



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 71547

(13) C2

(51) 7 C07D213/82, 401/12,  
413/12, A61P25/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ 4-ФЕНІЛПІРИДИНУ, СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ДЕЯКИХ З НИХ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ, ІНДУКОВАНИХ НЕЙРОКІНІНОМ 1

1

2

(21) 2000021039

(22) 22.02.2000

(24) 15.12.2004

(31) 99103504.9

(32) 24.02.1999

(33) EP

(31) 99123689.4

(32) 29.11.1999

(33) EP

(46) 15.12.2004, Бюл. № 12, 2004 р.

(72) Бьос Міхаель, АТ, Бранка Квіріко, СН, Галлей Гвідо, ДЕ, Гудел Террі, СН, Хоффманн Торстен, СН, Хункелер Вальтер, СН, Шнідер Патрік, СН, Стадлер Хайнц, СН

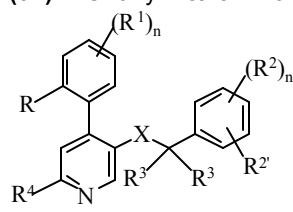
(73) Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ, СН

(56) US, 5554633, А, 10.09.1996

US, 5387595, А, 07.02.1995

EP, 0359547, А, 21.03.1990

(57) 1. Сполуки загальної формули



де R - водень, нижчий алкіл, нижча алкоксигрупа, галоген або трифторметил;

R<sup>1</sup> - водень або галоген, або

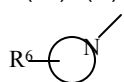
R і R<sup>1</sup> разом можуть означати групу -CH=CH-CH=CH-;

R<sup>2</sup> і R<sup>2'</sup> незалежно один від одного означають водень, галоген, трифторметил, нижчу алкокси- або ціаногрупу; або

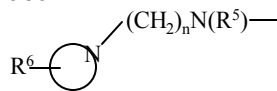
R<sup>2</sup> і R<sup>2'</sup> разом можуть означати групу -CH=CH-CH=CH-, можливо, заміщену одним або двома замісниками, вибраними з нижчого алкілу або нижчої алкоксигрупи;

кожен R<sup>3</sup> - водень, нижчий алкіл або разом утворюють циклоалкільну групу;

R<sup>4</sup> - водень, -N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>5</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, -N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>2</sub>- нижчий алкіл, -N(R<sup>5</sup>)S(O)<sub>2</sub>-феніл, -N=CH-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>5</sup>)C(O)R<sup>5</sup> або циклічний третинний амін -



або



R<sup>5</sup> незалежно один від одного означає водень, C<sub>3</sub>-6-циклоалкіл, бензил або нижчий алкіл;

R<sup>6</sup> - водень, гідроксигрупа, нижчий алкіл, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COO-нижчий алкіл, -N(R<sup>5</sup>)CO-нижчий алкіл, гідрокси-нижчий алкіл, ціаногрупа, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, -CHO або 5- або 6-членна гетероциклічна група, можливо, зв'язана через алкіленову групу,

X - -C(O)N(R<sup>5</sup>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(R<sup>5</sup>)-, -N(R<sup>5</sup>)C(O)- або -N(R<sup>5</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>;

n = 0-4; i

m = 1 або 2,

а також їх фармацевтично прийнятні солі з кислотами,

які мають антагоністичну активність до нейрокініну 1.

2. Сполука за п. 1, в якій X означає -C(O)N(R<sup>5</sup>)-, а R<sup>5</sup> - метил, етил або циклопропіл.

3. Сполука за п. 1, яка являє собою

N-(3,5-бістрифторметилбензил)-N-метил-4-о-толільнікотинамід,

N-(3,5-бістрифторметилбензил)-N-метил-4-(2-хлорфеніл)нікотинамід,

N-(3,5-бістрифторметилбензил)-N-метил-4-(2-трифторметилфеніл)нікотинамід,

N-(3,5-бістрифторметилбензил)-N-метил-4-(2-фторфеніл)нікотинамід,

N-(3,5-бістрифторметилбензил)-N-метил-4-(2-метоксифеніл)нікотинамід,

N-(3,5-бістрифторметилбензил)-N-метил-4-фенільнікотинамід,

N-(3,5-бістрифторметилбензил)-N-етил-4-о-толільнікотинамід,

N-(3,5-бістрифторметилбензил)-N-циклопропіл-4-о-толільнікотинамід,

N-[1-(3,5-бістрифторметилфеніл)етил]-N-метил-4-о-толільнікотинамід,

N-(3,5-дифторбензил)-N-метил-4-о-толільнікотинамід,

N-(3,5-дихлорбензил)-N-метил-4-о-толільнікотинамід,

C2  
(13)

71547  
(11)

UA  
(19)

N-(3,5-біс(трифторметил)бензил)-N-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-4-о-толілнікотинамід,  
2'-метил-5-(4-метилпіперазин-1-іл)біфеніл-2-карбонової кислоти(3,5-біс(трифторметил)бензил)метиламід,  
N-(3,5-біс(трифторметил)бензил)-N-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-4-нафтален-1-ілнікотинамід,  
(4-{5-[(3,5-біс(трифторметил)бензил)метилкарбамоїл]-4-о-толілпіридин-2-іл}-піперазин-1-іл)оцтової кислоти етиловий ефір,  
5'-[(3,5-біс(трифторметил)бензил)метилкарбамоїл]-4'-о-толіл-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-4-карбонової кислоти етиловий ефір,  
N-(3,5-біс(трифторметил)бензил)-N-метил-6-(4-пропілпіперазин-1-іл)-4-о-толілнікотинамід,  
(RS)-6-[3-(ацетилметиламіно)піролідин-1-іл]-N-(3,5-біс(трифторметил)бензил)-N-метил-4-о-толілнікотинамід,  
N-(3,5-біс(трифторметил)бензил)-N-метил-6-[метил(2-морфолін-4-ілетил)аміно]-4-о-толілнікотинамід,  
N-(3,5-біс(трифторметил)бензил)-N-метил-6-морфолін-4-іл-4-о-толілнікотинамід,  
N-(3,5-біс(трифторметил)бензил)-N-метил-6-тіоморфолін-4-іл-4-о-толілнікотинамід,  
N-(3,5-біс(трифторметил)бензил)-N-метил-6-(1-оксо-1λ<sup>4</sup>-тіоморфолін-4-іл)-4-о-толілнікотинамід,

N-(3,5-біс(трифторметил)бензил)-6-(1,1-діоксо-1λ<sup>6</sup>-тіоморфолін-4-іл)-N-метил-4-о-толілнікотинамід,  
N-(3,5-біс(трифторметил)бензил)-N-метил-6-піперазин-1-іл-4-о-толілнікотинамід,  
N-(3,5-біс(трифторметил)бензил)-6-[4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл]-N-метил-4-о-толілнікотинамід,  
N-(3,5-біс(трифторметил)бензил)-6-(4-ціанометилпіперазин-1-іл)-N-метил-4-о-толілнікотинамід,  
N-(3,5-біс(трифторметил)бензил)-6-[4-(2-гідроксіетоксі)етил]піперазин-1-іл]-N-метил-4-о-толілнікотинамід,  
N-(3,5-біс(трифторметил)бензил)-N-метил-6-(4-[1,2,4]-оксадіазол-3-ілметилпіперазин-1-іл)-4-о-толілнікотинамід,  
N-(3,5-біс(трифторметил)бензил)-N-метил-6-[4-(5-оксо-4,5-дигідро-1H-[1,2,4]-триазол-3-ілметил)піперазин-1-іл]-4-о-толілнікотинамід,  
N-(3,5-біс(трифторметил)бензил)-6-(4-формілпіперазин-1-іл)-N-метил-4-о-толілнікотинамід, і

N-метил-N-(2-метилнафтален-1-ілметил)-6-морфолін-4-іл-4-о-толілнікотинамід.

4. Сполука за п. 1, в якій X означає  $-N(R^5)C(O)-$ , а  $R^5$  - водень або метил.

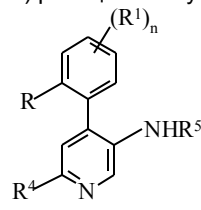
5. Сполука за п. 4, яка являє собою

2-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-N-метил-N-[6-(4-метилпіперазин-1-іл)-4-о-толілпіридин-3-іл]ізобутирамід,  
2-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-N-[4-(2-хлорфеніл)-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-піридин-3-іл]-N-метилізобутирамід,  
2-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-N-[4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]-N-метилізобутирамід,

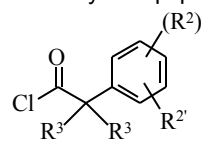
2-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-N-[4-(2-хлорфеніл)піридин-3-іл]-N-метилізобутирамід,  
2-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-N-метил-N-(4-о-толілпіридин-3-іл)ізобутирамід,  
2-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-N-(4-о-толілпіридин-3-іл)ізобутирамід,  
2-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-N-метил-N-(4-о-толілпіридин-3-іл)ацетамід,  
2-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-N-метил-N-(4-о-толілпіридин-3-іл)пропіонамід,  
2-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-N-метил-N-(6-морфолін-4-іл-4-о-толілпіридин-3-іл)ізобутирамід,  
2-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-N-[4-(2-хлорфеніл)-6-морфолін-4-ілпіридин-3-іл]-N-метилізобутирамід,  
2-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-N-метил-N-{6-[метил(2-морфолін-4-ілетил)аміно]-4-о-толілпіридин-3-іл}-ізобутирамід,  
2-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-N-метил-N-[6-(4-піримідин-2-ілпіперазин-1-іл)-4-о-толілпіридин-3-іл]ізобутирамід,  
2-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-N-(6-морфолін-4-іл-4-о-толілпіридин-3-іл)-ізобутирамід,  
2-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-N-[4-(2-хлорфеніл)-6-диметиламінопіридин-3-іл]ізобутирамід,  
2-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-N-метил-N-(6-піперазин-1-іл-4-о-толілпіридин-3-іл)ізобутирамід,  
2-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-N-(4-гідрокси-4'-о-толіл-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']біпіридиніл-5'-іл)-N-метилізобутирамід,  
2-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-N-[6-[(2-гідроксіетил)метиламіно]-4-о-толілпіридин-3-іл]-N-метилізобутирамід,  
(R)-2-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-N-[6-(3-гідроксіпіролідин-1-іл)-4-о-толілпіридин-3-іл]-N-метилізобутирамід,  
2-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-N-метил-N-(6-морфолін-4-іл-4-о-толілпіридин-3-іл)ацетамід і  
[2-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-2-метилпропіл]-[4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]метиламін.

6. Спосіб одержання сполуки формули I-1, що включає

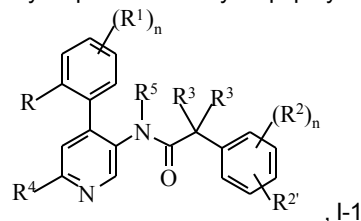
а) реакцію сполуки формули



із сполукою формули



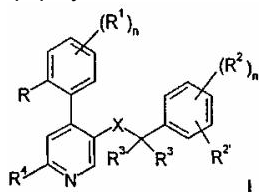
з утворенням сполуки формули



де  $R^1$ - $R^5$ ,  $R$  і  $n$  мають значення, приведені в п. 1, та якщо бажано, перетворення одержаної сполуки в фармацевтично прийнятну сіль з кислотою.

7. Фармацевтична композиція, яка містить активний інгредієнт і фармацевтично прийнятний наповнювач або носій, яка **відрізняється** тим, що як активний інгредієнт вона містить сполуку формули I за п. 1 або її фармацевтично прийнятну сіль у фармацевтично ефективній кількості.

Даний винахід відноситься до сполук загальної формули



де

$R$  - водень, нижчий алкіл, нижча алкоксигрупа, галоген або трифторметил;

$R^1$  - водень або галоген, або

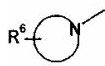
$R$  і  $R^1$  разом можуть являти собою групу -  $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ ;

$R^2$  і  $R^3$  незалежно один від одного являють собою водень, галоген, трифторметил, нижчу алкокси- або цианогрупу; або

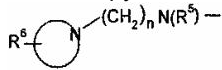
$R^2$  і  $R^3$  разом можуть являти собою групу -  $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ , можливо, заміщену одним або двома замісниками, вибраними з нижчого алкіла або нижчої алкоксигрупи;

$R^4$  - водень, нижчий алкіл або утворить циклоалکیلну групу;

$R^5$  - водень,  $-\text{N}(\text{R}^5)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O})_2$ -нижчий алкіл,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O})_2$ -феніл,  $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}(\text{R}^5)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^5$  або циклічний третинний амін групи



або групи



$R^5$  незалежно один від одного являють собою водень,  $\text{C}_{3-6}$ -циклоалкіл, бензил або нижчий алкіл;

$R^6$  - водень, гідроксигрупа, нижчий алкіл,  $-(\text{CH}_2)_n\text{COO}$ -нижчий алкіл,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{CO}$ -нижчий алкіл, гідрокси-нижчий алкіл, цианогрупа,  $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ ,  $-\text{CHO}$  або 5- або 6-ланцюгова гетероциклічна група, можливо, зв'язана через алкіленову групу,

$X$  -  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^5)-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})-$  або  $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{CH}_2)_m-$ ;

$n = 0-4$  і

$m = 1$  або  $2$ ,

а також до їх фармацевтично прийнятних солей з кислотами.

Сполуку формули I і їх солі відрізняються цінними терапевтичними властивостями. Несподівано було виявлено, що сполуки по даному винаходу є антагоністами рецептора нейрокініна-1 (NK-1,

8. Фармацевтична композиція за п. 6, яка **відрізняється** тим, що вона призначена для лікування захворювань, що індуковані нейрокініном 1.

9. Спосіб лікування захворювань, індукованих нейрокініном 1, шляхом введення лікарських засобів, що мають антагонізм до нейрокініну 1, який **відрізняється** тим, що як лікарський засіб вводять сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль в терапевтично ефективній кількості.

речовина P). Речовина P являє собою природний ундекапептид, належний до сімейства пептидів тахікініна, званих так завдяки їх швидкій контрактильній дії на екстравакулярну тканину гладких м'язів. Рецептор до речовини P є членом надсімейства G-протеїн-опосередованих рецепторів.

Нейропептидний рецептор до речовини P (NK-1) широко поширений за всією нервовою системою ссавців (особливо в нервових вузлах головного і спинного мозку), кровоносній системі і в периферичних тканинах (особливо в дванадцятипалій і тонкій кишках) і бере участь в регуляції ряду різноманітних біологічних процесів.

Центральна і периферична дії тахікінінової речовини P у ссавців прийнято зв'язувати з численними запальними станами, включаючи мігрень, ревматоїдний артрит, астму і запалення внутрішніх органів, а також виклик блювотного рефлексу і модуляцію розладів центральної нервової системи (ЦНС), таких як хвороба Паркінсона (Neurosci. Res., 1996, 7, 187-214), тривожний стан (Can. J. Phys., 1997, 75, 612-621) і депресія (Science, 1998, 281, 1640-1645).

У "Tachykinin Receptor and Tachykinin Receptor Antagonists", J. Auton. Pharmacol, 13, 23-93, 1993 розглянуті дані про ефективність антагоністів рецептора тахікініна при болях, головному болю, особливо мігрені, хворобі Альцгеймера, множинному склерозу, ослабленні виведення морфіна, кардіоваскулярних змінах, набряках, таких як набряк, викликаний термічним опіком, хронічних запальних захворюваннях, таких як ревматоїдний артрит, астма/підвищена бронхіальна реактивність і інші респіраторні захворювання, включаючи алергічний риніт, запальні захворювання кишечника, включаючи виразковий коліт і хворобу Крона, очні пошкодження і очні запальні захворювання.

Крім того, розробляються антагоністи рецептора нейрокініна-1 для лікування ряду фізіологічних розладів, пов'язаних з лишком або дисбалансом тахікініна, зокрема, речовини P. Приклади станів, в яких бере участь речовина P, включають розлади центральної нервової системи, такі як тривожний стан, депресія і психоз (WO 95/16679 WO 95/18124 і WO 95/23798).

Антагоністи рецептора нейрокініна-1 також корисні для лікування порушень рухової активності і для лікування індукованої блювоти.

У доповнення до цього, в The New England Journal of Medicine, Vol. 340, No. 3 190-195, 1999 описане зниження цисплатин-індукованої блювоти за допомогою селективного антагоніста рецептора

нейрокиніна-1.

Крім того, в US 5,972,938 описаний спосіб лікування психоімуннологічного або психосоматичного розладу шляхом застосування антагоніста рецептора тахікініна, такого як антагоніст рецептора NK-1.

Об'єктами даного винаходу є сполуки формули I і їх фармацевтично прийнятні солі, отримання вищезазначених сполук, лікарські препарати, що містять їх, і їх виробництво, а також використання вищезазначених сполук в регулюванні або профілактиці хвороб, особливо хвороб і розладів вищепописаного типу, або у виробництві відповідних лікарських препаратів.

