційної суміші додають 1Н розчин HCl, утворену суміш екстрагують дихлорметаном, органічну фазу промивають 1Н розчином HCl, водою, водним 10% розчином  $Na_2CO_3$  та сушать над  $Na_2SO_4$ , а розчинник випарюють у вакуумі. Отримують 1,5г очікуваного продукту, продукт використовують без подальшої обробки.

С) Моногідрат гідрохлориду 3-[2-[4-(1-карбамоіл-1-метилетил)-1-піперидил]-етил]-3-(3,4-дихлорфеніл)-1-[2-[3,5-біс(трифлуорметил)феніл]ацетил]піперидину, (+) ізомер.

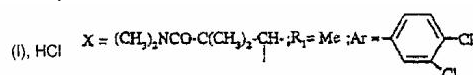
Суміш 0,35г отриманої у Виготовленні 3,1 сполуки та 0,4г  $K_2CO_3$  у 10мл ацетонітрилу кип'ятять під зворотним холодильником протягом 3 годин. Нерозчинний матеріал відфільтровують та концентрують фільтрат у вакуумі. Продукт з виготовлення 3,1 у формі отриманої так вільної основи розчиняють у 3мл MeOH, додають 0,08мл оцтової кислоти, а потім розчин 0,5г отриманої на попередньому етапі сполуки у 5мл MeOH, і суміш залишають перемішуватися при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. Далі додають 0,08г ціаноборогідриду натрію і суміш залишають перемішуватися протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливають у водний 10% розчин  $NaHCO_3$  та екстрагують ефіром, органічну фазу промивають водою та сушать  $Na_2SO_4$ , а розчинник випарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі Н, елюючи дихлорметаном, а потім сумішшю дихлорметан/MeOH з градієнтом від (99/1; за об'ємом) до (90/10; за об'ємом). Отриманий продукт розчиняють у дихлорметані та підкислюють до pH=1 додаванням гідрохлоридного ефіру, утворений осад сушать при перемішуванні. Це дає після сушки під вакуумом 0,54г продукту.

$$\alpha_D^{20} = +28,2^\circ (c=1, \text{MeOH})$$

$^1\text{H}$  ЯМР:  $\delta$  (чим): 0,6-2,2; m: 16H; 2,3-4,2; m: 12H; 6,6-8,0; m: 8H; 10,3; s: 1H.

Приклад 6

Напівгідрат гідрохлориду 3-[2-[4-(1-N,N-диметилкарбамот-1-метилетил)-1-піперидил]етил]-3-(3,4-дихлорфеніл)-1-[2-(3,5-диметилфеніл)ацетил]піперидину, (-) ізомер.



Суміш 0,35г отриманої у Виготовленні 3,6 сполуки та 0,4г  $K_2CO_3$  у 10мл ацетонітрилу кип'ятять під зворотним холодильником протягом 3 годин. Нерозчинний матеріал відфільтровують та концентрують фільтрат у вакуумі. Продукт з виготовлення 3,6 у формі отриманої так вільної основи розчиняють у 3мл MeOH, додають 0,1мл оцтової

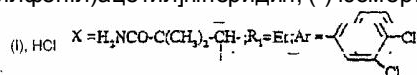
кислоти, а потім розчин 0,6г отриманої на етапі В прикладу 1 сполуки у 5мл MeOH, та суміш залишають перемішуватися при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. Далі додають 0,1г ціаноборогідриду натрію та суміш залишають перемішуватися при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливають у водний 10% розчин NaHCO<sub>3</sub> та екстрагують ефіром, органічну фазу промивають водою та сушать MgSO<sub>4</sub>, а розчинник випарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі Н, елюючи дихлорметаном, а потім сумішшю дихлорметан/MeOH з градієнтом від (99/1; за об'ємом) до (90/10; за об'ємом). Отриманий продукт розчиняють у дихлорметані та підкислюють до pH=1 додаванням гідрохлоридного ефіру, а розчинник випарюють під вакуумом. Після розтирання з ефіром, сушки з перемішуванням та сушки отримують 0,68г очікуваного продукту; Темп.плавл.=202°C.

