



УКРАЇНА

(19) UA (11) 71538 (13) C2

(51) 7 C07D241/04,295/04,A61K31/495

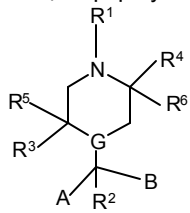
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ПІПЕРАЗИНУ АБО ПІПЕРИДИНУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ (ВАРІАНТИ), ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ (ВАРІАНТИ)

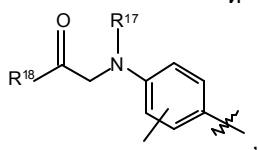
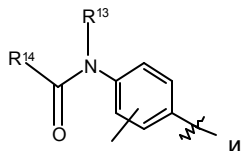
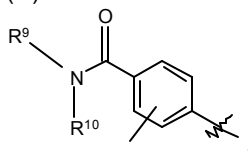
1

2

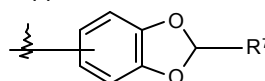
- (21) 98074034  
(22) 11.12.1996  
(24) 15.12.2004  
(86) PCT/SE96/01635, 11.12.1996  
(31) 9504661-1  
(32) 22.12.1995  
(33) SE  
(46) 15.12.2004, Бюл. № 12, 2004 р.  
(72) Робертс Едвард, GB, Плюбек Ніклас, SE, Валестедт Клаес, SE  
(73) АСТРА ФАРМА ІНК., СА  
(56) WO 9315062 A, 05.08.1993  
WO 9403436 A, 17.02.1994  
(57) 1. Производное пиперазина или пиперидина общей формулы (I)



- где  
G представляет собой атом углерода или азота;  
A выбирают из  
(i) фенила, замещенного любым из -COOH, -CONH<sub>2</sub>, COOCH<sub>3</sub>, -CN, NH<sub>2</sub> или -COCH<sub>3</sub>;  
(ii) нафтила, бензофурила и хинолинила; и  
(iii)



где фенильное кольцо каждого заместителя А может быть необязательно и независимо замещено одним или двумя заместителями, выбранными из водорода, CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>CF<sub>3</sub>, CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, COR<sup>7</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>SOR<sup>7</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> и (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, где o = 0, 1 или 2, а R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> имеют нижеуказанные значения; R<sup>1</sup> выбирают из водорода; разветвленного или прямого C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкенила, -CO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила), (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила)-В, где В имеет нижеуказанные значения; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкила; C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> (алкилциклоалкила), где алкил представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкил, а циклоалкил представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил; C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арила; и гетероарила, имеющего от 5 до 10 атомов, выбранных из любого из С, S, N и О; при этом C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> арил и гетероарил могут быть необязательно замещены одним или двумя заместителями, выбранными из водорода, CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>CF<sub>3</sub>, галогена, CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, COR<sup>7</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>SOR<sup>7</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> и (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, где o = 0, 1 или 2, а R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> имеют нижеуказанные значения; каждый из R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> независимо имеет значения, указанные выше для R<sup>1</sup>; R<sup>2</sup> выбирают из водорода, CH<sub>3</sub>, OR<sup>1</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup> и CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, где R<sup>1</sup> имеет вышеуказанные значения; каждый из R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>17</sup> и R<sup>18</sup> независимо имеет значения, указанные выше для R<sup>1</sup>; В выбирают из фенила, нафтила, индолила, бензофурила, дигидробензофурила, бензотиофенила, пиррида, фурила, хинолинила, изохинолинила, циклогексила, циклогексена, цикlopentила, cyclopentенила, инданила, инденила, тетрагидронафтила, тетрагидрохинолила, тетрагидроизохинолинила, тетрагидрофурила, пирролидинила, индазолинила и



при этом каждая В-группа необязательно замещена 1-2 заместителями, независимо выбранными из водорода, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, галогена, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>COR<sup>7</sup> и OR<sup>7</sup>, где p = 0 или 1 и где R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> имеют вышеуказанные значения; каждый из R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> независимо выбирают из R<sup>7</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>COR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,