Найбільш переважними свідченнями по даному винаходу є такі, які включають розлади центральної нервової системи, наприклад, лікування або профілактика деяких депресивних розладів або блювоти шляхом застосування антагоністів рецептора NK-1. Найбільш серйозним депресивним випадком вважається щонайменше двотижневий період, під час якого більшу частину дня і майже кожний день спостерігається пригнічений настрій або втрата задоволення або інтересу до всього, або майже всіх видів активності.

Наступні визначення загальних термінів, що використовуються в даному описі, застосовні незалежно від того, чи вживаються ці терміни окремо або в поєднанні один з одним. Термін "нижчий алкіл" тут означає алкільну групу з прямим або розгалуженим ланцюгом, який містить 1-7 атомів вуглецю, наприклад, метил, етил, пропіл, ізопропіл, n-бутил, i-бутил, t-бутил і т.п.

Переважними нижчими алкільними групами є групи з 1-4 атомами вуглецю.

Термін "нижча алкоксигрупа" означає групу, в якій алкільні залишки відповідають визначеним вище і зв'язані через атом кисню.

Термін "галоген" означає хлор, йод, фтор і бром.

Термін "циклоалкіл" означає насичену карбоциклічну групу, вмісну 3-6 атомів вуглецю.

Термін "циклічний третинний амін" означає, наприклад, пірол-1-іл, імідазол-1-іл, піперидин-1-іл, піперазин-1-іл, морфолін-4-іл, тіоморфолін-4-іл, 1-оксо-тіоморфолін-4-іл або 1,1-диоксо-тіоморфолін-4-іл.

Термін "5- або 6-ланцюгова гетероциклічна група" означає, наприклад, піридиніл, піримідиніл, оксадіазоліл, триазоліл, тетразоліл, тiazоліл, тієніл, фурил, піраніл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, ізотіазоліл, піперазиніл або піпериділ.

Термін "фармацевтично прийнятні солі з кислотами" включає солі з неорганічними і органічними кислотами, такими як соляна кислота, азотна кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота, лимонна кислота, мурашина кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, оцтова кислота, сукцинова кислота, винна кислота, метансульфонова кислота, p-толуолсульфонова кислота і т.п.

Особливо переважними є сполуки, в яких X являється собою -C(O)N(R<sup>5</sup>)-, де R<sup>5</sup> - метил, етил або циклопропіл, наприклад, наступні сполуки:

N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-метил-4-отоліл-нікотинамід,

N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-метил-4-

(2-хлор-феніл)-нікотинамід,

N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-метил-4-

(2-трифторметил-феніл)-нікотинамід,

N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-метил-4-

(2-фтор-феніл)-нікотинамід,

N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-метил-4-

(2-метокси-феніл)-нікотинамід,

N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-метил-4-

феніл-нікотинамід,

N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-етил-4-отоліл-нікотинамід,

N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-

циклопропіл-4-отоліл-нікотинамід,

N-[1-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-етил]-N-метил-4-отоліл-нікотинамід,

N-(3,5-ди-фторбензил)-N-метил-4-отоліл-нікотинамід,

N-(3,5-ди-хлорбензил)-N-метил-4-отоліл-нікотинамід,

N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-метил-6-

(4-метил-піперазин-1-іл)-4-отоліл-нікотинамід,

2'-метил-5-(4-метил-піперазин-1-іл)-бифеніл-2-карбонової кислоти (3,5-біс-трифторметил-бензил)-метил-амід,

N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-метил-6-(4-метил-піперазин-1-іл)-4-нафтален-1-іл-нікотинамід,

(4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-метил-карбамоїл]-4-отоліл-піридин-2-іл}-піперазин-1-іл)-оцтової кислоти етиловий ефір,

5'-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-метил-карбамоїл]-4'-отоліл-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']бипіридиніл-4-карбонової кислоти етиловий ефір,

N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-метил-6-(4-пропіл-піперазин-1-іл)-4-отоліл-нікотинамід,

(RS)-6-[3-(ацетил-метил-аміно)-піролідін-1-іл]-N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-метил-4-отоліл-нікотинамід,

N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-метил-6-[метил-(2-морфолін-4-іл-етил)-аміно]-4-отоліл-нікотинамід,

N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-метил-6-морфолін-4-іл-4-отоліл-нікотинамід,

N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-метил-6-тіоморфолін-4-іл-4-отоліл-нікотинамід,

N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-метил-6-(1-оксо-1λ<sup>4</sup>-тіоморфолін-4-іл)-4-отоліл-нікотинамід,

N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-6-(1,1-диоксо-1λ<sup>6</sup>-тіоморфолін-4-іл)-N-метил-4-отоліл-нікотинамід,

N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-метил-6-піперазин-1-іл-4-отоліл-нікотинамід,

N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-6-[4-(2-гідрокси-етил)-піперазин-1-іл]-N-метил-4-отоліл-нікотинамід,

N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-6-(4-ціанометил-піперазин-1-іл)-N-метил-4-отоліл-нікотинамід,

N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-6-{4-[2-(2-гідрокси-етокси)-етил]-піперазин-1-іл]-N-метил-4-отоліл-нікотинамід,

N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-метил-6-(4-[1,2,4]-оксадіазол-3-ілметил-піперазин-1-іл)-4-отоліл-нікотинамід,

N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-метил-6-[4-(5-оксо-4,5-дигідро-1H-[1,2,4]-триазол-3-ілметил)-піперазин-1-іл]-4-о-толіл-нікотинамід,

N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-6-(4-форміл-піперазин-1-іл)-N-метил-4-о-толіл-нікотинамід, і

N-метил-N-(2-метил-нафтален-1-ілметил)-6-морфолін-4-іл-4-о-толіл-нікотинамід.

Іншими переважними сполуками є такі, в яких Х являє собою -N(R<sup>5</sup>)-CO-, де R<sup>5</sup> - водень або метил.

Приклади таких сполук:

2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-метил-[6-(4-метил-піперазин-1-іл)-4-о-толіл-піридин-3-іл]-ізобутирамід,

2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-[4-(2-хлор-феніл)-6-(4-метил-піперазин-1-іл)-піридин-3-іл]-N-метил-ізобутирамід,

2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-[4-(4-фтор-2-метил-феніл)-6-(4-метил-піперазин-1-іл)-піридин-3-іл]-N-метил-ізобутирамід,

2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-[4-(2-хлор-феніл)-піридин-3-іл]-N-метил-ізобутирамід,

2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-метил-N-(4-о-толіл-піридин-3-іл)-ізобутирамід,

2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-(4-о-толіл-піридин-3-іл)-ізобутирамід,

2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-метил-N-(4-о-толіл-піридин-3-іл)-ацетамід,

2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-метил-N-(4-о-толіл-піридин-3-іл)-пропіонамід,

2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-метил-N-(6-морфолін-4-іл-4-о-толіл-піридин-3-іл)-ізобутирамід,

2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-[4-(2-хлор-феніл)-6-морфолін-4-іл-піридин-3-іл]-N-метил-ізобутирамід,

2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-метил-N-[6-[метил-(2-морфолін-4-іл-етил)-аміно]-4-о-толіл-піридин-3-іл]-ізобутирамід,

2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-метил-N-[6-(4-піримідин-2-іл-піперазин-1-іл)-4-о-толіл-піридин-3-іл]-ізобутирамід,

2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-(6-морфолін-4-іл-4-о-толіл-піридин-3-іл)-ізобутирамід,

2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-[4-(2-хлор-феніл)-6-диметиламіно-піридин-3-іл]-ізобутирамід,

2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-метил-N-(6-піперазин-1-іл-4-о-толіл-піридин-3-іл)-ізобутирамід,

2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-(4-гідрокси-4'-о-толіл-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']бипіридиніл-5'-іл)-N-метил-ізобутирамід,

2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-[6-[(2-гідрокси-етил)-метил-аміно]-4-о-толіл-піридин-3-іл]-N-метил-ізобутирамід,

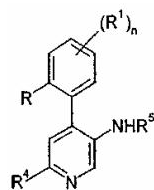
(R)-2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-[6-(3-гідрокси-піролідин-1-іл)-4-о-толіл-піридин-3-іл]-N-метил-ізобутирамід,

2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-метил-N-(6-морфолін-4-іл-4-о-толіл-піридин-3-іл)-ацетамід і

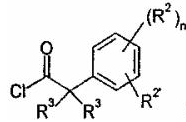
[2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-2-метил-пропіл]-[4-(4-фтор-2-метил-феніл)-6-(4-метил-піперазин-1-іл)-піридин-3-іл]-метил-амін.

Дані сполуки формули I і їх фармацевтично прийнятні солі можуть бути отримані способами, відомими в даній області, наприклад, способами, описаними нижче, які включають:

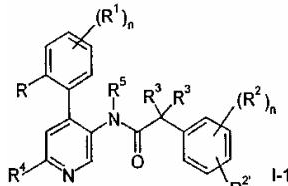
а) реакцію сполуки формули



із сполукою формули



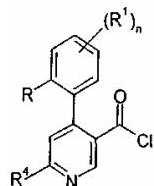
з утворенням сполуки формули



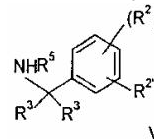
де R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup>, R і n мають значення, приведені вище,

або

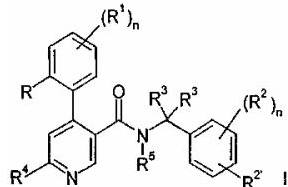
b) реакцію сполуки формули



із сполукою формули

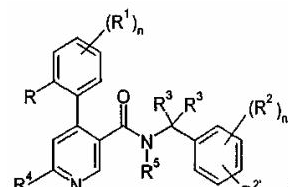


з утворенням сполуки формули

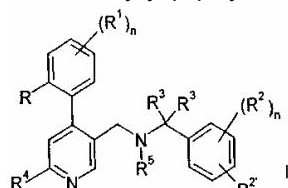


де R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup>, R і n мають значення, приведені вище, або

c) відновлення сполуки формули



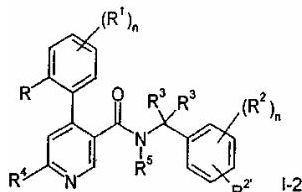
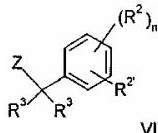
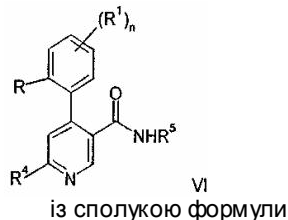
в сполуку формули



де визначення замісників приведені вище,

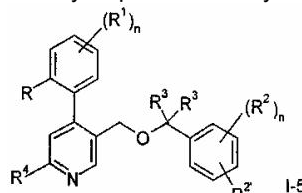
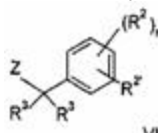
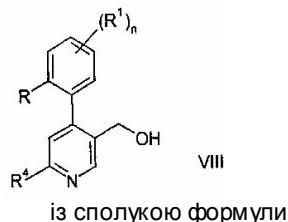
або

d) реакцію сполуки формули



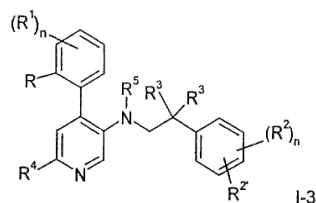
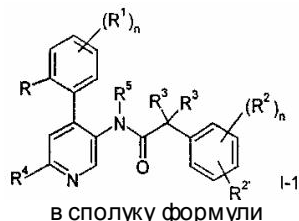
чення інших замісників приведені вище, або

е) реакцію сполуки формули



чення інших замісників приведені вище, або

f) відновлення сполуки формули



де визначення замісників приведені вище, або

h) модифікацію одного або більше замісників R<sup>1</sup>-R<sup>6</sup> або R в межах визначення, приведені вище, і,

якщо бажано, перетворення отриманої сполуки в фармацевтично прийнятну сіль з кислотою.

Відповідно до варіанту а) DEPEA (N-етилдіізопропіламін) додають до суміші сполуку формули II, наприклад, метил-[6-(4-метилпшеразин-1-іл)-4-о-толіл-піридин-3-іл]-аміна, і сполуку формули III, наприклад, 2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-2-метилпропіонілхлорида в дихлорметані, і перемішують суміш при температурах від 35 до 40°C. Бажану сполуку формули 1-1 ізолюють після очищення з хорошим виходом.

Варіант b) характеризується реакцією сполуки формули IV із сполукою формули V з утворенням сполуки формули 1-2. Реакція проводиться по звичайній методиці, наприклад, в розчиннику, такому як суміш толуола і триетіламіна. Суміш зрошується протягом ~1г.

Згідно з варіантом c), сполуку формули 1-2 відновлюють в сполуку формули 1-4. Ця реакція проводиться за допомогою відновного агента, такого як LiAlH<sub>4</sub> або BH<sub>3</sub>·THF, по звичайній методиці.

Варіант d) характеризується реакцією сполуки формули VI із сполукою формули VII з утворенням сполуки формули 1-2. Реакція проводиться шляхом депротонізації сполуки формули VI при допомозі KHMDS (калію гексаметилдисилазида) і подальшого додавання сполуки формули VII. Відповідний розчинник - тетрагідрофур. Реакція проводиться при кімнатній температурі.

Згідно з варіантом e), отримують сполуку формули 1-5. Ця реакція проводиться шляхом депротонізації сполуки формули VIII гідридом натрію і подальшого додавання сполуки формули VII. Реакція проводиться по звичайній методиці.

Наступний спосіб отримання сполуки формули I описаний у варіанті f). Сполуку формули 1-1 відновлюють в сполуку формули 1-3 по звичайній методиці, наприклад, при допомозі LiAlH<sub>4</sub> або BH<sub>3</sub>·THF.

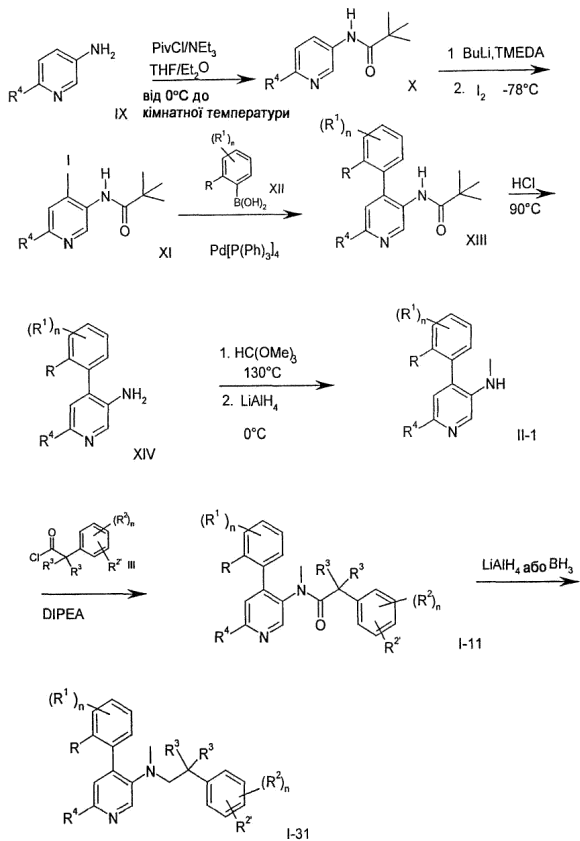
Солеоутворення здійснюється при кімнатній температурі по відомих методиках, знайомих будь-якому фахівцю в даній області. У розгляд входять не тільки солі з неорганічними кислотами, але також і солі з органічними кислотами, прикладами таких солей є гідрохлориди, гідроброміди, сульфати, нітрати, цитрати, ацетати, малеати, сукцинати, метан-сульфонати, p-толуолсульфонати і т.п.

Наступні схеми 1-8 описують реакції отримання сполук формули I більш детально. Початкові речовини формул V, IX, XII, XV, XVI, XXII, XXV, XXVIII, IXXX і XXX є відомими сполуками і можуть бути отримані способами, відомими в даній області.