$\alpha_D^{20} = -27,17^\circ$  (с=1, MeOH)

<sup>1</sup>H ЯМР: 6 (чм): 0,6-2,5; m: 23H; 2,5-4,6; m: 18H; 6,4-7,8; m: 6H; 10,1; s: 1H.

Приклад 7

Напівгідрат гідрохлориду 3-[2-[4-(1-карбамоїл-1-метилетил)-1-піперидил]етил]-3-(3,4-діетилфеніл)ацетил]піперидин, (-) ізомер.



А) 3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(2-гідроксіетил)-1-[2-(3,5-діетилфеніл)ацетил]піперидин, одиничний ізомер.

При кімнатній температурі 1,15г 3,5-діетилфенілоцтової кислоти додають до суміші 1,64г отриманої у Виготовленні 1 сполуки у 30мл дихлорметану, а потім 3мл триетиламіну та 3,2г ВОР, і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, залишок переносять у 1Н розчин HCl та екстрагують ефіром, органічну фазу промивають 1Н розчином HCl, водою, 1Н розчином NaOH, водою, насиченим розчином NaCl та сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, а розчинник випарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметан/MeOH з градієнтом від (99/1; за об'ємом) до (95/5; за об'ємом). Отримують 1,1г очікуваного продукту, продукт використовують без подальшої обробки.

В) 3-(3,4-дихлорфеніл)-3-(формілметил)-1-[2-(3,5-діетилфеніл)ацетил]піперидин, одиничний ізомер.

Розчин 0,5г отриманої на попередньому етапі сполуки у 10мл дихлорметану охолоджують до -78°C в атмосфері азоту, додають 0,23мл диметилсульфоксиду, а потім 0,16мл оксалілхлориду, і суміш перемішують при -78°C протягом 30 хвилин. Додають 0,95мл триетиламіну далі та суміш залишають перемішуватися, даючи їй повернутися до кімнатної температури. До реакційної суміші додають 1Н розчин HCl, утворену суміш екстрагують дихлорметаном, органічну фазу промивають 1Н розчином HOI, водою, 10% розчином Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> та сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, а розчинник випарюють у вакуумі. Отримують 0,5г очікуваного продукту, продукт використовують без подальшої обробки.

С) Напівгідрат гідрохлориду 3-[2-[4-(1-карбамоїл-1-метилетил)-1-піперидил]етил]-3-(3,4-дихлорфеніл)-1-[2-(3,5-діетилфеніл)ацетил]піперидину, (-) ізомер.

При кімнатній температурі в атмосфері азоту до розчину 0,23г отриманої у Виготовленні 3,1 сполуки (вільна основа) у 3мл MeOH додають 0,08 мл оцтової кислоти, а потім розчин 0,5г отриманої на попередньому етапі сполуки у 5мл MeOH. Через 5 хвилин, додають 0,08г ціаноборогідриду натрію і суміш залишають перемішуватися протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливають у водний 10% розчин NaHCO<sub>3</sub> та екстрагують ефіром, органічну фазу промивають водою та сушать MgSO<sub>4</sub>, а розчинник випарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі Н, елюючи дихлорметан/MeOH з градієнтом від (99/1; за об'ємом) до (93/7; за об'ємом). Отриманий продукт розчиняють у дихлорметані та підкислюють до pH=1 додаванням гідрохлоридного ефіру, а розчинник випарюють під вакуумом. Після розтирання з ефіром, сушки з перемішуванням та сушки отримують 0,51г очікуваного продукту.

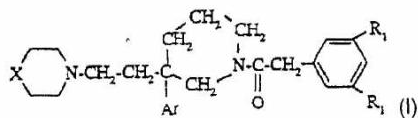
$\alpha_D^{20} = -30,5^\circ$  (с=1, MeOH)


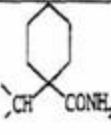
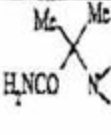
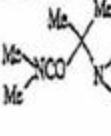

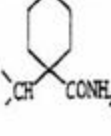
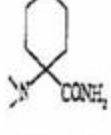
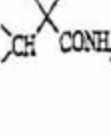
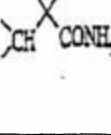
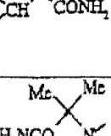
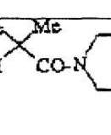

<sup>1</sup>H ЯМР;  $\delta$  (чм): 0,5-2,2; m: 23H; 2,2-4,6; m: 16H; 6,4-7,8; m: 8H; 9,85; s: 1H.