(13) C2

(11) 71538

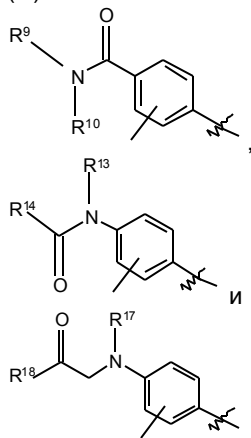
(19) UA

$(\text{CH}_2)_p\text{CO}_2\text{R}^7$ ,  $(\text{CH}_2)_p\text{Ph}$ ,  $(\text{CH}_2)_p(\text{p-OHPh})$ ,  $(\text{CH}_2)_{p-3}$ -индолила,  $(\text{CH}_2)_p\text{SR}^7$  и  $(\text{CH}_2)_p\text{OR}^7$ , где  $p = 0, 1, 2, 3$  или  $4$ , а  $\text{R}^7$  и  $\text{R}^8$  имеют вышеуказанные значения; а также фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I), их изомеры, гидраты, изоформы и пролекарства; при условии, что В не может представлять собой (а) фенил, замещенный гидроксилом, и его сложные эфиры; (б) фенил, замещенный аминами и карбоксамидами; (с) фенил, замещенный  $\text{CH}_3$ , галогеном или группой  $\text{OR}^7$ , где  $\text{R}^7$  представляет  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  алкил, когда А представляет собой фенил, замещенный  $-\text{COOH}$ , G представляет N,  $\text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6$  представляют H и  $\text{R}^1$  представляет  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  алкил.

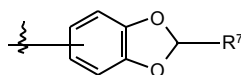
2. Соединение формулы I по п.1, где

G представляет собой атом углерода или азота; А выбирают из

- (i) фенила, замещенного любым из  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $\text{COOCH}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $\text{NH}_2$  или  $-\text{COCH}_3$ ;
- (ii) нафтила, бензофуридила и хинолинила; и
- (iii)



где фенильное кольцо каждого заместителя А может быть необязательно и независимо замещено одним или двумя заместителями, выбранными из водорода,  $\text{CH}_3$ ,  $(\text{CH}_2)_o\text{CF}_3$ ,  $\text{CONR}^7\text{R}^8$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^7$ ,  $\text{COR}^7$ ,  $(\text{CH}_2)_o\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $(\text{CH}_2)_o\text{CH}_3(\text{CH}_2)_o\text{SOR}^7$ ,  $(\text{CH}_2)_o\text{SO}_2\text{R}^7$  и  $(\text{CH}_2)_o\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ , где  $o = 0, 1$  или  $2$ , а  $\text{R}^7$  и  $\text{R}^8$  имеют нижеуказанные значения;  $\text{R}^1, \text{R}^7$  и  $\text{R}^8$  каждый независимо выбирают из водорода; разветвленного или прямого  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  алкила, аллила,  $-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ алкила})$ ;  $\text{C}_3$ - $\text{C}_5$  циклоалкила;  $\text{C}_4$ - $\text{C}_8$  (алкил-циклоалкила), где алкил представляет собой  $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$  алкил, а циклоалкил представляет собой  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$  циклоалкил; и фенила;  $\text{R}^2$  представляет собой водород, метил или  $\text{OR}^1$ , где  $\text{R}^1$  имеет вышеуказанные значения;  $\text{R}^9, \text{R}^{10}, \text{R}^{13}, \text{R}^{14}, \text{R}^{17}$  и  $\text{R}^{18}$  каждый независимо имеет значения, указанные выше для  $\text{R}^1$ ; В выбирают из фенила, нафтила, индолила, бензофуридила, дигидробензофуридила, бензотиофенила, пиррида, фуридила, хинолинила, изохинолинила, циклогексила, циклогексенила, цикlopентила, cyclopentenila, инданила, инденила, тетрагидронафтила, тетрагидрохинолина, тетрагидроизохинолинила, тетрагидрофуридила, пирролидинила, индазолинила и



при этом каждая В-группа необязательно замещена 1-2 заместителями, независимо выбранными из водорода,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CF}_3$ , галогена,  $(\text{CH}_2)_p\text{CONR}^7\text{R}^8$ ,  $(\text{CH}_2)_p\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $(\text{CH}_2)_p\text{COR}^7$  и  $\text{OR}^7$ , где  $p = 0$  или  $1$ , и где  $\text{R}^7$  и  $\text{R}^8$  имеют вышеуказанные значения;  $\text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5$  и  $\text{R}^6$  каждый независимо выбирают из водорода,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}(\text{Me})_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})_2$ ,  $\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2\text{CH}_3(\text{CH}_2)_p\text{CONR}^7\text{R}^8$ ,  $(\text{CH}_2)_p\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $(\text{CH}_2)_p\text{CONR}^7\text{R}^8$ ,  $(\text{CH}_2)_p\text{CO}_2\text{R}^7$ ,  $(\text{CH}_2)_p\text{Ph}$ ,  $(\text{CH}_2)_p(\text{p-OHPh})$ ,  $(\text{CH}_2)_{p-3}$ -индолила,  $(\text{CH}_2)_p\text{SR}^7$  и  $(\text{CH}_2)_p\text{OR}^7$ , где  $p = 0, 1, 2$  или  $3$ , и где  $\text{R}^7$  и  $\text{R}^8$  имеют вышеуказанные значения;