У схемах використані наступні позначення:

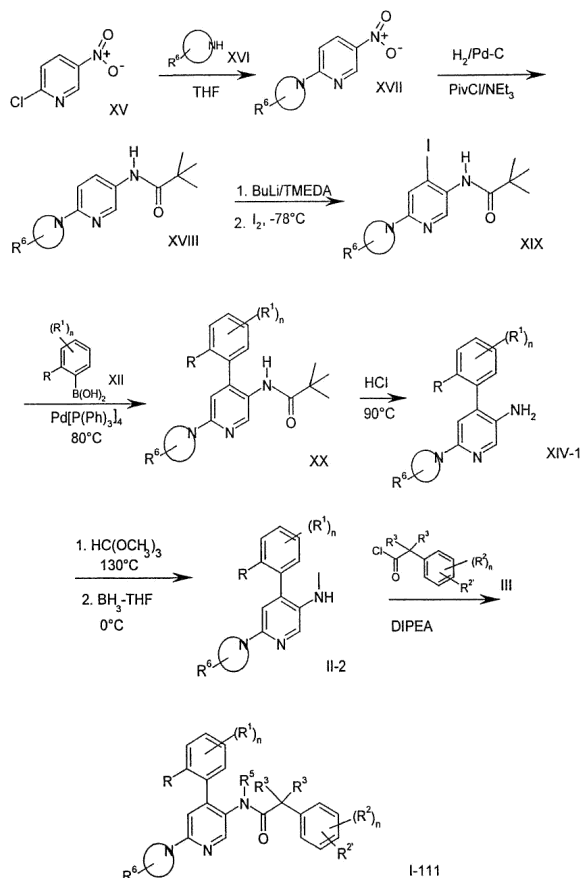
PivCl пивалоїлхлорид  
THF тетрагідрофуран  
TMEDA N,N,N',N'-тетраметилетилендіамін  
DIPEA N-етилдіізопропіламін  
KHMDS калію гексаметилдісилазид

СХЕМА 1



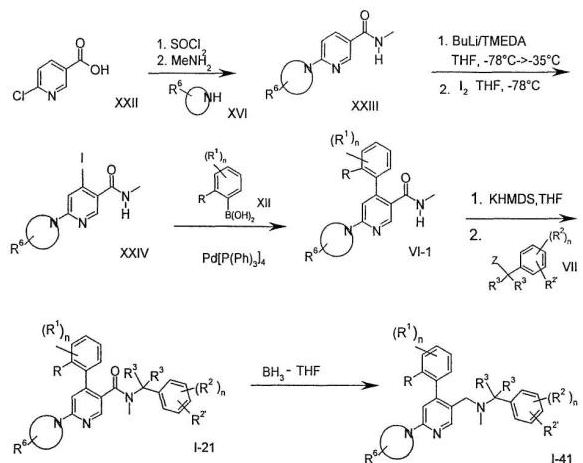
Визначення замісників приведені вище.

СХЕМА 2

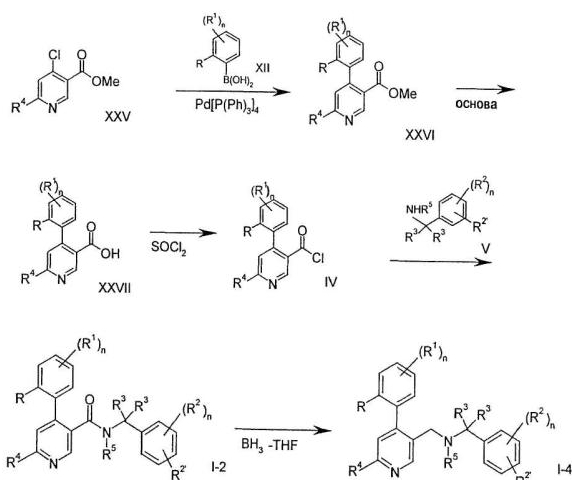


Визначення замісників приведені вище.

СХЕМА 3



Z=Cl, Br, I або OS(O)2C6H4CH3, а визначення інших замісників приведені вище.



Визначення замісників приведені вище.

СХЕМА 5

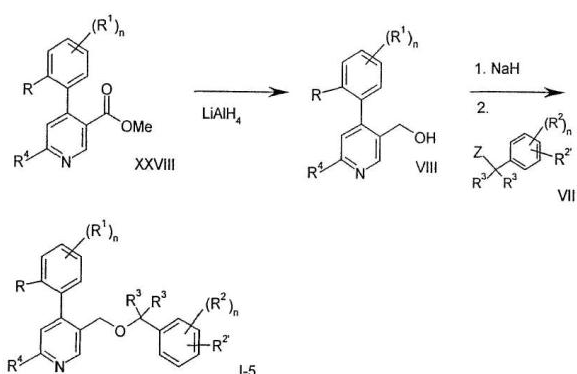
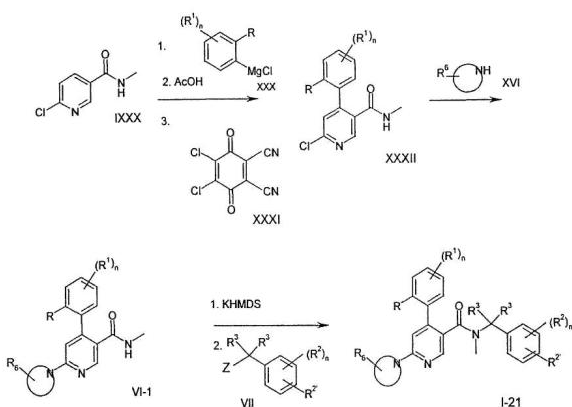
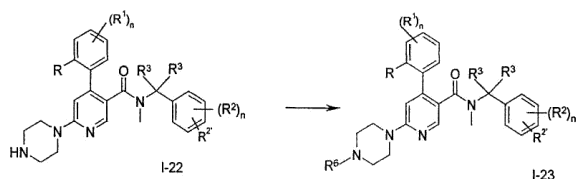
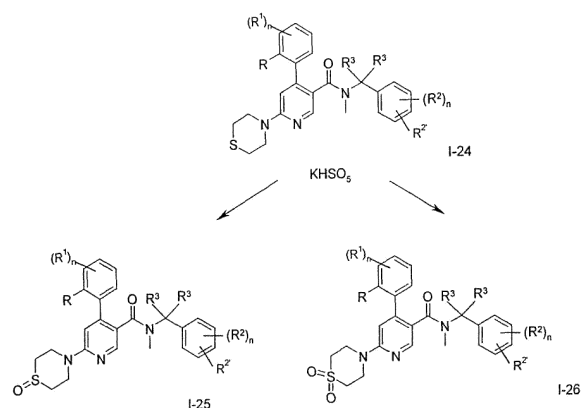
Z=Cl, Br, I або -OS(O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>, а визначення інших замісників приведені вище.

СХЕМА 6

Z=Cl, Br, I або -OS(O)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>, а визначення інших замісників приведені вище.

Визначення замісників приведені вище.

СХЕМА 8



Визначення замісників приведені вище.

Як згадувалося раніше, сполуки формули I і їх фармацевтично прийнятні солі володіють цінними фармакологічними властивостями. Виявлено, що сполуки по даному винаходу є антагоністами рецептора нейрокініна-1 (NK-1, речовина P).

Сполуки були досліджені відповідно до тестових методик, приведених нижче.

Спорідненість досліджуваних сполук до рецептору NK<sub>1</sub> оцінювали для людських рецепторів NK<sub>1</sub> в клітках CHO (фібробласти з яєчника китайського хом'яка), інфікованих людським рецептором NK<sub>1</sub> (з використанням системи експресії вірусу Semliki) і речовиною P (кінцева концентрація 0,6нМ), міченим тритієм [<sup>3</sup>H]. Проби на скріплення виконували в буфері HEPES (50мМ, рН 7,4), вмістному BSA (альбумін бичачої сироватки) (0,04%), лейпептин (8мкг/мл), MnCl<sub>4</sub> (3мМ) і фосфорамідон (2мкМ). Проби на скріплення складалися з 250мкл мембранної суспензії (1,25x10<sup>5</sup>кліток/тестову пробірку), 0,125мкл буфера з витісняючого агента і 125мкл [<sup>3</sup>H]-речовини P. Криві витиснення визначали при мінімум семи концентраціях сполуки. Тестові пробірки інкубували протягом 60 хвилин при кімнатній температурі, після чого вміст пробірок швидко фільтрували під вакуумом через фільтри GF/C (скловолоконно-вуглецеві), що заздалегідь просочилися протягом 60 хвилин PEI (поліетилениміном) (0,3%), з двома промивками по 2мл буфера HEPES (50мМ, рН 7,4). Залишкову радіоактивність фільтрів вимірювали сцинтиляційним лічильником. Всі проби виконували в трьох примірниках як мінімум в двох окремих дослідках.

Спорідненість до рецептора NK-1, приведена як рK<sub>i</sub>, знаходиться в межах 8,00-9,80 для переважних сполук. Приклади таких сполук включають:



N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-метил-4-(2-хлор-феніл)-нікотинамід	8,20
2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-метил-N-(4-о-толіл-піридин-3-іл)-ізобутирамід	8,47
2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-метил-N-[6-[метил-(2-морфолін-4-іл-етил)-аміно]-4-о-толіл-піридин-3-іл]-ізобутирамід	8,70
2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-метил-N-(6-піперазин-1-іл-4-о-толіл-піридин-3-іл)-ізобутирамід	9,0
N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-метил-6-[4-(5-оксо-4,5-дигідро-1Н-[1,2,4]-триазол-3-ілметил)-піперазин-1-іл]-4-о-толіл-нікотинамід	9,54

Сполуку формули I, а також їх фармацевтично прийнятні солі з кислотами можуть використовуватися як ліки, наприклад, в формі фармацевтичних препаратів, фармацевтичні препарати можуть застосовуватися оральним шляхом, наприклад, в формі таблеток, таблеток з оболонкою, драже, твердих і м'яких желатинових капсул, розчинів, емульсій або суспензій. Однак застосування може також здійснюватися ректальним шляхом, наприклад, в формі супозиторіїв, або парентеральним шляхом, наприклад, в формі розчинів для ін'єкцій.

Сполуку формули I їх фармацевтично прийнятні солі з кислотами можуть зазнавати відповідної обробки з фармацевтично інертними неорганічними або органічними наповнювачами для виробництва таблеток, таблеток з оболонкою, драже і твердих желатинових капсул. Як такі наповнювачі, наприклад, для таблеток, драже і твердих желатинових капсул можуть використовуватися лактоза, кукурудзяний крохмаль або його похідні, тальк, стеаринова кислота або її солі і т.д.

Відповідні наповнювачі для м'яких желатинових капсул включають, наприклад, рослинні масла, віск, жири, полутверді і рідкі поліоли і т.д.

Відповідні наповнювачі для виробництва розчинів і сиропів включають, наприклад, воду, поліоли, сахарозу, інвертний цукор, глюкозу і т.д.

Відповідні наповнювачі для виробництва розчинів для ін'єкцій включають, наприклад, воду, спирти, поліоли, гліцерин, рослинні масла і т.д.

Відповідні наповнювачі для супозиторіїв включають, наприклад, природні або стверджені масла, віск, жири, полутверді або рідкі поліоли і т.д.

Крім того, фармацевтичні препарати можуть містити консерванти, солюбілізатори, стабілізатори, що зволожують агенти, емульгатори, підсладжувачі, барвники, ароматизатори, солі для зміни осмотичного тиску, буфери, що маскують агенти або антиоксиданти. Крім того, вони можуть містити ще і інші терапевтичні цінні речовини.

Дозування можуть мінятися в широких межах і, безумовно, повинні встановлюватися відповідно до індивідуальних вимог в кожному конкретному випадку. Загалом, при оральному вживанні призначається денна доза сполуки загальної формули I приблизно від 10 до 1000мг/чол., хоч верхня межа при необхідності може перевищуватися.

Наступні приклади ілюструють даний винахід, але не обмежують його. Всі значення температури приводяться в градусах Цельсія.

#### Приклад 1

N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-метил-4-о-толіл-нікотинамід

а) метил-4-о-толіл-нікотинаат

Суміш 1,2г (6,9ммоль) метил-4-хлорнікотинаата, 20мл диметоксietана, 6,4мл 2N

розчину карбонату натрію, 0,4г (0,34ммоль) тетра-кис(трифенілфосфін)паладію (0) і 1,4г (10,3ммоль) о-толілборної кислоти нагрівали в атмосфері аргону при 80°C протягом 18 годин. Після охолодження до кімнатної температури водну фазу відділили і двічі промили етилацетатом. Об'єднані органічні шари промили 50мл сольовим розчином, висушили (сульфатом натрію), випарили і висушили під вакуумом. Необроблене масло піддали колонковій хроматографії з отриманням виходу 1,5г (97%) вказаної сполуки у вигляді масла, що кристалізується під час зберігання при 0°C.

MS (мас-спектрометрія) m/e (%): 227 (M<sup>+</sup>, 15).

б) 4-о-толіл-нікотинаова кислота

Розчин 1,13г (5,0ммоль) метил-4-о-толіл-нікотинаата в 15мл етанолу і 12мл 2N розчину гідроксида натрію нагрівали до зрошування протягом 1г. Відрегулювали рН до 5 і суміш двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари висушили (сульфатом натрію) і випарили з отриманням 1г (94%) вказаної сполуки у вигляді брудно-білих кристалів.

Т. пл. 201-202°C.

с) N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-метил-4-о-толіл-нікотинамід

Розчин 1г (4,6ммоль) 4-о-толіл-нікотинаової кислоти в 10мл дихлорметану і 2 краплини N,N-диметилформаміда перемішували з 1мл (14ммоль) тіонілхлорида протягом 2 годин при кімнатній температурі. Розчинник видалили, а залишок розчинили в 10мл толуола і 2мл триетіламіна. Після додавання 1,3г (5,1ммоль) 3,5-біс-трифторбензил-метиламіна суміш зрошували протягом години, двічі екстрагували етилацетатом і промили бікарбонатом натрію. Змішані органічні шари висушили (сульфатом натрію) і випарили. Необроблене масло піддали колонковій хроматографії і отримали вихід 1,4г (67%) вказаної сполуки у вигляді масла.

MS m/e (%): 452 (M<sup>+</sup>, 5).

Приклад 2

N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-метил-4-(2-хлор-феніл)-нікотинамід

Вказану сполуку отримали у вигляді масла, з порівнянними виходами речовин, по методиці, описаній вище для прикладу 1, з використанням о-хлорфенілборної кислоти замість о-толілборної кислоти на етапі а).

MS m/e (%): 471 (M<sup>+</sup>, 3).

Приклад 3

N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-метил-4-(2-трифторіетил-феніл)-нікотинамід

Вказану сполуку отримали у вигляді масла, з порівнянними виходами речовин, по методиці, описаній вище для прикладу 1, з використанням о-трифторметилфенілборної кислоти замість о-толілборної кислоти на етапі а).

MS m/e (%): 506 ( $M^+$ , 15).

Приклад 4

N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-метил-4-(2-фтор-феніл)-нікотинамід

Вказану сполуку отримали у вигляді масла, з порівнянними виходами речовин, по методиці, описаній вище для прикладу 1, з використанням о-фторфенілборної кислоти замість о-толілборної кислоти на етапі а).

MS m/e (%): 456 ( $M^+$ , 30).

Приклад 5

N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-метил-4-(2-метокси-феніл)-нікотинамід

Вказану сполуку отримали у вигляді масла, з порівнянними виходами речовин, по методиці, описаній вище для прикладу 1, з використанням о-метоксифенілборної кислоти замість о-толілборної кислоти на етапі а).

MS m/e (%): 469 ( $M+H^+$ , 100).

Приклад 6

N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-метил-4-феніл-нікотинамід

Вказану сполуку отримали у вигляді масла, з порівнянними виходами речовин, по методиці, описаній вище для прикладу 1, з використанням фенілборної кислоти замість о-толілборної кислоти на етапі а).

MS m/e (%): 438 ( $M^+$ , 60).

Приклад 7

N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-етил-4-о-толіл-нікотинамід

Вказану сполуку отримали у вигляді масла, з порівнянними виходами речовин, по методиці, описаній вище для прикладу 1, з використанням 3,5-біс-трифторбензил-етіламіна замість 3,5-біс-трифторбензил-метиламіна на етапі с).

MS m/e (%): 465 ( $M-H^+$ , 3).

Приклад 8

N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-циклопропіл-4-о-толіл-нікотинаміда гідрохлорид (1:0,8)

а) N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-циклопропіл-4-о-толіл-нікотинамід

Розчин 106мг (0,5ммоль) 4-о-толіл-нікотинової кислоти в 5мл дихлорметана і 2 краплини N,N-диметилформаміда перемішували з 0,1мл (1,4ммоль) тіонілхлорида протягом 1,5 годин при кімнатній температурі. Розчинник видалили, а залишок розчинили в 5мл дихлорметана і 0,3мл триетіламіна. Після додавання 155мг (0,55ммоль) (3,5-біс-трифторметил-бензил)-циклопропіл-аміна суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і двічі промили водою. Органічний шар висушили (сульфатом магнію) і випарили. Необроблене масло піддали колонковій хроматографії і отримали вихід 140мг (58%) вказаної сполуки у вигляді масла.

MS m/e (%): 479 ( $M^+$ , 100).

б) N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-циклопропіл-4-о-толіл-нікотинаміда гідрохлорид (1:0,8)

До розчину 140мг N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-циклопропіл-4-о-толіл-нікотинаміда в 1мл диетилового ефіра додали 3 краплини 3N розчину соляної кислоти в метанолі. Після перемішування протягом 15 хвилин при 0°C суміш ви-

парили до сухого стану, отримавши 100мг (41%) вказаної сполуки у вигляді білих кристалів. Т. пл. 174-178°C.