Обробкою згідно зі способами, описаними у вищенаведених прикладах, виготовляють сполуки згідно з винаходом, які представлено у нижченаведеній таблиці 1.

Таблиця 1

Приклад	X	R <sub>1</sub>	Сіль, гідрат
			ЯМР $\alpha_D^{20} = -30,5^\circ$ (с=1, MeOH)
8 (a)		Me	HCl, ЯМР, -23,3°



9 (b)		Me	2HCl, 1,5H <sub>2</sub> O ЯМР, -26,6°
10 (c)		Cl	HCl, 0,5H <sub>2</sub> O ЯМР, -0,4°
11 (d)		Cl	2HCl, 0,55H <sub>2</sub> O ЯМР, +32°
12 (e)		Cl	2HCl, 1,25H <sub>2</sub> O ЯМР, +2,4°
13 (f)		Cl	2HCl, 1,8H <sub>2</sub> O ЯМР, +28,4
14 (g)		CF <sub>3</sub>	2HCl, 1,5H <sub>2</sub> O ЯМР, +25,7°
15 (h)		CF <sub>3</sub>	2HCl, 1,75H <sub>2</sub> O ЯМР, +25,2°
16 (i)		Me	HCl, 1,6H <sub>2</sub> O ЯМР, -24,2°
17 (j)		CF <sub>3</sub>	2HCl, 1,45H <sub>2</sub> O ЯМР, +28,2°
18 (k)		Cl	HCl, ЯМР, +37,2°
19 (l)		Et	2HCl, 0,65H <sub>2</sub> O ЯМР, +37,2°
20 (m)		Me	HCl, ЯМР, одиничний ізомер

Цю сполуку виготовляють згідно зі способом, описаним у етапі С прикладу 1, починаючи з отриманої на етапі В прикладу 1 сполуки та отриманої у Виготовленні 3,5 сполуки у формі вільної основи.

Цю сполуку виготовляють згідно зі способом, що описано у Прикладі 3, починаючи з отриманої на етапі В прикладу 1 сполуки та отриманої у Виготовленні 3,3 сполуки у формі вільної основи.

Цю сполуку виготовляють згідно зі способом, що описано у етапі С прикладу 4, починаючи з отриманої на етапі В прикладу 4 сполуки та отриманої у Виготовленні 3,5 сполуки у формі вільної основи.

Цю сполуку виготовляють згідно зі способом, що описано у Прикладі 3, починаючи з отриманої на етапі В прикладу 4 сполуки та отриманої у Виготовленні 3,2 сполуки у формі вільної основи.

Цю сполуку виготовляють згідно зі способом, що описано у Прикладі 3, починаючи з отриманої на етапі В прикладу 4 сполуки та отриманої у Виготовленні 3,3 сполуки у формі вільної основи.

Цю сполуку виготовляють згідно зі способом, що описано у Прикладі 3, починаючи з отриманої на етапі В прикладу 4 сполуки та отриманої у Виготовленні 3,3 сполуки у формі вільної основи.

Цю сполуку виготовляють згідно зі способом, що описано у етапі С прикладу 5, починаючи з отриманої на етапі В сполуки прикладу 5 та отриманої у Виготовленні 3,5 сполуки.

Цю сполуку виготовляють згідно зі способом, що описано у Прикладі 3, починаючи з отриманої на етапі В сполуки прикладу 5 та отриманої у Виготовленні 3,3 сполуки у формі вільної основи.

Цю сполуку виготовляють згідно зі способом, що описано у Прикладі 2, починаючи з отриманої на етапі В прикладу 1 сполуки та отриманої у Виготовленні 3,7 сполуки у формі вільної основи.

Цю сполуку виготовляють згідно зі способом, що описано у етапі С прикладу 5, починаючи з отриманої на етапі В сполуки прикладу 5 та отриманої у Виготовленні 3,7 сполуки.