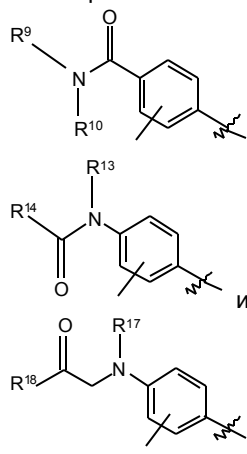
при условии, что В не может представлять собой (а) фенил, замещенный гидроксилом, и его сложные эфиры;

- (б) фенил, замещенный аминами и карбоксамидами;
- (с) фенил, замещенный  $\text{CH}_3$ , галогеном или группой  $\text{OR}^7$ , где  $\text{R}^7$  представляет  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  алкил, когда А представляет собой фенил, замещенный  $-\text{COOH}$ , G представляет N,  $\text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6$  представляют H и  $\text{R}^1$  представляет  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  алкил.

3. Соединение формулы I по п.1, где

G представляет собой атом азота;

А выбирают из

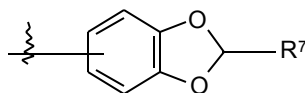


где  $\text{R}^9, \text{R}^{10}, \text{R}^{13}, \text{R}^{14}, \text{R}^{17}$  и  $\text{R}^{18}$  каждый представляет собой этиловую группу;

$\text{R}^1$  выбирают из водорода, метила, этила, аллила или  $\text{CH}_2$ -циклопропила;

$\text{R}^2$  представляет собой H, метил или  $\text{OR}^1$ ;

В выбирают из фенила, нафтила, индолила, бензофуридила, дигидробензофуридила, бензотиофенила, фуридила, хинолинила, изохинолинила, циклогексила, циклогексенила, cyclopentila, cyclopentenila, инданила, инденила, тетрагидронафтила, тетрагидрохинолина, тетрагидроизохинолинила, тетрагидрофуридила, индазолинила и



при этом каждая В-группа необязательно замещена 1-2 заместителями, независимо выбранными из водорода, метила,  $\text{CF}_3$ , галогена,  $(\text{CH}_2)_p\text{CONR}^7\text{R}^8$ ,  $(\text{CH}_2)_p\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $(\text{CH}_2)_p\text{COR}^7$  и  $\text{OR}^7$ , где  $p = 0$  или  $1$ , и где  $\text{R}^7$  и  $\text{R}^8$  имеют значения, указанные выше

для R<sup>1</sup>;

каждый из R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> независимо выбирают из H, CH<sub>3</sub>, CH(Me)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH(Me)<sub>2</sub>, CH(Me)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>Ph, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(p-OHPh), (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-3-индолила, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>SR<sup>7</sup> и (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>7</sup>; где p = 0, 1 или 2, и где R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> имеют вышеуказанные значения.

4. Соединение формулы (I) по п.1, представляющее собой любое из следующих соединений:

(±)-транс-1-(3-метокси-α-(1-нафтил)бензил)-2,5-диметилпиперазин;

(±)-3-((α R<sup>\*</sup>/S<sup>\*</sup>)-α-((2S<sup>\*</sup>,5R<sup>\*</sup>)-4-аллил-2,5-диметил-1-пиперазинил)-1-нафтил)анизол;

(±)-транс-1-(3-метокси-α-(2-нафтил)бензил)-2,5-диметилпиперазин;

(±)-3-((α R<sup>\*</sup>/S<sup>\*</sup>)-α-((2S<sup>\*</sup>,5R<sup>\*</sup>)-4-аллил-2,5-диметил-1-пиперазинил)-2-нафтил)анизол;

(±)-транс-1-(3-метокси-α-(2'-бензофуранил)бензил)-2,5-диметилпиперазин;

(±)-3-((α R<sup>\*</sup>/S<sup>\*</sup>)-α-((2S<sup>\*</sup>,5R<sup>\*</sup>)-4-аллил-2,5-диметил-1-пиперазинил)-2-бензофуранил)анизол;