MS m/e (%): 479 ( $M^+$ , 100).

Приклад 9

N-[1-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-етил]-N-метил-4-о-толіл-нікотинамід

Вказану сполуку отримали у вигляді масла, з порівнянними виходами речовин, по методиці, описаній вище для прикладу 1, з використанням 2-(3,5-біс-трифторфеніл)-етил-метиламіна замість 3,5-біс-трифторбензил-метиламіна на етапі с).

MS m/e (%): 467 ( $M+H^+$ , 100).

Приклад 10

N-(3,5-ди-фторбензил)-N-метил-4-о-толіл-нікотинамід

Вказану сполуку отримали у вигляді твердої речовини, з порівнянними виходами речовин, по методиці, описаній вище для прикладу 1, з використанням 3,5-дифторбензил-метиламіна замість 3,5-біс-трифторбензил-метиламіна на етапі с).

MS m/e (%): 353 ( $M+H^+$ , 100).

Приклад 11

N-(3,5-ди-хлорбензил)-N-метил-4-о-толіл-нікотинамід

Вказану сполуку отримали у вигляді масла, з порівнянними виходами речовин, по методиці, описаній вище для прикладу 1, з використанням 3,5-дихлорбензил-метиламіна замість 3,5-біс-трифторбензил-метиламіна на етапі с).

MS m/e (%): 385 ( $M+H^+$ , 100), 387 ( $M+H^+$ , 70).

Приклад 12

N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-метил-6-(4-метил-піперазин-1-іл)-4-о-толіл-нікотинаміда гідрохлорид (1:2)

а) 6-хлор-Nметил-нікотинамід

До 50г (317ммоль) 2-хлорнікотинової кислоти додали 230мл (3,16ммоль) тіонілхлорида при 0°C. Після нагрівання суміші при зрошуванні протягом 2 годин надмірний тіонілхлорид видалили шляхом дистиляції. Маслянистий коричневий залишок розчинили в 250мл дихлорметана. Розчин обробляли газоподібним метиламіном при 0°C до припинення ознак екзотермічної реакції. Результуючу суспензію розбавили 1000мл дихлорметана/води. Шари розділили, і водний шар екстрагували трьома порціями по 300мл дихлорметана. Після сушки органічного шару сульфатом натрію і концентрування отримали 53,2г (98%) вказаної сполуки у вигляді яскраво-жовтої твердої речовини.

MS m/e (%): 171 ( $M+H^+$ , 15).

б) N-метил-6-(4-метил-піперазин-1-іл)-нікотинамід

Суміш 52,0г (30,5ммоль) 6-хлор-N-метил-нікотинаміда і 176мл (1,58ммоль) 1-метилпіперазина нагрівали при 100°C протягом 1,5 години в автоклаві. Після охолодження до кімнатної температури надлишок 1-метилпіперазина видалили шляхом дистиляції. Залишок розділили в 1000мл дихлорметана/1N водного розчину гідроксиду натрію. Шари відділили, і водний шар екстрагували трьома порціями по 500мл дихлорметана. Після концентрування і короткої колонкової хроматографії отримали 72,3г (97%) вказаної сполуки у вигляді світло-коричневої твердої речовини.

MS m/e (%): 235 ( $M+H^+$ , 100).

с) 4-йод-N-метил-6-(4-метил-піперазин-1-іл)-нікотинамід

До розчину 936мг (3,99ммоль) N-метил-6-(4-метил-піперазин-1-іл)-нікотинаміда і 2,46мл (16,4ммоль) N,N,N',N'-тетраметилетилендіаміна в 20мл безводного тетрагідрофурана по краплинах додали 10мл (16ммоль) 1,6М розчину n-бутиллітія в гексані при -78°C. Через 0,5г. суміш нагріли до -35°C. Перемішування продовжували протягом 3г. при цій температурі. Після охолодження до -78°C додали розчин 1,52г (6,00ммоль) йоду в 2,5мл тетрагідрофурана. Реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш погасили 30мл 20%-го родного розчину гідросульфата натрію при 0°C. Після екстракції трьома порціями по 30мл етилацетата, сушки сульфатом натрію і концентрування отримали 1,2г коричневого масла. Колонкова хроматографія дала вихід 618мг (43%) вказаної сполуки.

MS m/e (%): 360 ( $M^+$ , 15).

d) N-метил-6-(4-метил-піперазин-1-іл)-4-о-толil-нікотинамід

Суспензію 4,00г (11,1ммоль) 4-йод-N-метил-6-(4-метил-піперазин-1-іл)-нікотинаміда і 642мг (0,555ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)паладія (0) в 60мл толуола діоксигенували потоком аргону протягом 30хв. Після додавання 11мл 2N водного розчину карбонату натрію і 1,66г (12,2ммоль) о-толilборної кислоти суміш нагрівали при зрошуванні протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавили водою і екстрагували трьома порціями по 50мл етилацетата. Водний шар піддали насиченню хлоридом натрію і екстрагували трьома порціями по 50мл дихлорметана. Об'єднані органічні шари висушили сульфатом натрію і концентрували. Колонкова хроматографія дала вихід 2,26г (63%) вказаної сполуки.

MS m/e (%): 324 ( $M^+$ , 5).

е) N-(3,5-біс-трифторметил-бензид)-N-метил-6-(4-метил-піперазин-1-іл)-4-о-толil-нікотинаміда гідрохлорид (1:2)

До розчину 750мг (2,32ммоль) N-метил-6-(4-метил-піперазин-1-іл)-4-о-толil-нікотинаміда в 16мл тетрагідрофурана додали при кімнатній температурі 3мл 1М розчину (3ммоль) гексаметилдісилазида калію в тетрагідрофурани. Через 1 годину до результуючої суспензії по краплинах додали 0,43мл (2,3ммоль) 3,5-біс-(трифторметил)-бензилброміду. Реакцію погасили водою через 1 годину і екстрагували суміш трьома порціями по 20 мл етилацетата. Об'єднані органічні екстракти промили насиченим водним розчином хлориду натрію, висушили сульфатом натрію і концентрували. Колонкова хроматографія дала вихід 950мг (74%) N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-метил-6-(4-метил-піперазин-1-іл)-4-о-толil-нікотинаміда. Білу піну розчинили в малій кількості диетилового ефіру і обробили 2мл 3N розчину соляної кислоти в диетиловому ефірі. Після концентрування отримали 1,02г (74%) вказаної сполуки у вигляді білої твердої речовини.

MS m/e (%): 551 ( $M+H^+$ , 100).

Приклад 13

N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-4-(2-хлор-феніл)-N-метил-6-(4-метил-піперазин-1-іл)-нікотинаміда гідрохлорид (1:2)

Вказану сполуку отримували аналогічно речовині з прикладу 12 з використанням 2-хлорфенілборної кислоти замість о-толilборної кислоти на етапі d).

MS m/e (%): 571 ( $M+H^+$ , 100).

Приклад 14

2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-метил-N-[6-(4-метил-піперазин-1-іл)-4-о-толil-піридин-3-іл]-ізобутирамід гідрохлорид (1:2)

а) 1-метил-4-(5-нітро-піридин-2-іл)-піперазин

До розчину 20г (126ммоль) 2-хлор-5-нітропіридина в 200мл тетрагідрофурана по краплинах додали 35мл (315ммоль) 1-метилпіперазина за 10 хвилин. Реакційну суміш зрошували ще 1,5г. Після охолодження до кімнатної температури видалили розчинник під вакуумом, а залишок перерозчинили в 200мл етилацетата. Органічну фазу промили 200мл 1N розчину бікарбонату натрію, висушили (сульфатом магнію) і випарили, отримавши 27,9г (розрахунково) вказаної сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

MS m/e (%): 223 ( $M+H^+$ , 100).

б) 2,2-диметил-N-[6-(4-метил-піперазин-1-іл)-піридин-3-іл]-пропіонамід

До розчину 27,9г (125,5ммоль) 1-метил-4-(5-нітро-піридин-2-іл)-піперазина в 400мл метанола додали 2,6г 10% паладію на активованому вугіллі. Реакційну суміш гідрогенізували (при температурі від кімнатної до ~45°C, 1бар) до поглинання теоретичної кількості водню (біля 2 годин). Каталізатор відфільтровувати і промили двома порціями по 100мл метанола. Фільтрат випарили під вакуумом, отримавши 28г пурпурного масла, яке, відповідно до результатів тонкошарової хроматографії, містило біля 90% бажаного похідного аніліну.

Цей сирий продукт розчинили в суміші 400мл тетрагідрофурана і 100мл диетилового ефіру. Після охолодження до 0°C додали однією порцією 30мл (215ммоль) триетіламіна. Продовжували перемішування, одночасно додавши по краплинах 26г (215ммоль) пивалоілхлориду за 10 хвилин. Крижану баню видалили і перемішували реакційну суміш протягом 1г. при кімнатній температурі. Потім видалили розчинник під вакуумом, а залишок суспендували в 200мл 1N розчину бікарбонату натрію. Продукт екстрагували трьома порціями по 200мл дихлорметана, висушили (сульфатом натрію) і очистили шляхом миттєвої хроматографії (flash chromatography) з отриманням 30г (86%) вказаної сполуки у вигляді рожевих кристалів.

MS m/e (%): 227 ( $M+H^+$ , 100).

с) N-[4-йод-6-(4-метил-піперазин-1-іл)-піридин-3-іл]-2,2-диметил-пропіонамід

Розчин 30г (108ммоль) 2,2-диметил-N-6-(4-метил-піперазин-1-іл)-піридин-3-іл]-пропіонаміда і 58мл (380ммоль) N,N,N',N'-тетраметилетилендіаміна в атмосфері аргону в 650мл тетрагідрофурана охолодили в бані з сухого льоду до -78°C. За 1 годину додали по краплинах 239мл (380ммоль) 1,6N розчину n-бутиллітія в гексані. Реакційну суміш залишили нагріватися до -30°C протягом ночі. Після охолодження знов до -78°C за 15 хвилин додали по краплинах 43,6г (170ммоль) йоду, розчиненого в 60мл тетрагідрофурана. Баню з сухого льоду замінили крижаною банею і, коли температура реакційної суміші дося-

гла 0°C, за 10 хвилин додали розчин 90г (363ммоль) натрію тіосульфата пентагідрата в 250мл води. Потім додали 1000мл диетилового ефіру і відділили органічний шар. Водний шар екстрагували двома порціями по 500мл дихлорметана; об'єднані органічні шари висушили (сульфатом магнію) і випарили. Внаслідок миттєвої хроматографії отримали 18,5г (42%) вказаної сполуки у вигляді світло-коричневого масла, яке кристалізується під час зберігання при кімнатній температурі.

MS m/e (%): 403 (M+H<sup>+</sup>, 100).

d) 2,2-диметил-N-[6-(4-метил-піперазин-1-іл)-4-о-толіль-піридин-3-іл]-пропіонамід

Суміш 54г (134ммоль) N-[4-йод-6-(4-метил-піперазин-1-іл)-піридин-3-іл]-2,2-диметил-пропіонаміда, 420мл толуола, 150мл 2N розчину карбонату натрію, 4,63г (3,9ммоль) тетра-кис(трифенілфосфін)паладію (0) і 20,16г (147ммоль) о-толільборної кислоти нагрівали в атмосфері аргону при 80°C протягом 12г. Після охолодження до кімнатної температури водну фазу відділили і двічі промили толуолом. Об'єднані органічні шари промили 50мл сольовим розчином, висушили (сульфатом натрію), випарили і висушили під вакуумом з отриманням 49г (розрахунково) вказаної сполуки у вигляді коричневого масла.

MS m/e (%): 367 (M+H<sup>+</sup>, 100).

e) 6-(4-метид-тперазин-1-іл)-4-о-толіль-піридин-3-іламін

Суспензію 56г (152ммоль) 2,2-диметил-N-[6-(4-метил-піперазин-1-іл)-4-о-толіль-піридин-3-іл]-пропіонаміда в 1300мл 3N розчину соляної кислоти нагрівали до 90-95°C протягом ночі. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, промили трьома порціями по 500мл диетилового ефіру і профільтрували через целіт. Фільтрат розбавили 500мл води і відрегулювали рН до 7-8 шляхом додавання 28% розчину гідроксиду натрію при охолодженні у льоді. Продукт екстрагували чотирма порціями по 1000мл дихлорметана. Об'єднані органічні шари промили 500мл сольовим розчином, висушили (сульфатом магнію) і випарили з отриманням 35г (82 %) вказаної сполуки у вигляді світло-коричневого масла.

MS m/e (%): 283 (M+H<sup>+</sup>, 100).

f) метид-[6-(4-метил-піперазин-1-іл)-4-о-толіль-піридин-3-іл]-амін

Розчин 35г (124ммоль) 6-(4-метил-піперазин-1-іл)-4-о-толіль-піридин-3-іламіна в 270мл триметилортоформата і 8 краплин трифтороцтової кислоти нагрівали протягом 3г. при 130°C. Реакційну суміш випарили і висушили під вакуумом протягом 30хв. Масло, що залишилося, розчинили в 100мл тетрагідрофурана і додали по краплинах при охолодженні у льоді до 9,4г (248ммоль) алюмогідрида літію в 300мл тетрагідрофурана. Реакційну суміш перемішували протягом 1г. при кімнатній температурі, знов охолодили до 0°C і підкислили (до рН 1-2) шляхом додавання 28 % розчину соляної кислоти. Після перемішування протягом 5хв. додали 28% розчин гідроксиду натрію до досягнення рН 10. Розчин профільтрували через целіт, випарили і очистили шляхом миттєвої хроматографії з отриманням 23,6г (64%) вказаної сполуки у вигляді світло-коричневого масла.

MS m/e (%): 297 (M+H<sup>+</sup>, 100).

g) 2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-метил-N-[6-(4-метил-піперазин-1-іл)-4-о-толіль-піридин-3-іл]-ізобутирамід

Розчин 20г (67,5ммоль) метил-[6-(4-метил-піперазин-1-іл)-4-о-толіль-піридин-3-іл]-аміна і 17,5мл (101ммоль) N-етилдіізопропіламіна в 200мл дихлорметана охолодили в крижаній бані і по краплинах додали розчин 24 г (75 ммоль) 2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-2-метил-пропіонілхлорида в 50 мл дихлорметана. Реакційну суміш нагрівали до 35-40°C протягом 3г., знов охолодили до кімнатної температури і перемісили з 250мл насиченого розчину бікарбонату натрію. Органічний шар відділили, а водну фазу екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари висушили (сульфатом магнію) і випарили. Залишок очистили шляхом миттєвої хроматографії з отриманням 31,6г (81%) вказаної сполуки у вигляді білих кристалів. Т. пл. 155-157°C.

MS m/e (%): 579 (M+H<sup>+</sup>, 100).

h) 2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-метил-N-[6-(4-метил-піперазин-1-іл)-4-о-толіль-піридин-3-іл]-ізобутирамід гідрохлорид (1:2)

До розчину 31,6г (54,6ммоль) 2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-метил-[6-(4-метил-піперазин-1-іл)-4-о-толіль-піридин-3-іл]-ізобутирамід в 250мл диетилового ефіру додали при охолодженні у льоді 60мл 3N розчину соляної кислоти в диетиловому ефірі. Після перемішування протягом 15хв. при 0°C суспензію випарили до сухого стану, пересушували в 100мл диетилового ефіру, відфільтровували і висушили під вакуумом з отриманням 34,8г (98%) вказаної сполуки у вигляді білих кристалів. Т. пл. 235-238°C.

MS m/e (%): 579 (M+H<sup>+</sup>, 100).

Приклад 15

2-(3,5-біс-тірифторметил-феніл)-N-[4-(2-хлор-феніл)-6-(4-метил-піперазин-1-іл)-піридин-3-іл]-N-метил-ізобутирамід гідрохлорид (1:2)

Вказану сполуку отримали у вигляді білих кристалів, з порівнянними виходами речовин, по методиці, описаній вище для прикладу 14, з використанням о-хлорфенілборної кислоти замість о-толільборної кислоти на етапі d).

MS m/e (%): 599 (M+H<sup>+</sup>, 100), 601 (M+H<sup>+</sup>, 43).

Приклад 16

2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-[4-(4-фтор-2-метил-феніл)-6-(4-метил-піперазин-1-іл)-піридин-3-іл]-N-метил-ізобутирамід гідрохлорид (1:2)

Вказану сполуку отримали у вигляді білих кристалів, з порівнянними виходами речовин, по методиці, описаній вище для прикладу 14, з використанням 4-фтор-2-метилфенілборної кислоти замість о-толільборної кислоти на етапі d).