Цю сполуку виготовляють згідно зі способом, що описано у етапі С прикладу 4, починаючи з отриманої на етапі В прикладу 4 сполуки та отриманої у Виготовленні 3,7 сполуки у формі вільної основи.

Цю сполуку виготовляють згідно зі способом, що описано у етапі С прикладу 7, починаючи з отриманої на етапі В сполуки прикладу 7 та отриманої у Виготовленні 3,2 сполуки у формі вільної основи.

Цю сполуку виготовляють згідно зі способом, що описано у етапі С прикладу 1, починаючи з отриманої на етапі В прикладу 1 сполуки та отриманої у Виготовленні 3,8 сполуки у формі вільної основи.

Приклад 8:  $^1\text{H}$  ЯМР:  $\delta$  (чнм): 0,7-2,2: m: 27H; 2,3-4,6: m: 14H; 6,4-7,7: m: 8H; 10,1: s: 1H.

Приклад 9:  $^1\text{H}$  ЯМР:  $\delta$  (чнм): 0. 6-2,35: m: 22H; 2,4-4,6: m: 14H; 6,4-8,2: m: 8H. 20

Приклад 10:  $^1\text{H}$  ЯМР:  $\delta$  (чнм): 0,7-2,25: m: 21H; 2,3-4,4: m: 12H; 6,7-7,8: m: 8H; 10,1: s: 1H.

Приклад 11:  $^1\text{H}$  ЯМР:  $\delta$  (чнм): 0,6-2,2: m: 12H; 2,3-4,4: m: 16H; 6,8-8,0: m: 8H. 25

Приклад 12:  $^1\text{H}$  ЯМР:  $\delta$  (чнм): 0,8-2,3: m: 12H; 2,35-4,4: m: 22H; 7,0-7,9: m: 6H; 10,6: s: 1H.

Приклад 13:  $^1\text{H}$  ЯМР:  $\delta$  (чнм): 0,9-2,3: m: 16H; 2,35-4,5: m: 16H; 7,0-7,9: m: 8H.

Приклад 14:  $^1\text{H}$  ЯМР:  $\delta$  (чнм): 0,9-2,3: m: 21H; 2,4-4,3: m: 12H; 6,8-8,1: m: 8H; 10,0: s: 1H.

Приклад 15:  $^1\text{H}$  ЯМР:  $\delta$  (чнм): 1,0-2,4: m: 16H; 2,5-4,5: m: 16H; 6,9-8,1: m: 8H; 11,0: bs 1H.

Приклад 16:  $^1\text{H}$  ЯМР:  $\delta$  (чнм): 0,4-2,3: m: 20H; 2,4-4,6: m: 13H; 6,5-7,7: m: 8H; 9,6: s: 1H.

Приклад 17:  $^1\text{H}$  ЯМР:  $\delta$  (чнм): 0,4-2,2: m: 14H; 2,3-4,4: m: 13H; 6,5-7,8: m: 8H; 9,9: s: 1H.

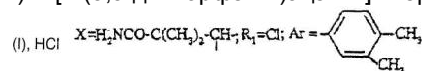
Приклад 18:  $^1\text{H}$  ЯМР:  $\delta$  (чнм): 0,4-2,2: m: 14H; 2,3-4,4: m: 13H; 6,6-7,8: m: 8H; 9,9: s: 1H.

Приклад 19:  $^1\text{H}$  ЯМР:  $\delta$  (чнм): 0,6-2. 6: m: 22H; 2,6-4,8: m: 16H; 6,5-8,0: m: 10H.

Приклад 20:  $^1\text{H}$  ЯМР:  $\delta$  (чнм): 0,7-2,25: m: 22H; 2,3-4,6: m: 21H; 6,4-7,7: m: 6H; 10,4: s: 1H.

Приклад 21

Гідрохлорид 3-[2-[4-(1-карбамоїл-1-метилетил)-1-піперидил]етил]-3-(3,4-диметилфеніл)-1-[2-(3,5-дихлорфеніл)ацетил]піперидину.



A) 1-[2-(3,5-дихлорфеніл)ацетил]-3-(3,4-диметилфеніл)-3-[2-(2-тетрагідропіранілокси)етил]піперидин.