(±)-3-((α R<sup>\*</sup>/S<sup>\*</sup>)-α-((2S<sup>\*</sup>,5R<sup>\*</sup>)-4-циклопропилметил-2,5-диметил-1-пиперазинил)-2-бензофуранил)анизол;

(±)-транс-1-(3-метокси-α-(6'-хинолинил)бензил)-2,5-диметилпиперазин;

(±)-3-((α R<sup>\*</sup>/S<sup>\*</sup>)-α-((2S<sup>\*</sup>,5R<sup>\*</sup>)-4-аллил-2,5-диметил-1-пиперазинил)-6-хинолинил)анизол;

(±)-3-((α R<sup>\*</sup>/S<sup>\*</sup>)-α-((2S<sup>\*</sup>,5R<sup>\*</sup>)-4-аллил-2,5-диметил-1-пиперазинил)-6-хинолинил)анизол;

(±)-3-((α R<sup>\*</sup>/S<sup>\*</sup>)-α-((2S<sup>\*</sup>,5R<sup>\*</sup>)-4-циклопропилметил-2,5-диметил-1-пиперазинил)-6-хинолинил)анизол;

(±)-транс-1-(3-метокси-α-(4-хинолинил)бензил)-2,5-диметилпиперазин;

(±)-3-((α R<sup>\*</sup>/S<sup>\*</sup>)-α-((2S<sup>\*</sup>,5R<sup>\*</sup>)-4-аллил-2,5-диметил-1-пиперазинил)-4-хинолинил)анизол;

(±)4-((α-(1-пиперазинил))-4-хлорбензил)-N,N-диэтилбензамид;

(±)4-((α-(4-аллил))-1-пиперазинил)-4-хлорбензил)-N,N-диэтилбензамид•2HCl;

(±)4-((α-(1-пиперазинил))-2-нафтилметил)-N,N-диэтилбензамид;

(±)4-((α-(4-аллил))-1-пиперазинил)-2-нафтилметил)-N,N-диэтилбензамид;

(±)4-((α-(1-пиперазинил))-4-ксилил)-N,N-диэтилбензамид;

(±)4-((α-(4-аллил)-1-пиперазинил))-4-ксилил)-N,N-диэтилбензамид•2HCl;

(±)4-((α-(1-пиперазинил))-3-ксилил)-N,N-диэтилбензамид•2HCl;

(±)4-((α-(1-пиперазинил))-циклогексилметил)-N,N-диэтилбензамид;

(±)4-((α-(1-пиперазинил))-3,4-диметилбензил)-N,N-диэтилбензамид;

(±)4-((α-(1-пиперазинил))-1-нафтилметил)-N,N-диэтилбензамид;

4-(4-(2-диметил-5-метилпиперазинил)-3-метоксибензил)-N,N-диэтилбензамид дигидрохлорид;

4-(4-(1-аллил-2-диметил-5-метилпиперазинил)-3-метоксибензил)-N,N-диэтилбензамид дигидрохлорид;

4-(1-(4-аллил-2-диметил-5-метилпиперазинил)-3-метоксибензил)-N,N-диэтилбензамид дигидрохлорид;

4-(1-(2-диметил-5-метилпиперазинил)-3-метоксибензил)-N,N-диэтилбензамид дигидрохлорид;

4-((1-пиперазинил)бензил)-N,N-диэтилбензамид дигидрохлорид;

4-((4-аллил-1-пиперазинил)бензил)-N,N-диэтилбензамид дигидрохлорид;

4-((4-ацетил-1-пиперазинил)бензил)-N,N-диэтилбензамид гидрохлорид;

4-(4-(2-гидроксиметил-5-метил)пиперазинил)бензил)-N,N-диэтилбензамид дигидрохлорид;

4-((4-(2-гидроксиметил-5-метил)пиперазинил)-3-метокси-бензил)-N,N-диэтилбензамид дигидрохлорид;

4-((4-(1-аллил-2-гидроксиметил-5-метил)пиперазинил)-3-метоксибензил)-N,N-диэтилбензамид дигидрохлорид;

метил 3-((2-нафтил)-(3-метилпиперазинил)метил)фениловый эфир дигидрохлорид;

метил 3-((2-нафтил)-(4-аллил-2-метилпиперазинил)метил)фениловый эфир дигидрохлорид;

4-((1-пиперазинил)бензил)бензойной кислоты дигидрохлорид;

4-((1-пиперазинил)бензил)-N-этилбензамид гидрохлорид;

метил 4-((4-трет-бутоксикарбонил-1-пиперазинил)бензил)бензоат;