MS m/e (%): 597 (M+H<sup>+</sup>, 100).

Приклад 17

2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-[4-(2-хлор-феніл)-піридин-3-іл]-N-метил-ізобутирамід гідрохлорид (1:1)

а) 2,2-диметил-(4-йод-піридин-3-іл)-ацетамід

Розчин 91г (510ммоль) N-3-піридилпivalаміда і 230мл (1,53ммоль) N,N,N',N'-тетраметилетилендіаміна в атмосфері аргону в 2000мл тетрагідрофурана охолоджували в бані з сухого льоду до -78°C. За 1 годину додали по краплинах 153мл (1,53ммоль) 10N розчину n-бутилїтія

в гексані. Реакційну суміш перемішували при 0°C ще 2 години. Після охолодження знов до -78°C за 1,5г. додали по краплинах 380г (1,5ммоль) йоду, розчиненого в 300мл тетрагідрофурану. Баню з сухого льоду замінили крижаною банею і залишили реакційну суміш нагріватися до кімнатної температури протягом ночі. Перемішування продовжили і додали 1000мл води і 1000мл насичених розчином натрію тіосульфата пентагідрата. Водний шар відділили і екстрагували двома порціями по 800мл етилацетата. Об'єднані органічні шари висушили (сульфатом магнію) і випарили. Хроматографічна фільтрація забезпечила вихід 75г (48%) вказаної сполуки у вигляді коричневих кристалів.

MS m/e (%): 305 (M+H<sup>+</sup>, 100).

b) N-[4-(2-хлор-феніл)-піридин-3-іл]-2,2-диметил-пропіонамід

Суміш 35г (115ммоль) 2,2-диметил-(4-йод-піридин-3-іл)-ацетаміда, 400мл толуола, 120мл 2N розчину карбонату натрію, 4,0г (3,5 моль) тетра-кис(трифенілфосфін)паладію (0) і 20,0г (128ммоль) о-хлорфенілтолілборної кислоти нагрівали в атмосфері аргону при 80°C протягом 12 г. Після охолодження до кімнатної температури водну фазу відділили і двічі промили толуолом. Об'єднані органічні шари промили 50мл сольовим розчином, висушили (сульфатом магнію) і випарили. Залишок очистили шляхом миттєвої хроматографії з отриманням 21,6г (65%) вказаної сполуки у вигляді білих кристалів.

MS m/e (%): 289 (M+H<sup>+</sup>, 100), 291 (M+H<sup>+</sup>, 40).

c) 4-(2-хлор-феніл)-піридин-3-іламін

Суспензію 22,2г (77ммоль) N-[4-(2-хлор-феніл)-піридин-3-іл]-2,2-диметил-пропіонаміда в 730мл 3N розчину соляної кислоти нагрівали до 90-95°C протягом ночі. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, промили трьома порціями по 130мл диетилового ефіру і додали 500мл етилацетата. Водну фазу відрегулювали до pH 7-8 шляхом додавання 28% розчину гідроксиду натрію при охолодженні у льоді. Органічну фазу відділили і продукт екстрагували трьома порціями по 200мл етилацетата. Об'єднані органічні шари висушили (сульфатом магнію) і випарили з отриманням 14,9г (95%) вказаної сполуки у вигляді білих кристалів.

MS m/e (%): 205 (M+H<sup>+</sup>, 100), 207 (M+H<sup>+</sup>, 39).

d) [4-(2-хлор-феніл)-піридин-3-іл]-метид-амін

Розчин 14,9г (72,8ммоль) 4-(2-хлор-феніл)-піридин-3-іламіна в 80мл триметилортоформата і 5 краплин трифтороцтової кислоти нагрівали протягом 2,5г. при 130°C. Реакційну суміш випарили і висушили під вакуумом за 30 хвилин. Масло, що залишилося, розчинили в 130мл тетрагідрофурану і додали по краплинах при охолодженні у льоді 220мл (220ммоль) 1M боран-тетрагідрофуранового комплексу. Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі реакційну суміш випарили, охолодили до 0°C і обережно додали 130мл 5N розчину соляної кислоти в етанолі. Розчин нагрівали при зрешуванні протягом 1г., знов охолодили до кімнатної температури і додали товченого льоду. Водну фазу промили трьома порціями по 100мл диетилового ефіру, а органічні шари екстрагували 100мл 1N

розчину соляної кислоти. Об'єднані водні шари відрегулювали до pH 8-9 шляхом додавання концентрованого розчину гідроксиду натрію і екстрагували трьома порціями по 500мл етилацетата. Об'єднані органічні екстракти висушили (сульфатом магнію), випарили і твердий залишок перекристалізували з гексана/етилацетата з отриманням 12,3г (77%) вказаної сполуки у вигляді білих кристалів.

MS m/e (%): 219 (M+H<sup>+</sup>, 100), 221 (M+H<sup>+</sup>, 42)

e) 2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-[4-(2-хлор-феніл)-піридин-3-іл]-N-метил-ізобутирамід

Розчин 12,2г (55,8ммоль) [4-(2-хлор-феніл)-піридин-3-іл]-метил-аміна і 15,3мл (89ммоль) N-етилдіізопропіламіна в 130мл дихлорметана охолодили в крижаній бані і по краплинах додали розчин 19г (59,6ммоль) 2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-2-метил-пропіонілхлориду в 30мл дихлорметана. Реакційну суміш нагріли до 35-40°C протягом 20г., знов охолодили до кімнатної температури і змішали з 250мл насиченого розчину бікарбонату натрію. Органічний шар відділили, а водну фазу екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари висушили (сульфатом магнію) і випарили. Залишок очистили шляхом миттєвої хроматографії з отриманням 24,7г (88%) вказаної сполуки у вигляді білих кристалів.

MS m/e (%): 501 (M+H<sup>+</sup>, 100), 503 (M+H<sup>+</sup>, 36).

f) 2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-[4-(2-хлор-феніл)-піридин-3-іл]-N-метил-ізобутирамід гідрохлорид (1:1)

До розчину 24,7г (54,6ммоль) 2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-[4-(2-хлор-феніл)-піридин-3-іл]-N-метил-ізобутираміда в 100мл диетилового ефіру додали при охолодженні у льоді 60мл 3N соляної кислоти в диетиловому ефірі. Після перемішування протягом 20 хвилин при 0°C суспензію випарили до сухого стану, пересушували в 100мл диетилового ефіру, відфільтровували і висушили під вакуумом з отриманням 26,3г (99%) вказаної сполуки у вигляді білих кристалів. Т. пл. 186-188°C.

MS m/e (%): 501 (M+H<sup>+</sup>, 100), 503 (M+H<sup>+</sup>, 36).

Приклад 18

2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-метил-N-(4-о-толіл-піридин-3-іл)-ізобутирамід гідрохлорид (1:1)

Вказану сполуку отримали у вигляді білих кристалів, з порівнянними виходами речовин, по методиці, описаній вище для прикладу 17, з використанням о-толілборної кислоти замість о-хлорфенілборної кислоти на етапі b).

MS m/e (%): 480 (M<sup>+</sup>, 5), 255 (25), 225 (100).

Приклад 19

2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-(4-о-толіл-піридин-3-іл)-ізобутирамід

Вказану сполуку отримали у вигляді коричневого масла, з порівнянними виходами речовин, по методиці, описаній вище для прикладу 17, з використанням о-толілборної кислоти замість о-хлорфенілборної кислоти на етапі b). Етап d) пропустили, тобто, гідрохлорид не отримували.

MS m/e (%): 467 (M+H<sup>+</sup>, 100).

Приклад 20

2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-метил-N-(4-о-толіл-піридин-3-іл)-ацетамід гідрохлорид (1:1)

Вказану сполуку отримали з порівнянними виходами речовин по методиці, описаній вище для прикладу 17, з використанням о-толілборної кислоти замість о-хлорфенілборної кислоти на етапі b). Етап e) виконували таким чином:

До розчину 511мг (1,88ммоль) 3,5-біс(трифторметил)фенілоцтової кислоти в 8мл тетрагідрофурана при 0°C додали 305мг (1,88ммоль) 1,1'-карбонілдіімідазола однією порцією. Реакційну суміш перемішували протягом 2г. при кімнатній температурі і потім додали 310мг (1,56ммоль) метил-(4-о-толіл-піридин-3-іл)-аміна. Перемішування продовжували при 55°C протягом ночі. Реакційну суміш випарили і осадок очистили шляхом миттєвої хроматографії. Гідрохлорид отримали як описано в етапі f) і отримали 290мг (38%) вказаної сполуки у вигляді жовтих кристалів.

MS m/e (%): 453 (M+H<sup>+</sup>, 100).

Приклад 21

2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-метил-N-(4-о-толіл-піридин-3-іл)-пропіонаміда гідрохлорид (1:1)

Вказану сполуку отримали у вигляді білих кристалів, з порівнянними виходами речовин, по методиці, описаній вище для прикладу 17, з використанням о-толілборної кислоти замість о-хлорфенілборної кислоти на етапі b) і з використанням 2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-пропіонілхлорида замість 2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-2-метил-пропіонілхлорида на етапі e).

MS m/e (%): 466 (M<sup>+</sup>, 5), 241 (12), 225 (100).

Приклад 22

1-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-циклопропанкарбонової кислоти [4-(2-хлор-феніл)-піридин-3-іл]-метил-аміда гідрохлорид

a) 1-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-циклопропанкарбонової кислоти [4-(2-хлор-феніл)]-піридин-3-іл]-метил-амід

До розчину 88мг (0,4ммоль) [4-(2-хлор-феніл)-піридин-3-іл]-метил-аміна і 0,11мл (0,6ммоль) N-етилдіізопропіламіна в 4мл дихлорметана додали розчин 174мг (0,3ммоль)

1-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-циклопропанкарбонової кислоти хлорида в 1мл дихлорметана. Після зрошування протягом 72г. реакційну суміш двічі промили водою, висушили (сульфатом магнію) і випарили. Хроматографія залишку (силикагель, етилацетат:гексан 7:3) забезпечила вихід 132мг (66%) вказаної сполуки у вигляді жовтого масла.

MS m/e (%): 499 (M+H<sup>+</sup>, 100).

b) 1-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-циклопропанкарбонової кислоти [4-(2-хлор-феніл)-піридин-3-іл]-метил-аміда гідрохлорид

До 125мг 1-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-циклопропанкарбонової кислоти [4-(2-хлор-феніл)-піридин-3-іл]-метил-аміда додали 1,5мл 3N соляної кислоти в метанолі. Після випарювання додали 3мл розчину dietyлового ефіру і перемішували суспензію протягом 1г. при 0°C. Після фільтрації отримали 100мг (75%) вказаної сполуки у вигляді білих кристалів. Т. пл. 194-196°C.

Приклад 23

2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-метил-N-(6-морфолін-4-іл-4-о-толіл-піридин-3-іл)-ізобутирамід гідрохлорид (1:1,45)

a) 4-(5-нітро-2-піридил)-морфолін

До розчину 20г (126ммоль) 2-хлор-5-нітропіридина в 150мл тетрагідрофурана по краплинах додали 27мл (315ммоль) за 10хв. Реакційну суміш зрошували ще 2г. Після охолодження до кімнатної температури розчинник видалили під вакуумом, а залишок перерозчинили в 200мл етилацетата. Органічну фазу промили 200мл 1N розчину бікарбонату натрію, висушили (сульфатом магнію) і випарили з отриманням 27,3г (розрахунково) вказаної сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. Т. пл. 142-143°C.

b) 2,2-диметил-N-(6-морфолін-4-іл-піридин-3-іл)-пропіонамід

До розчину 27,3г (126ммоль) 4-(5-нітро-2-піридил)-морфоліна в 600мл метанолу додали 2,5г 10% паладію на активованому вугіллі. Реакційну суміш гідрогенізували (При температурі від кімнатної до -45°C, 1бар) до поглинання теоретичної кількості водню (біля 3 годин). Каталізатор відфільтрували і промили двома порціями по 100мл метанолу. Фільтрат випарили під вакуумом, отримавши 22,6г пурпурного масла, яке, відповідно до результатів тонкошарової хроматографії, містило біля 95% бажаного похідного аніліну.

Цей сирий продукт розчинили в суміші 240мл тетрагідрофурана і 60мл dietyлового ефіру. Після охолодження до 0°C додали однією порцією 26мл (189ммоль) триетіламіна. Продовжували перемішування, одночасно додавши по краплинах 23г (189ммоль) пивалоілхлорида за 10 хвилин. Крижану баню видалили і перемішували реакційну суміш протягом 1г. при кімнатній температурі. Потім видалили розчинник під вакуумом, а залишок суспендували в 200мл 1N розчини бікарбонату натрію. Продукт екстрагували трьома порціями по 200мл дихлорметана, висушили (сульфатом натрію) і випарили. Перекристалізацією твердого залишку з етилацетата/гексана 1:8 отримали 28,6г (86%) вказаної сполуки у вигляді білих кристалів.

MS m/e (%): 264 (M+H<sup>+</sup>, 100).

c) N-(4-йод-6-морфолін-4-іл-піридин-3-іл)-2,2-диметил-пропіонамід

Розчин 28,4г (108ммоль) 2,2-диметил-N-(6-морфолін-4-іл-піридин-3-іл)-пропіонаміда і 49мл (324ммоль) N,N,N',N'-тетраметилетилендіаміна в атмосфері аргону в 600мл тетрагідрофурана охолодили в бані з сухого льоду до -78°C. За 1 годину додали по краплинах 202мл (324ммоль) 1,6N розчину n-бутиллітія в гексані. Реакційну суміш залишили нагріватися до -35°C протягом ночі. Після охолодження знов до -78°C за 15 хвилин додали по краплинах 37г (146ммоль) йоду, розчиненого в 60мл тетрагідрофурана. Баню з сухого льоду замінили крижаною банею і, коли температура реакційної суміші досягла 0°C, за 10 хвилин додали розчин 90г (363ммоль) натрію тіосульфата пентагідрата в 250мл води. Потім додали 1000мл dietyлового ефіру і відділили органічний шар. Водний шар екстрагували двома порціями по 500мл дихлорметана; об'єднані органічні шари висушили (сульфатом магнію) і випарили. Внаслідок миттєвої хроматографії отримали 15,6г (37%) вказаної сполуки у вигляді світло-коричневого масла, яке кристалізується під час зберігання при кімнатній температурі.

MS m/e (%): 389 ( $M^+$ , 71), 358 (25), 304 (43), 57 (100).

d) 2,2-диметил-N-(6-морфолін-4-іл-4-о-толїл-піридин-3-іл)-пропіонамід

Суміш 3,50г (9,0ммоль) N-(4-йод-6-морфолін-4-іл-піридин-3-іл)-2,2-диметил-пропіонаміда, 35мл толуола, 18мл 2N розчину карбонату натрію, 312мг (0,27ммоль) тетра-кис(трифенілфосфін)паладію (0) і 1,34г (9,9ммоль) о-толїлборної кислоти нагрівали в атмосфері аргону при 80°C протягом 12г. Після охолодження до кімнатної температури водну фазу відділили і двічі промили етилацетатом. Об'єднані органічні шари промили 50мл сольовим розчином, висушили (сульфатом натрію) і випарили. Після очищення миттєвою хроматографією отримали 3,23г (розрахунково) вказаної сполуки у вигляді білої піни.

MS m/e (%): 354 ( $M+H^+$ , 100).

e) 6-морфолін-4-іл-4-о-толїл-піридин-3-іламін

Суспензію 2,93г (8,28ммоль) 2,2-диметил-N-(6-морфолін-4-іл-4-о-толїл-піридин-3-іл)-пропіонаміда в 80мл 3N розчину соляної кислоти і 5мл 1-пропанола нагрівали до 90-95°C протягом ночі. Реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, промили трьома порціями по 20мл диетилевого ефіру і профільтрували через целїт. Фільтрат розбавили 20мл води і відрегулювали рН до 7-8 шляхом додавання 28% розчину гідроксиду натрію при охолодженні у льоду. Продукт екстрагували чотирма порціями по 100мл дихлорметана. Об'єднані органічні шари промили 50мл сольовим розчином, висушили (сульфатом магнію) і випарили з отриманням 2,31г (розрахунково) вказаної сполуки у вигляді білої піни.

MS m/e (%): 269 ( $M^+$ , 100).

f) Метил-(6-морфолін-4-іл-4-о-толїл-піридин-3-іл)-амін

Розчин 2,24г (8,3ммоль) 6-морфолін-4-іл-4-о-толїл-піридин-3-іламіна в 17мл триметилортоформата і 3 краплі трифтороцтової кислоти нагрівали протягом 2г. при 130°C. Реакційну суміш випарили і висушили під вакуумом протягом 30хв. Масло, що залишилося, розчинили в 5мл тетрагідрофурану і додали по краплинах при охолодженні у льоду до 630мг (16,6ммоль) алюмогідриду літія в 20мл тетрагідрофурану. Реакційну суміш перемішували протягом 1г. при кімнатній температурі, знов охолодили до 0°C і підкислили (до рН 1-2) шляхом додавання 28% розчину соляної кислоти. Після перемішування протягом 5хв. додали 28% розчин гідроксиду натрію до досягнення рН 10. Розчин профільтрували через целїт, випарили і очистили шляхом миттєвої хроматографії з отриманням 1,56г (66%) вказаної сполуки у вигляді білої піни.