Суміш 3г отриманої у Виготовленні 1,2 сполуки, 1,3г отриманої у Виготовленні 2,1 сполуки, 3,2мл триетиламіну та 4,8г BOP у 100мл дихлорметану перемішують протягом 2 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, залишок переносять у 1Н розчин HCl та екстрагують етилацетатом, органічну фазу промивають водою, 1Н розчином NaOH, насиченим розчином NaCl та сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , а розчинник випарюють у вакуумі. Отримують 4,5г очікуваного продукту.

B) 1-[2-(3,5-дихлорфеніл)ацетил]-3-(3,4-диметилфеніл)-3-(2-гідроксіетил)піперидин. Суміш 4,5г отриманої на попередньому етапі сполуки та 2мл концентрованого

розчину HCl у 10мл MeOH перемішують протягом 2 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, залишок переносять у MeOH та розчинник випарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи дихлорметаном, а потім сумішшю дихлорметан/MeOH з градієнтом від (99/1; за об'ємом), до (95/5; за об'ємом). Отримують 3г очікуваного продукту.

C) 1-[2-(3,5-дихлорфеніл)ацетил]-3-(формілметил)-3-(3,4-диметилфеніл)піперидин.

10мл дихлорметану охолоджують до  $-78^\circ\text{C}$ , додають, в атмосфері азоту 0,5г отриманої на попередньому етапі сполуки та 0,18мл диметилсульфоксиду, а потім 0,13мл оксалілхлориду і суміш залишають перемішуватися при  $-78^\circ\text{C}$  протягом 30 хвилин. Далі додають 0,75мл триетиламіну та суміш залишають перемішуватися, даючи їй нагрітися до кімнатної температури. До реакційної суміші додають 1Н розчин HCl, утворену суміш екстрагують дихлорметаном, органічну фазу промивають водою, 10% розчином  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  Та сушать над

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, а розчинник випарюють у вакуумі. Отримують 0,5г очікуваного продукту.

Д) Гідрохлорид 3-[2-[4-(1-карбамоїл-1-метилетил)-1-піперидил]-етил]-3-(3,4-диметилфеніл)-1-[2-(3,5-дихлорфеніл)-ацетил]піперидину.

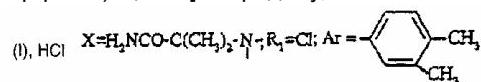
Суміш 0,5г отриманої на попередньому етапі сполуки, 0,35г отриманої у Виготовленні 3,1 сполуки (вільна основа), 0,1мл оцтової кислоти та 0,15г ціаноборогідриду натрію у 30мл MeOH залишають перемішуватися протягом ночі при кімнатній температурі. До реакційної суміші додають 10% розчин Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, утворену суміш залишають перемішуватися протягом 15 хвилин та екстрагують етилацетатом, органічну фазу промивають водою, насиченим розчином NaCl та сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, а розчинник випарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі, елюючи дихлорметаном, а потім сумішшю дихлорметан/MeOH з градієнтом (99/1; за об'ємом) до (95/5; за об'ємом). Отриманий продукт розчиняють у дихлорметані та

підкислюють до pH=1 додаванням гідрохлоридного ефіру, а утворений осад сушать при перемішуванні. Отримують 0,35г очікуваного продукту.

<sup>1</sup>H ЯМР: δ (чнм): 0,8-2,3: m: 22H; 2,3-4,0: m: 13H; 6,5-7,6: m: 8H; 9,5: s: 1H.

Приклад 22

Дигідрохлорид 3-[2-[4-(1-карбамоїл-1-метилетил)-1-піперазиніл]етил]-3-(3,4-диметилфеніл)-1-[2-(3,5-дихлорфеніл)ацетил]піперидину, 1 H<sub>2</sub>O.



Цю сполуку виготовляють згідно зі способом, що описано у етапі D прикладу 21, починаючи з отриманої на етапі C прикладу 21 сполуки та отриманої у Виготовленні 3,2 сполуки (вільна основа).

<sup>1</sup>H ЯМР: 5(чнм): 1,4; 1s: 6H; 2,2: 2s: 6H; 1,3-4,0: m: 26H; 7,0-8,0: m: 6H.