метил 4-((1-пиперазинил)бензил)бензоат дигидрохлорид;

4-(1-пиперазинил)бензил)бензонитрил дигидрохлорид;

4-(1-пиперазинил)бензил)ацетофенон дигидрохлорид;

4-((α-4-пиперидинил)бензил)-N,N-диэтилбензамид;

N,N-диэтил-4-(3-метоксибензил-1-пиперазинил)бензамид;

N,N-диэтил-4-[(4-аллил-1-пиперазинил)-3-метоксибензил]бензамид;

4-[(N-бензил-1-пиперазинил)бензил]анилин;

4-[(N-бензил-1-пиперазинил)бензил]ацетанилид;

4-[(N-бензил-1-пиперазинил)бензил]метансульфонамид;

метил-N-4-[(N-бензил-1-пиперазинил)бензил]-2-метилацетат; и

4-[(N-бензил-1-пиперазинил)-3-фторбензил]ацетанилид.

5. Соединение по любому из пп.1-4 в виде его гидрохлоридной соли.

6. Соединение по любому из пп.1-5 для использования в терапии.

7. Соединение по п.6, предназначенное для снятия боли.

8. Соединение по п. 6, предназначенное для терапии желудочно-кишечных заболеваний.

9. Соединение по п. 6, предназначенное для терапии повреждений позвоночника.

10. Соединение по п. 6, предназначенное для терапии нарушений симпатической нервной системы.

11. Соединение по любому из пп.1-5, обладающее анальгезирующей активностью.

12. Соединение по любому из пп.1-5, дополнительно меченое изотопами.

13. Способ лечения желудочно-кишечных заболеваний, **отличающийся** тем, что пациенту, нуждающемуся в таком лечении, вводят эффективное количество соединения по любому из пп. 1-5.

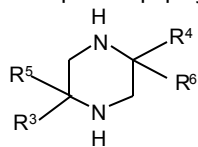
14. Способ лечения повреждений позвоночника, **отличающийся** тем, что пациенту, нуждающемуся в таком лечении, вводят эффективное количество соединения по любому из пп. 1-5.

15. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения по любому из пп.1-5 в качестве активного ингредиента вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

16. Способ получения соединения по любому из пп.1-5, **отличающийся** тем, что

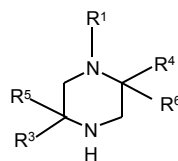
(i) альдегид  $R^1\text{-CHO}$  или кетон  $R^1\text{-C(=O)-R}$  обрабатывают нуклеофилом, таким как реактив Гриньяра  $R''\text{-MgY}$ , где Y представляет атом галогена, или литийорганический реагент  $R''\text{-Li}$ , с получением соответствующего спирта  $R^1\text{-CH(OH)-R''}$  или  $R^1\text{-CR(OH)-R''}$ , в котором фрагмент  $R^1\text{-CH-R''}$  или  $R^1\text{-C(R)-R''}$  соответствует по структуре  $R^1$ , определенному в п. 1;

(ii) полученный спирт  $R^1\text{-CH(OH)-R''}$  или  $R^1\text{-CR(OH)-R''}$  превращают в производное  $R^1\text{-CH(X)-R''}$  или  $R^1\text{-CR(X)-R''}$  с удобной уходящей группой X, такой как сложный эфир, сульфат или галогенид, которую, в свою очередь, замещают нуклеофилом, таким как замещенный или незамещенный пиперазин формулы



где  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^6$  определены в п. 1; и

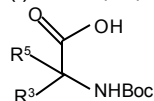
(iii) полученное производное N-(4)-незамещенного пиперазина формулы



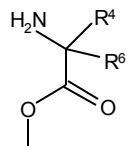
подвергают замещению у атома азота действием органического галогенида  $R^2\text{-C(A)(B)-Y}$ , где  $R^2$  определен в п. 1, или аналогичного соединения, или же необязательно подвергают его ацилированию подходящим ацилирующим агентом.

17. Способ получения соединения по любому из пп. 1-5, **отличающийся** тем, что

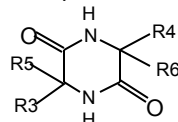
(i) N-защищенный сложный эфир аминокислоты



подвергают взаимодействию со вторым эфиром аминокислоты

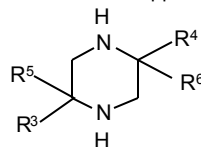


затем проводят обработку кислотой с получением пиперазиндиона



в котором  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^6$  определены в п. 1;

(ii) полученный пиперазиндион подвергают восстановлению до соответствующего пиперазина



(iii) проводят алкилирование полученного пиперазина действием органического галогенида  $R^2\text{-C(A)(B)-Y}$ , где  $R^2$  определен в п. 1, или аналогичного соединения, или же подвергают его ацилированию подходящим ацилирующим агентом по одному или более атомам азота.