MS m/e (%): 283 ( $M^+$ , 100).

g) 2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-метил-N-(6-морфолін-4-іл-4-о-толїл-піридин-3-іл)-ізобутирамід

Розчин 1,46г (5,15ммоль) метил-(6-морфолін-4-іл-4-о-толїл-піридин-3-іл)-аміна і 1,32мл (7,73ммоль) N-етилдіізопропіламіна в 15мл дихлорметана охолодили в крижаній бані і по краплинах додали розчин 1,8г (5,67ммоль) 2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-2-метил-пропіонілхлорида в 50мл дихлорметана. Реакційну суміш нагрівали до

35-40°C протягом 3г., знов охолодили до кімнатної температури і перемісили з 25мл насиченого розчину бікарбонату натрію. Органічний шар відділили, а водну фазу екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари висушили (сульфатом магнію) і випарили. Залишок очистили шляхом миттєвої хроматографії з отриманням 2,9г (розрахунково) вказаної сполуки у вигляді білих кристалів. Т. пл. 131-132°C.

h) 2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-метил-N-(6-морфолін-4-іл-4-о-толїл-піридин-3-іл)-ізобутирамід гідрохлорид (1:1,45)

До розчину 2,9г (5,13ммоль) 2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-метил-N-(6-морфолін-4-іл-4-о-толїл-піридин-3-іл)-ізобутирамід в 50мл диетилевого ефіру додали при охолодженні у льоду 2,8мл 3N розчину соляної кислоти в диетилевого ефірі. Після перемішування протягом 15хв. при 0°C суспензію випарили до сухого стану, пересушували в 100мл диетилевого ефіру, відфільтровували і висушили під вакуумом з отриманням 2,82г (89%) вказаної сполуки у вигляді білих кристалів.

MS m/e (%): 566 ( $M+H^+$ , 100), 588 ( $M+Na^+$ , 11).

Приклад 24

2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-[4-(2-жлор-феніл)-6-морфолін-4-іл-піридин-3-іл]-N-метил-ізобутирамід гідрохлорид (1:1)

Вказану сполуку отримали у вигляді білих кристалів, з порівнянними виходами речовин, по методиці, описаній вище для прикладу 23, з використанням 2-хлорфенілборної кислоти замість о-толїлборної кислоти на етапі d).

MS m/e (%): 586 ( $M+H^+$ , 100).

Приклад 25

2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-метил-N-[6-[метил-(2-морфолін-4-іл-етил)-аміно]-4-о-толїл-піридин-3-іл]-ізобутирамід

Вказану сполуку отримали у вигляді світло-коричневого масла, з порівнянними виходами речовин, по методиці, описаній вище для прикладу 23, з використанням 4-[2-(метиламіно)етил]-морфоліна замість морфоліна на етапі а). Гідрохлорид не отримували.

MS m/e (%): 623 ( $M+H^+$ , 100).

Приклад 26

2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-метил-N-[6-(4-піримідин-2-іл-піперазин-1-іл)-4-о-толїл-піридин-3-іл]-ізобутирамід

Вказану сполуку отримали у вигляді безбарвного масла, з порівнянними виходами речовин, по методиці, описаній вище для прикладу 23, з використанням 2-(1-піперазиніл)піримідина замість морфоліна на етапі а). Гідрохлорид не отримували.

MS m/e (%): 643 ( $M+H^+$ , 100).

Приклад 27

2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-(6-морфолін-4-іл-4-о-толїл-піридин-3-іл)-ізобутирамід

Вказану сполуку отримали у вигляді білого порошку, з порівнянними виходами речовин, по методиці, описаній вище для прикладу 23, але етап f) пропустили і гідрохлорид не отримували.

MS m/e (%): 552 ( $M+H^+$ , 100).

Приклад 28

2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-[4'-(2-хлор-

феніл)-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']бипіридиніл-5'-іл]-N-метил-ізобутирамід гідрохлорид (1:1)

Вказану сполуку отримали у вигляді білого порошку, з порівнянними виходами речовин, по методиці, описаній вище для прикладу 23, з використанням піперидина замість морфоліна на етапі а) і з використанням 2-хлорфенілборної кислоти замість о-толілборної кислоти на етапі d).

MS m/e (%): 583 (M<sup>+</sup>, 20), 296 (78), 255 (100).

Приклад 29

2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-(6-диметиламіно-4-о-толіл-піридин-3-іл)-N-метил-ізобутирамід

Вказану сполуку отримали у вигляді білої твердої речовини, з порівнянними виходами речовин, по методиці, описаній вище для прикладу 23, з використанням диметиламіна гідрохлориду замість морфоліна на етапі а). Гідрохлорид не отримували. Т. пл. 174-175°C.

MS m/e (%): 524 (M+H<sup>+</sup>, 100).

Приклад 30

2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-[4-(2-хлорфеніл)-6-диметиламіно-піридин-3-іл]-ізобутирамід

Вказану сполуку отримали у вигляді білої твердої речовини, з порівнянними виходами речовин, по методиці, описаній вище для прикладу 23, з використанням диметиламіна гідрохлориду замість морфоліна на етапі а) і з використанням 2-хлорфенілборної кислоти замість о-толілборної кислоти на етапі d). Гідрохлорид не отримували. Т.пл. 162-163°C.

MS m/e (%): 544 (M+H<sup>+</sup>, 100).

Приклад 31

2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-метил-N-(6-піперазин-1-іл-4-о-толіл-піридин-3-іл)-ізобутирамід

До розчину 100мг (0,173ммоль) 2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-метил-N-[6-(4-метил-піперазин-1-іл)-4-о-толіл-піридин-3-іл]-ізобутирамід (приклад 14г) і 7мг (0,035ммоль) 1,8-біс(диметиламіно)нафталена в 1мл 1,2-дихлоретана при 0°C додали 26мг (0,181ммоль) 1-хлоретилхлорформата. Після нагрівання реакційної суміші протягом 1г. при 80°C розчинник видалили під вакуумом і проміжну речовину очистили миттєвою хроматографією, перерозчинили в 1мл метанолу і зрошували протягом 3г. Після миттєвої хроматографії отримали 56мг (57%) вказаної сполуки у вигляді білої піни.

MS m/e (%): 565 (M+H<sup>+</sup>, 100).

Приклад 32

2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-(4-гідрокси-4'-о-толіл-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']бипіридиніл-5'-іл)-N-метил-ізобутирамід

Вказану сполуку отримали у вигляді білої піни, з порівнянними виходами речовин, по методиці, описаній вище для прикладу 23, з використанням 4-гідроксипіперидина замість морфоліна на етапі а). Гідрохлорид не отримували.

MS m/e (%): 580 (M+H<sup>+</sup>, 100).

Приклад 33

2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-{6-[(2-гідрокси-етил)-метил-аміно]-4-о-толіл-піридин-3-іл}-N-метил-ізобутирамід

Вказану сполуку отримали у вигляді білої піни, з порівнянними виходами речовин, по методиці, описаній вище для прикладу 23, з використанням

N-метилетаноламіна замість морфоліна на етапі а). Гідрохлорид не отримували.

MS m/e (%): 554 (M+H<sup>+</sup>, 100).

Приклад 34

(R)-2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-[6-(3-гідрокси-піролідін-1-іл)-4-о-толіл-піридин-3-іл]-N-метил-ізобутирамід

Вказану сполуку отримали у вигляді білої піни, з порівнянними виходами речовин, по методиці, описаній вище для прикладу 23, з використанням (R)-3-гідроксипіролідина замість морфоліна на етапі а). Гідрохлорид не отримували.

MS m/e (%): 566 (M+H<sup>+</sup>, 100).

Приклад 35

2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-метил-N-(6-морфолін-4-іл-4-о-толіл-піридин-3-іл)-ацетамід

До розчину 300мг (1,1ммоль) 3,5-біс(трифторметил)-фенілоцтової кислоти в 7мл N,N-диметилформаміда додали 185мг (1,14ммоль) 1,1'-карбоніл-диімідазола і перемішували розчин протягом 30хв. при кімнатній температурі. Після додавання 283мг (1ммоль) метил-(6-морфолін-4-іл-4-толіл-піридин-3-іл)-аміна (як описано в етапі f) прикладу 23) реакційну суміш нагрівали протягом ночі при 90°C. Після охолодження до кімнатної температури видалили розчинник під вакуумом, а залишок перерозчинили в 30мл етилацетата. Органічну фазу промили водою (2х30мл), сольовим розчином, висушили (сульфатом магнію) і випарили. Після миттєвої хроматографії отримали 506мг (94%) вказану сполуку у вигляді світло-коричневої піни.

MSm/e(%):538(M+H<sup>+</sup>, 100).

Приклад 36

2-(3,5-диметокси-феніл)-N-метил-N-(6-морфолін-4-іл-4-о-толіл-піридин-3-іл)-ацетамід

До розчину 226мг (1,15ммоль) 3,5-диметокси-фенілоцтової кислоти в 7мл N,N-диметилформаміда додали 244мг (1,5ммоль) 1,1'-карбоніл-диімідазола і перемішували розчин протягом 30хв. при кімнатній температурі. Після додавання 283мг (1ммоль) метил-(6-морфолін-4-іл-4-толіл-3-іл)-аміна (як описано в етапі f) прикладу 23) реакційну суміш нагрівали при 70°C протягом 7г. Після охолодження до кімнатної температури видалили розчинник під вакуумом, а залишок перерозчинили в 30мл етилацетату. Органічну фазу промили водою (2х30мл), сольовим розчином, висушили (сульфатом магнію) і випарили. Після миттєвої хроматографії отримали 347мг (75%) вказаних сполук у вигляді білої піни.

MS m/e (%): 462 (M+H<sup>+</sup>, 100).

Приклад 37

2-(3-фтор-5-трифторметил-феніл)-N-метил-N-(6-морфолін-4-іл-4-о-толіл-тридин-3-іл)-ацетамід

До розчину 266мг (1,2ммоль) 3-фтор-5-трифторметил-фенілоцтової кислоти в 7мл N,N-диметилформаміда додали 195мг (1,2ммоль) 1,1'-карбоніл-диімідазола і перемішували розчин протягом 30хв. при кімнатній температурі. Після додавання 283мг (1ммоль) метил-(6-морфолін-4-іл-4-толіл-піридин-3-іл)-аміна (як описано в етапі f) прикладу 23) реакційну суміш нагрівали при 90°C протягом 6г. Після охолодження до кімнатної температури видалили розчинник під вакуумом, а залишок перерозчинили в 30мл етилацетата. Ор-



ганічну фазу промили водою (2х30мл), сольовим розчином, висушили (сульфатом магнію) і випарили. Після миттєвої хроматографії отримали 432мг (88%) вказаної сполуки у вигляді яскраво-жовтої піни.

MS m/e (%): 488 (M+H<sup>+</sup>, 100).

Приклад 38

[2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-2-метил-пропіл]-[4-(4-фтор-2-метил-феніл)-6-(4-метил-піперазин-1-іл)-піридин-3-іл]-метил-аміна гідрохлорид (1:3)

До суміші 400мг (0,60ммоль) 2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-[4-(4-фтор-2-метил-феніл)-6-(4-метил-піперазин-1-іл)-піридин-3-іл]-N-метил-ізобутирамід гідрохлорид (1:2) (Приклад 16) і 50мл дихлорметана додали 20мл 1N розчину гідроксиду натрію. Після струшування протягом 1хв. органічну фазу відділили і випарили до сухого стану. Залишок перерозчинили в 5мл тетрагідрофурану і додали 4мл 1M розчину боран-тетрагідрофуранового комплексу. Після нагрівання при 60°C протягом 3 днів додали 10мл 3N розчину соляної кислоти в диетиловому ефірі і реакційну суміш зрошували 4 години. Потім реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, промили 10мл 1N розчину гідроксиду натрію, висушили (сульфатом магнію) і очистили шляхом миттєвої хроматографії, отримавши 279мг блідо-жовтого масла, яке перетворили в гідрохлорид, як описано в етапі h) прикладу 23 з отриманням 153мг (37%) вказаної сполуки у вигляді блідо-жовтих кристалів.

MS m/e (%): 583 (M+H<sup>+</sup>, 100).

Приклад 39

(3,5-біс-трифторметил-бензил)-метил-(4-о-толil-піридин-3-ілметил)-амін

Алюмогідрид літію (107мг, 2,82ммоль, 3екв.) суспендували в 7мл тетрагідрофурану при 0°C в атмосфері аргону. N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-метил-4-о-толil-нікотинамід (Приклад 1, 425мг, 0,94ммоль), розчинений в 4мл тетрагідрофурану, повільно додали при ~5°C. Суміш перемішували 5 хвилин при кімнатній температурі і 1г. при зрошуванні.

Додали етилацетат (1мл), потім охолодили суміш до кімнатної температури і по краплинах додали водний насичений розчин сульфату натрію. Суміш висушили (сульфатом натрію), профільтрували, концентрували і очистили миттєвою хроматографією з отриманням 93мг (23%) вказаної сполуки у вигляді безбарвного масла.

MS m/e (%): 439 (M+H<sup>+</sup>, 100).

Приклад 40

3-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-4-о-толil-піридин

а) (4-о-толil-піридин-3-іл)-метанол

Алюмогідрид літію (439мг, 11,6ммоль, 1екв.) суспендували в 23мл тетрагідрофурану при 0°C в атмосфері аргону. Метиловий ефір 4-о-толil-нікотинової кислоти (2,63г, 11,6ммоль), розчинений в 12мл тетрагідрофурану, повільно додали при ~5°C. Суміш перемішували 5 хвилин при кімнатній температурі і 1г. при зрошуванні.

Додали етилацетат (1мл), потім охолодили суміш до кімнатної температури і по краплинах додали водний насичений розчин сульфату натрію. Суміш висушили (сульфатом натрію), профі-

льтрували, концентрували і очистили миттєвою хроматографією з отриманням 0,77г (33%) вказаної сполуки у вигляді блідо-жовтої рідини.

Вихідний матеріал (1,60г, 61%) був виділений.

MS m/e (%): 199 (M<sup>+</sup>, 3), 180 (100).

б) 3-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-4-о-толil-піридин

Гідрид натрію (89,1мг, 2,04ммоль, 1,1екв.) двічі промили n-гексаном в атмосфері аргону і суспендували в 1мл диметилформаміда. По краплинах додали (4-о-толil-піридин-3-іл)-метанол (370мг, 1,86ммоль), розчинений в 4мл диметилформаміда, і перемішували суміш 1 годину при кімнатній температурі.

Додали 3,5-біс(трифторметил)бензил-бромід (627мг, 2,04ммоль, 1екв.), розчинений в 2мл диметилформаміда, і перемішували суміш 2,5г. при кімнатній температурі.

Суміш концентрували і розподілили залишок між водою і дихлорметаном. Органічний екстракт промили сольовим розчином, висушили (сульфатом натрію), профільтрували, концентрували і очистили миттєвою хроматографією з отриманням 196мг (25%) вказаної сполуки у вигляді жовтого масла.

Вихідний матеріал (0,24г, 65%) був виділений.

MS m/e (%): 426 (M+H<sup>+</sup>, 100).

Приклад 41

N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-метил-6-(4-метил-піперазин-1-іл)-4-нафтален-1-іл-нікотинамід гідрохлорид (1:2)

Вказану сполуку отримали у вигляді білої твердої речовини, з порівнянними виходами речовин, по методиці, описаній вище для отримання N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-метил-6-(4-метил-піперазин-1-іл)-4-о-толil-нікотинамід гідрохлорид (Приклад 12), з використанням 1-нафтилборної кислоти замість о-толilборної кислоти на етапі d) і з використанням N-метил-6-(4-метил-піперазин-1-іл)-4-нафтален-1-іл-нікотинамід замість N-метил-6-(4-метил-піперазин-1-іл)-4-о-толil-нікотинамід на етапі e).

MS m/e (%): 587 (M+H<sup>+</sup>, 100).

Приклад 42

N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-[4-(2-хлор-феніл)-6-(4-метил-піперазин-1-іл)-піридин-3-ілметил]-метил-амін; гідрохлорид (1:3)

До розчину 260мг (0,455ммоль) N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-4-(2-хлор-феніл)-N-метил-6-(4-метил-піперазин-1-іл)-нікотинамід (Приклад 13) в 6,3мл безводного тетрагідрофурану додали 2,73мл (2,73ммоль) 1M розчину борана в тетрагідрофурані. Суміш нагрівали при зрошуванні протягом 16 годин. Після охолодження до кімнатної температури додали 12,6мл 3N розчину хлороводня в диетиловому ефірі і нагрівали суміш при зрошуванні протягом 40хв. Після охолодження до кімнатної температури додали 1N водний розчин гідроксиду натрію. Після екстракції етилацетатом, сушки сульфатом натрію, концентрування і подальшої миттєвої хроматографії отримали 165мг безбарвного масла. До розчину масла в 2мл диетилового ефіру додали 3мл 3N розчину хлороводня в диетиловому ефірі. Після перемішування суміші протягом 45 хв. утворився осадок, який зібрали шляхом фільтрації. Сушка під вакуумом

забезпечила вихід 144мг (47,5 %) вказаної сполуки у вигляді білої твердої речовини.

MS m/e (%): 557 (M+H<sup>+</sup>, 100).

Приклад 43

4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-метил-карбамоїл]-4-о-толїл-піридин-2-їл}-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір

а) 6-хлор-N-метил-4-о-толїл-нікотинамід

До розчину 3,41г (20,0ммоль) 6-хлор-N-метил-нікотинаміда (Приклад 12, етап а)) в 80мл тетрагідрофурану по краплинах додали 50мл (50ммоль) 1М розчину о-толїл-магнію хлориду в тетрагідрофурані при 0°C. Після закінчення додавання реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 1,5г. Суміш знов охолодили до 0°C, після чого по краплинах додали 5,7мл (100ммоль) оцтової кислоти і розчин 5,1г (22ммоль) 2,3-дихлор-5,6-диціано-1,4-бензохінона в 18мл тетрагідрофурану. Після закінчення додавання реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 15хв. Додали 30мл 2N водного розчину гідроксиду натрію і розбавили суміш 1л етилацетату і 200мл води. Шари розділили і органічний шар промили чотирма порціями по 250мл 2N водного розчину гідроксиду натрію. Змішані водні шари екстрагували трьома порціями по 500мл етилацетату. Об'єднані органічні екстракти промили насиченим водним розчином хлориду натрію і висушили сульфатом натрію. Після концентрування отримали 5,44г червоно-коричневого масла. Миттєва колонкова хроматографія забезпечила вихід 2,15г (41,3%) вказаної сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

MS m/e (%): 260 (M<sup>+</sup>, 11), Т. пл. 91-93°C.

б) 4-(5-метил-карбамоїл-4-о-толїл-піридин-2-їл)-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір

Суміш 8,31г (31,9ммоль) 6-хлор-N-метил-4-о-толїл-нікотинаміда, 6,53г (35,0ммоль) 1-трет-бутоксикарбонілпіперазина, 16,7мл (95,6ммоль) N-етилдіізопропіламіна і каталітична кількість 4-(N,N-диметиламіно)-піридин нагрівали при зрошуванні протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури суміш розчинили в дихлорметані і промили двома порціями 0,1N водного розчину соляної кислоти. Після сушки сульфатом натрію і концентрування отримали 10,7г сирого продукту. Миттєва колонкова хроматографія забезпечила вихід 6,28г (48,0%) вказаної сполуки у вигляді брудно-білої твердої речовини.

MS m/e (%): 411 (M+H<sup>+</sup>, 100).

с) 4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-метил-карбамоїл]-4-о-толїл-піридин-2-їл}-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір

Вказану сполуку отримали у вигляді білої твердої речовини, з порівнянними виходами речовин, по методиці, описаній вище для отримання N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-метил-6-(4-метил-піперазин-1-їл)-4-о-толїл-нікотинаміда (Приклад 12, етап е)), з використанням 4-(5-метил-карбамоїл-4-о-толїл-піридин-2-їл)-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру замість N-метил-6-(4-метил-піперазин-1-їл)-4-о-толїл-нікотинаміда.

MS m/e (%): 637 (M+H<sup>+</sup>, 100).

Приклад 44

4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-метил-карбамоїл]-4-о-толїл-піридин-2-їл}-піперазин-1-їл)-оцтової кислоти етиловий ефір

Вказану сполуку отримали у вигляді жовтої твердої речовини, з порівнянним виходом для етапу б) і виходом 3% для етапу с), по методиці, описаній вище для отримання 4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-метил-карбамоїл]-4-о-толїл-піридин-2-їл}-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (Приклад 43), з використанням 1-(етоксикарбонілметил)-піперазина замість 1-трет-бутоксикарбонілпіперазина на етапі б) і з використанням 4-(5-метилкарбамоїл-4-о-толїл-піридин-2-їл)-піперазин-1-їл)-оцтової кислоти етилового ефіру замість 4-(5-метилкарбамоїл-4-о-толїл-піридин-2-їл)-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру на етапі с).

MS m/e (%): 623 (M+H<sup>+</sup>, 100).

Приклад 45

5'-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-метил-карбамоїл]-4'-о-толїл-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']бипіридиніл-4-карбонової кислоти етиловий ефір

Вказану сполуку отримали у вигляді білої твердої речовини, з порівнянними виходами речовин, по методиці, описаній вище для отримання 4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-метил-карбамоїл]-4-о-толїл-піридин-2-їл}-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (Приклад 43), з використанням етил-ізопікнотата замість 1-трет-бутоксикарбонілпіперазина на етапі б) і з використанням 5'-метилкарбамоїл-4'-о-толїл-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']бипіридиніл-4-карбонової кислоти етилового ефіру замість 4-(5-метилкарбамоїл-4-о-толїл-піридин-2-їл)-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру на етапі с).

MS m/e (%): 608 (M+H<sup>+</sup>, 100).

Приклад 46

N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-метил-6-(4-пропіл-піперазин-1-їл)-4-о-толїл-нікотинамід

Вказану сполуку отримали у вигляді світло-жовтої твердої речовини, з порівнянними виходами речовин, по методиці, описаній вище для отримання 4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-метил-карбамоїл]-4-о-толїл-піридин-2-їл}-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (Приклад 43), з використанням 1-пропіл-піперазина замість 1-трет-бутоксикарбонілпіперазина на етапі б) і з використанням N-метил-6-(4-пропіл-піперазин-1-їл)-4-о-толїл-нікотинаміда замість 4-(5-метилкарбамоїл-4-о-толїл-піридин-2-їл)-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру на етапі с).

MS m/e (%): 579 (M+H<sup>+</sup>, 100).

Приклад 47

(RS)-6-[3-(ацетил-метил-аміно)-піролідін-1-їл]-N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-метил-4-о-толїл-нікотинамід

Вказану сполуку отримали у вигляді світло-жовтої твердої речовини, з порівнянними виходами речовин, по методиці, описаній вище для отримання 4-{5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-метил-карбамоїл]-4-о-толїл-піридин-2-їл}-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (При-

клад 43), з використанням (RS)-3-(ацетил-метил-аміно)-піролідина замість 1-трет-бутоксикарбонілпіперазина на етапі b) і з використанням (RS)-6-[3-(ацетил-метил-аміно)-піролідин-1-іл]-N-метил-4-о-толіл-нікотинаміда замість 4-(5-метилкарбамоїл-4-о-толіл-піридин-2-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру на етапі c).

MS m/e (%): 593 ( $M+H^+$ , 100).

Приклад 48

N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-метил-6-[метил-(2-морфолін-4-іл-етил)-аміно]-4-о-толіл-нікотинамід

Вказану сполуку отримали у вигляді світло-жовтої твердої речовини, з порівнянними виходами речовин, по методиці, описаній вище для отримання 4-[5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-метил-карбамоїл]-4-о-толіл-піридин-2-іл]-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (Приклад 43), з використанням метил-(2-морфолін-4-іл-етил)-аміна замість 1-трет-бутоксикарбонілпіперазина на етапі b) і з використанням N-метил-6-[метил-(2-морфолін-4-іл-етил)-аміно]-4-о-толіл-нікотинаміда замість 4-(5-метилкарбамоїл-4-о-толіл-піридин-2-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру на етапі c).

MS m/e (%): 595 ( $M+H^+$ , 100).

Приклад 49

N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-метил-6-морфолін-4-іл-4-о-толіл-нікотинамід

Вказану сполуку отримали у вигляді білої твердої речовини, з порівнянними виходами речовин, по методиці, описаній вище для отримання 4-[5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-метил-карбамоїл]-4-о-толіл-піридин-2-іл]-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (Приклад 43), з використанням морфоліна замість 1-трет-бутоксикарбонілпіперазина на етапі b) і з використанням N-метил-6-морфолін-4-іл-4-о-толіл-нікотинаміда замість 4-(5-метилкарбамоїл-4-о-толіл-піридин-2-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру на етапі c).

MS m/e (%): 538 ( $M+H^+$ , 100).

Приклад 50

N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-метил-6-тіоморфолін-4-іл-4-о-толіл-нікотинамід

Вказану сполуку отримали у вигляді білої твердої речовини, з порівнянними виходами речовин, по методиці, описаній вище для отримання 4-[5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-метил-карбамоїл]-4-о-толіл-піридин-2-іл]-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (Приклад 43), з використанням тіоморфоліна замість 1-трет-бутоксикарбонілпіперазина на етапі b) і з використанням N-метил-6-тіоморфолін-4-іл-4-о-толіл-нікотинаміда замість 4-(5-метилкарбамоїл-4-о-толіл-піридин-2-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру на етапі c).

MS m/e (%): 554 ( $M+H^+$ , 100).

Приклад 51

N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-метил-6-(1-оксо-1 $\lambda^4$ -тіоморфолін-4-іл)-4-о-толіл-нікотинамід  
До розчину 1,24г (2,24ммоль) N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-метил-6-тіоморфолін-4-іл-4-о-толіл-нікотинаміда (Приклад 50) в 25мл ме-

танолу додали 689мг (1,12ммоль) Охопе при 0°C. Після закінчення додавання реакційну суміш залишили нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 1,5г. Після гасіння 5 мілілітрами 40% водного розчину гідросульфата натрію додали 6мл 1N розчину гідроксиду натрію, щоб відрегулювати рН до 7-8. Об'єднані екстракти висушили сульфатом натрію і концентрували з отриманням 1,20г сирого продукту. Миттєва хроматографія забезпечила вихід 1,02г (79,9%) вказаної сполуки у вигляді білої твердої речовини.

MS m/e (%): 570 ( $M+H^+$ , 100).

Приклад 52

N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-6-(1,1-диоксо-1 $\lambda^6$ -тіоморфолін-4-іл)-N-метил-4-о-толіл-нікотинамід

Вказану сполуку отримали у вигляді білої твердої речовини, з порівнянними виходами речовин, по методиці, описаній вище для отримання N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-метил-6-(1-оксо-1 $\lambda^4$ -тіоморфолін-4-іл)-4-о-толіл-нікотинаміда (Приклад 51), з використанням N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-метил-6-(1-оксо-1 $\lambda^4$ -тіоморфолін-4-іл)-4-о-толіл-нікотинаміда замість N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-метил-6-тіоморфолін-4-іл-4-о-толіл-нікотинаміда.

MS m/e (%): 586 ( $M+H^+$ , 100).

Приклад 53

N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-метил-6-піперазин-1-іл-4-о-толіл-нікотинамід

До розчину 6,60г (104ммоль) 4-[5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-метил-карбамоїл]-4-о-толіл-піридин-2-іл]-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (Приклад 43) і 8,40мл (207ммоль) метанолу в 50мл етилацетата по краплинах додали 14,7мл (207ммоль) ацетилхлориду при 0°C. Через 4 години реакційну суміш розбавили етилацетатом і обробили 1N розчином гідроксиду натрію. Шари розділили і водний шар екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари висушили сульфатом натрію і концентрували з отриманням 5,36г сирого продукту. Після миттєвої хроматографії отримали 4,86г (87,4%) вказаної сполуки у вигляді світло-коричневої твердої речовини.

MS m/e (%): 537 ( $M+H^+$ , 100).

Приклад 54

N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-6-[4-(2-гідрокси-етил)-піперазин-1-іл]-N-метил-4-о-толіл-нікотинамід

Суміш 100мг (0,186ммоль) N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-метил-6-піперазин-1-іл-4-о-толіл-нікотинаміда (Приклад 53), 0,030мл (0,42ммоль) 2-бром-етанолу і 46мг (0,33ммоль) карбонату калію в 2мл ацетонітрила перемішували протягом 70 годин при 45°C. Після охолодження до кімнатної температури додали 10мл 1N розчину гідроксиду натрію. Після екстракції трьома порціями по 15мл етилацетата, сушки сульфатом натрію і концентрування отримали 138мг сирого продукту. Миттєва колонкова хроматографія забезпечила вихід 85мг (78,6%) вказаної сполуки у вигляді білої твердої речовини.

MS m/e (%): 581 ( $M+H^+$ , 100).

Приклад 55

N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-6-(4-

цианометил-піперазин-1-іл)-N-метил-4-о-толіл-нікотинамід

Вказану сполуку отримали у вигляді білої твердої речовини, з порівнянним виходом, по методиці, описаній вище для отримання N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-6-[4-(2-гідрокси-етил)-піперазин-1-іл]-N-метил-4-о-толіл-нікотинаміда (Приклад 54), з використанням хлор-ацетонітрила замість 2-бром-етанола.

MS m/e (%): 576 (M+H<sup>+</sup>, 100).

Приклад 56

N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-6-[4-(2-(2-гідрокси-етокси)-етил)-піперазин-1-іл]-N-метил-4-о-толіл-нікотинамід

Суміш 400мг (0,746ммоль) N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-метил-6-піперазин-і-іл-4-о-толіл-нікотинаміда (Приклад 53), 0,18мл (1,7ммоль) 2-(2-хлоретокси)-етанола і 0,189г (1,35ммоль) карбонату калію в 8мл ацетонітрила перемішували протягом 48 годин при 85°C. Після охолодження до кімнатної температури додали 40мл 1N розчину гідроксиду натрію. Після екстракції трьома порціями по 60мл дихлорметана, сушки сульфатом натрію і концентрування отримали 528мг сирого продукту. Миттєва колонкова хроматографія забезпечила вихід 300мг (64,4%) вказаної сполуки у вигляді світло-коричневої твердої речовини.

MS m/e (%): 625 (M+H<sup>+</sup>, 100).

Приклад 57

N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-метил-6-(4-[1,2,4]-оксадіазол-3-ілметил-піперазин-1-іл)-4-о-толіл-нікотинамід

Суміш 200мг (0,373ммоль) N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-метил-6-піперазин-і-іл-4-о-толіл-нікотинаміда (Приклад 53), 66мг (0,56ммоль) 3-(хлорметил)-1,2,4-оксадіазола і 62мг (0,45ммоль) карбонату калію в 4мл ацетонітрила перемішували при 45°C протягом 1г. і при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавили 10мл води і екстрагували трьома порціями по 30мл дихлорметана. Після сушки сульфатом натрію і концентрування отримали 244мг сирого продукту. Миттєва колонкова хроматографія забезпечила вихід 80мг (34,7%) вказаної сполуки у вигляді червоно-коричневої твердої речовини.

MS m/e (%): 619 (M+H<sup>+</sup>, 100).

Приклад 58

N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-метил-6-[4-(5-оксо-4,5-дигідро-1H-[1,2,4]-триазол-3-ілметил)-піперазин-1-іл]-4-о-толіл-нікотинамід

Суміш 800мг (1,49ммоль) N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-метил-6-піперазин-і-іл-4-о-толіл-нікотинаміда (Приклад 53), 296мг (1,79ммоль) N-карбометокси-2-хлорацетамідразона і 0,52мл (3,0ммоль) N-етил-дізопропіламіна в 14мл ацетонітрила перемішували при кімнатній температурі протягом 2г. Реакційну суміш розбавили 20мл води і екстрагували трьома порціями по 50мл дихлорметана. Об'єднані екстракти висушили сульфатом натрію і концентрували. Залишок розчинили в 14мл ДМФ (диметилформамід), і додали 0,29мл (1,6ммоль) N-етил-дізопропіламіна. Реакційну суміш перемішували протягом ночі. Концентрування і сушка під вакуу-

мом забезпечили вихід 1,09г сирого продукту. Миттєва колонкова хроматографія забезпечила вихід 820мг (86,8%) вказаної сполуки у вигляді світло-коричневої твердої речовини.

MS m/e (%): 634 (M+H<sup>+</sup>, 100).

Приклад 59

N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-6-(4-форміл-піперазин-1-іл)-N-метил-4-о-толіл-нікотинамід

До суміші 0,089мл (1,1ммоль) N,N-диметилформаміда і 38мг (0,56ммоль) імідазола по краплинах додали 0,071мл (0,56ммоль) триметилхлорсилана при кімнатній температурі. Реакційну суміш охолодили до 0°C і додали 0,10г (0,19ммоль) N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-метил-6-піперазин-1-іл-4-о-толіл-нікотинаміда (Приклад 53). Видалили крижану баню і перемішували суміш протягом ночі. Реакцію погасили сумішшю 2мл 1N водного розчину соляної кислоти і 4мл води і екстрагували суміш етилацетатом. Об'єднані екстракти висушили сульфатом натрію і концентрували. Після миттєвої колонкової хроматографії отримали 81мг (82%) вказаної сполуки у вигляді білої твердої речовини.

MS m/e (%): 565 (M+H<sup>+</sup>, 100).

Приклад 60

N-метил-N-(2-метил-нафтален-1-ілметил)-6-морфолін-4-іл-4-о-толіл-нікотинамід

а) N-метил-о-морфолін-4-іл-4-о-толіл-нікотинамід

Вказану сполуку отримали у вигляді брудно-білої твердої речовини, з порівнянним виходом, по методиці, описаній вище для отримання 4-[5-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-метил-карбамоіл]-4-о-толіл-піридин-2-іл]-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (Приклад 43, етап б), з використанням морфоліна замість 1-трет-бутоксикарбонілпіперазина.

MS m/e (%): 311 (M<sup>+</sup>, 63).

б) N-метил-N-(2-метил-нафтален-1-ілметил)-6-морфолін-4-іл-4-о-толіл-нікотинамід

Вказану сполуку отримали у вигляді білої твердої речовини, з порівнянним виходом, по методиці, описаній вище для отримання N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-метил-6-морфолін-4-іл-4-о-толіл-нікотинаміда (Приклад 12, етап е)), з використанням 1-хлорметил-2-метилнафталена замість 3,5-біс-трифторметил-бензилброміда.

MS m/e (%): 466 (M+H<sup>+</sup>, 100).

Приклад 61

N-метил-6-морфолін-4-іл-N-нафтален-1-ілметил-4-о-толіл-нікотинамід

Вказану сполуку отримали у вигляді безбарвного в'язкого масла, з порівнянними виходами речовин, по методиці, описаній вище для отримання N-метил-N-(2-метил-нафтален-1-ілметил)-6-морфолін-4-іл-4-о-толіл-нікотинаміда (Приклад 60), з використанням 1-хлорметилнафталена замість 1-хлорметил-2-метилнафталена на етапі б).

MS m/e (%): 452 (M+H<sup>+</sup>, 100).

Приклад 62

N-(2-метокси-нафтален-1-ілметил)-N-метил-6-морфолін-4-іл-4-о-толіл-нікотинамід

Вказану сполуку отримали у вигляді безбарвного в'язкого масла, з порівнянними виходами речовин, по методиці, описаній вище для отримання N-метил-N-(2-метил-нафтален-1-ілметил)-6-

морфолін-4-іл-4-о-толїл-нікотинаміда (Приклад 60), з використанням толуол-4-сульфонової кислоти 2-метокси-нафтаден-1-їлметилового ефіру замість 1-хлорметил-2-метилнафтаден-1-їлметил) b).

MS m/e (%): 482 (M+H<sup>+</sup>, 100).

Приклад 63

N-(2-метокси-бензил)-N-метил-6-морфолін-4-іл-4-о-толїл-нікотинамід

Вказану сполуку отримали у вигляді безбарвного в'язкого масла, з порівнянними виходами речовин, по методиці, описаній вище для отримання N-метил-N-(2-Мероп-нафтаден-1-їлметил)-6-морфолін-4-іл-4-о-толїл-нікотинаміда (Приклад 60), з використанням 2-метокси-бензилхлориду замість 1-хлорметил-2-метилнафтаден-1-їлметил) b).

MS m/e (%): 432 (M+H<sup>+</sup>, 100).

Приклад 64

N-(5-хлор-2-метокси-бензил)-N-метил-6-морфолін-4-іл-4-о-толїл-нікотинамід

Вказану сполуку отримали у вигляді білої твердої речовини, з порівнянними виходами речовин, по методиці, описаній вище для отримання N-метил-N-(2-метил-нафтаден-1-їлметил)-6-морфолін-4-іл-4-о-толїл-нікотинаміда (Приклад 60), з використанням 5-хлор-2-метокси-бензилхлориду замість 1-хлорметил-2-метилнафтаден-1-їлметил) b).

MS m/e (%): 466 (M+H<sup>+</sup>, 100).

Приклад 65

N-(2-хлор-5-метокси-бензил)-N-метил-6-морфолін-4-іл-4-о-толїл-нікотинамід

Вказану сполуку отримали у вигляді білої твердої речовини, з порівнянними виходами речовин, по методиці, описаній вище для отримання N-метил-N-(2-метил-нафтаден-1-їлметил)-6-морфолін-4-іл-4-о-толїл-нікотинаміда (Приклад 60), з використанням 2-хлор-5-метокси-бензилброміда замість 1-хлорметил-2-метилнафтаден-1-їлметил) b).

MS m/e (%): 466 (M+H<sup>+</sup>, 100).

Приклад 66

N-метил-6-морфолін-4-іл-N-пентафторфенїлметил-4-о-толїл-нікотинамід

Вказану сполуку отримали у вигляді білої твердої речовини, з порівнянними виходами речовин, по методиці, описаній вище для отримання N-метил-N-(2-метил-нафтаден-1-їлметил)-6-морфолін-4-іл-4-о-толїл-нікотинаміда (Приклад 60), з використанням 2,3,4,5,6-пентафтор-бензилброміда замість 1-хлорметил-2-метилнафтаден-1-їлметил) b).

MS m/e (%): 492 (M+H<sup>+</sup>, 100).

Приклад 67

N-метил-6-морфолін-4-іл-N-нафтаден-2-їлметил-4-о-толїл-нікотинамід

Вказану сполуку отримали у вигляді білої твердої речовини, з порівнянними виходами речовин, по методиці, описаній вище для отримання N-метил-N-(2-метил-нафтаден-1-їлметил)-6-морфолін-4-іл-4-о-толїл-нікотинаміда (Приклад 60), з використанням 2-хлорметил-нафтаден-1-їлметил) b).

MS m/e (%): 452 (M+H<sup>+</sup>, 100).

Приклад 68

N-[2-метокси-5-(5-трифторметил-тетразол-1-

їл)-бензил]-N-метил-6-морфолін-4-іл-4-о-толїл-нікотинамід

Вказану сполуку отримали у вигляді білої твердої речовини, з порівнянними виходами речовин, по методиці, описаній вище для отримання N-метил-N-(2-метил-нафтаден-1-їлметил)-6-морфолін-4-іл-4-о-толїл-нікотинаміда (Приклад 60), з використанням толуол-4-сульфонової кислоти [2-метокси-5-(5-трифторметил-тетразол-1-їл)-фенїл]-метилового ефіру замість 1-хлорметил-2-метилнафтаден-1-їлметил) b).

MS m/e (%): 568 (M+H<sup>+</sup>, 100).

Приклад 69

N-(1,4-диметокси-нафтаден-2-їлметил)-N-метил-6-морфолін-4-іл-4-о-толїл-нікотинамід

Вказану сполуку отримали у вигляді безбарвного в'язкого масла, з порівнянними виходами речовин, по методиці, описаній вище для отримання N-метил-N-(2-метил-нафтаден-1-їлметил)-6-морфолін-4-іл-4-о-толїл-нікотинаміда (Приклад 60), з використанням 2-хлорметил-1,4-диметокси-нафтаден-1-їлметил) b).

MS m/e (%): 512 (M+H<sup>+</sup>, 100).

Приклад 70

5'-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-метил-карбамоїл]-4'-о-толїл-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']бипіридинїл-4-карбонова кислота

Суміш 200мг (0,33ммоль) 5'-[(3,5-біс-трифторметил-бензил)-метил-карбамоїл]-4'-о-толїл-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,2']бипіридинїл-4-карбонової кислоти етилового ефіру (Приклад 45), 10мл 1N водного розчину гідроксиду натрію і 10мл метанолу перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після промивки 2 порціями етилацетату водний шар підкислили до pH 4 1N водним розчином соляної кислоти. Після екстракції дихлорметаном, сушки сульфатом натрію і миттєвої колонкової хроматографії отримали 81мг (42%) вказаної сполуки у вигляді білої твердої речовини.

MS m/e (%): 580 (M+H<sup>+</sup>, 100).

Приклад 71

N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-N-метил-6-[4-(1H-тетразол-5-їлметил)-піперазин-1-їл]-4-о-толїл-нікотинамід

Суміш 0,10г (0,17ммоль) N-(3,5-біс-трифторметил-бензил)-6-(4-ціанометил-піперазин-1-їл)-N-метил-4-о-толїл-нікотинаміда (Приклад 55), 34мг (0,52ммоль) азиду натрію і 36мг (0,26ммоль) триетиламонійхлориду в 1мл 1-метил-2-пірролідона нагрівали при зрошуванні протягом 2г. Після охолодження до кімнатної температури додали 6мл крижаної води. Суміш підкислили 1N розчином соляної кислоти до pH 1-2 і екстрагували дихлорметаном. Після сушки об'єднаних екстрактів сульфатом натрію, концентрування і миттєвої колонкової хроматографії отримали 95мг (88%) вказаної сполуки у вигляді світло-коричневої твердої речовини.

MS m/e (%): 619 (M+H<sup>+</sup>, 100).

Приклад 72

N-(6-бензіпаміно-4-о-толїл-піридин-3-їл)-2-(3,5-біс-трифторметил-фенїл)-N-метил-ізобутирамід  
а) 2-бензил-N5-метил-4-о-толїл-піридин-2,5-діамін

Вказану сполуку отримували по методиці, опи-

саній вище для синтезу метил-(6-морфолін-4-іл-4-о-толil-пiридин-3-іл)-аміна (Приклад 23, етап f).

MS m/e (%): 304 (M+H<sup>+</sup>, 100).

b) Бензил-(5-метиламіно-4-о-толil-пiридин-2-іл)-карбамінової кислоти бензиловий ефір

До розчину 2,03 (6,7ммоль) N2-бензил-N5-метил-4-о-толil-пiридин-2,5-діаміна в 100мл дихлорметана і 40мл N-етилдізопропіламіна при 0°C по краплинах додали розчин 2,1мл (14,09ммоль) бензилхлорформата в 50мл дихлорметана. Після Перемішування протягом 2г. при кімнатній температурі реакційну суміш промили водою (2x50мл), сольовим розчином (50мл), висушили (сульфатом магнію) і випарили. Після хроматографії залишку отримали 2,36г (80%) вказаної сполуки у вигляді світло-коричневих кристалів. Т. пл. 110-112°C.

MS m/e (%): 438 (M+H<sup>+</sup>, 100).

c) Бензил-(5-([2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-2-метил-пропіоніл]-метил-аміно)-4-о-толil-пiридин-2-іл)-карбамінової кислоти бензиловий ефір

До розчину 1,075г (2,5ммоль) бензил-(5-метиламіно-4-о-толil-пiридин-2-іл)-карбамінової кислоти бензилового ефіру в 10мл дихлорметана і 1мл N-етилдізопропіламіна при 0°C по краплинах додали розчин 1,15мл (3,5ммоль) 2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-2-метил-пропіонової кислоти хлориду в 2мл дихлорметана і перемішували суміш протягом 3г. при кімнатній температурі. Розчин промили водою (20мл), насиченим водним розчином гідрокарбоната натрію (20мл) і сольовим розчином (20мл), висушили (сульфатом магнію) і випарили. Після хроматографії залишку отримали 1,15г (62%) вказаної сполуки у вигляді жовтого масла.

MS m/e (%): 720 (M+H<sup>+</sup>, 100).

d) N-(6-бензіламіно-4-о-толil-пiридин-3-іл)-2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-метил-ізобутирамід

До розчину 973мг (1,35ммоль) бензил-(5-([2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-2-метил-пропіоніл]-метил-аміно)-4-о-толil-пiридин-2-іл)-карбамінової кислоти бензилового ефіру в 13мл метанола і 1мл N,N-диметилформаміда додали 40мг 10% паладію на активованому вугіллі і гідрогенізували суміш (при кімнатній температурі, 1бар) протягом 1г. Фільтрацією каталізатора і випарюванням фільтрату отримали 795мг (розрахунково) вказаної сполуки у вигляді жовтого масла.

MS m/e (%): 586 (M+H<sup>+</sup>, 100).

Приклад 73

N-(6-аміно-4-о-толil-пiридин-3-іл)-2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-метил-ізобутирамід

Розчин 750мг (1,28ммоль) N-(6-бензіламіно-4-о-толil-пiридин-3-іл)-2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-метил-ізобутираміда (Приклад 73, етап d) в 25мл 5N розчину соляної кислоти в етанолі випарили до сухого стану, а залишок розчинили в 30мл метанолу і гідрогенізували в присутності 60мг 10% паладію на активованому вугіллі (при кімнатній температурі, 10бар) протягом 20г. Після фільтрації каталізатора і випарювання розчинника залишок розчинили в 30мл етилацетата, двічі промили насиченим розчином гідрокарбоната натрію і висушили (сульфатом магнію). Після випарювання розчину отримали 514мг (81%) вказаної сполуки у вигляді світло-коричневих кристалів.

MS m/e (%): 496 (M+H<sup>+</sup>, 100).

Приклад 74

2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-[6-(диметиламіно-метиленаміно)-4-о-толil-пiридин-3-іл)-N-метил-ізобутирамід

До розчину 100мг (0,2ммоль) N-(6-аміно-4-о-толil-пiридин-3-іл)-2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-метил-ізобутираміда (Приклад 73) в 4мл N,N-диметилформаміда при 0°C додали 11мг (0,252ммоль) гідриду натрію у вигляді 60% дисперсії в маслі і перемішували суміш протягом 30хв. без охолодження. Потім додали 28мг (0,218ммоль) бензолсульфонілхлориду при 0°C і перемішували розчин протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш вилили у воду і екстрагували етилацетатом (3x10мл). Об'єднані екстракти промили водою (3x20мл), сольовим розчином (20мл), висушили (сульфатом магнію) і випарили. Після хроматографії залишку отримали 51мг (46%) вказаної сполуки у вигляді білої піни.

MS m/e (%): 551 (M+H<sup>+</sup>, 100).

Приклад 75

2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-(6-метансульфоніламіно-4-о-толil-пiридин-3-іл) N-метил-ізобутирамід

До розчину 100мг (0,2ммоль) N-(6-аміно-4-о-толil-пiридин-3-іл)-2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-метил-ізобутираміда (Приклад 73) в 2мл піридину додали 27мг (0,35ммоль) метансульфонілхлориду і перемішували суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Після випарювання розчинника залишок розчинили в етилацетаті, двічі промили насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, сольовим розчином і висушили (сульфатом магнію). Після хроматографії залишку отримали 24мг (42%) вказаної сполуки у вигляді білої піни.

MS m/e (%): 574 (M+H<sup>+</sup>, 100).

Приклад 76

N-(6-бензолсульфоніламіно-4-о-толil-шридин-3-іл)-2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-метил-ізобутирамід

До розчину 100мг (0,2ммоль) N-(6-аміно-4-о-толil-пiридин-3-іл)-2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-N-метил-ізобутираміда в 4мл дихлорметана і 85мг N-етилдізопропіламіна додали 56мг (0,436ммоль) бензолсульфонілхлориду і перемішували суміш протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш двічі промили насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і висушили (сульфатом магнію). Після хроматографії залишку отримали 26мг (28%) вказаної сполуки у вигляді білої піни.

MS m/e (%): 634 (M+H<sup>+</sup>, 100).

Приклад A

Таблетки наступного складу виготовляли звичайним способом:

	мг/таблетка
Активна речовина	5
Лактоза	45
Кукурудзяний крохмаль	15
Мікрористалічна целюлоза	34
Стеарат магнію	1
Вага таблетки	100

Приклад B

Виготовляли капсули наступного складу:

45		71547	46
	мг/капсула		мг/суп.
Активна речовина	10	Активна речовина	15
Лактоза	155	Супозиторіальна маса	1285
Кукурудзяний крохмаль	30	Загальна вага	1300
Тальк	5	Супозиторіальну масу розплавляли в скляній або сталій судині, ретельно перемішали і охолодили до 45°C. Після цього додали тонкодисперсний порошок активної речовини і перемішували до його повного диспергування. Суміш вилили в форми для супозиторіїв відповідного розміру, залишили охолоджуватися, потім вийняли супозиторії з форм і роздільно упаковували у восковий папір або металеву фольгу.	
Вага вмісту капсули	200		
Активну речовину, лактозу і кукурудзяний крохмаль спочатку змішували в змішувачі, а потім в дробарці. Суміш повернули в змішувач, додали тальк і ретельно перемішали. Цією сумішшю за допомогою машини заповнили тверді желатинові капсули.			
Приклад С			
Виготовляли супозиторії наступного складу:			