18. Способ устранения боли, **отличающийся** тем, что пациенту вводят эффективное количество соединения по любому из пп.1-5.

#### Область изобретения

Настоящее соединение относится к новым соединениям, к способу их получения, их использованию и фармацевтическим композициям, включающим эти соединения. Новые соединения могут быть использованы в терапии, в частности, для снятия боли.

Предпосылки изобретения и известный уровень техники

Было установлено, что  $\delta$ -рецептор играет ва-

жную роль во многих функциях организма, таких как сердечно-сосудистая и болевая системы. Поэтому лиганды для  $\delta$ -рецептора могут быть потенциально использованы в качестве анальгетиков и/или гипотензивных средств. Было также установлено, что лиганды для  $\delta$ -рецептора также обладают иммуномодулирующей активностью.

Идентификация, по крайней мере, трех различных популяций опиоидных рецепторов ( $\mu$ ,  $\delta$  и  $\kappa$ ) в настоящее время легко осуществима, и все три

вида рецепторов легко обнаружить как в центральной, так и периферической нервной системе многих видов, включая человека.

Известные в настоящее время селективные опиоидные  $\delta$ -лиганды, за небольшим исключением, имеют пептидную природу и не подходят для введения системными способами. Некоторое время использовались непептидные  $\delta$ -антагонисты (описание дано Takemori and Portoghese, 1992, Ann.Rev.Pharmacol.Tox., 32:239-269). Эти соединения, например налтриндол, обладают весьма низкой (например, более чем в 10 раз) селективностью по отношению к  $\delta$ -рецептору против связывания  $\mu$ -рецептора и не проявляют анальгезирующей активности, что подчеркивает необходимость разработки высокоселективных непептидных  $\delta$ -агонистов.

Недавно непептидный  $\delta$ -агонист, BW 373U86 был описан Ghang et al., 1993, J.Pharmacol.Exptl.Ther., 267:852-857, как первый  $\delta$ -селективный непептидный агонист, обладающий анальгезирующей активностью, однако он имеет существенную аффинность по отношению к  $\mu$ -рецептору.

Таким образом, целью настоящего изобретения является обнаружение новых анальгетиков, обладающих хорошим анальгезирующим действием, а также меньшим побочным действием по сравнению с существующими  $\mu$ -агонистами и потенциальной пероральной эффективностью.

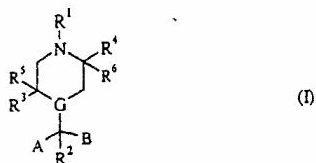
Идентифицированные известные анальгетики имеют много недостатков: они обладают плохими фармакокинетическими свойствами и не оказывают анальгезирующего действия при введении системными способами. Также было подтверждено документально, что предпочтительные соединения, описанные ранее, при систематическом введении вызывают значительный конвульсивный эффект.

В WO93/15062 и WO95/045051 описаны некоторые диарил-метилпиперазиновые и диарилметилпиперидиновые соединения, включая BW373U86, однако эти известные соединения отличаются по структуре от соединений в соответствии с настоящим изобретением.

Вышеупомянутая цель была достигнута путем разработки новых пиперазиновых и пиперидиновых соединений, как описано ниже.

Описание изобретения

Новые соединения в соответствии с настоящим изобретением имеют формулу (I)



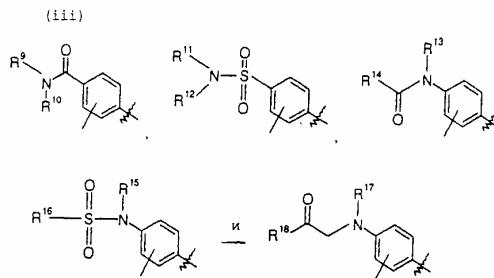
где

G представляет собой атом углерода или азота;

A выбирают из

(i) фенила, замещенного любым из  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $\text{COOCH}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $\text{NH}_2$  или  $-\text{COCH}_3$ ;

(ii) нафтила, бензофуранила и хинолинила; и



где фенильное кольцо каждого заместителя A может быть необязательно и независимо замещено одним или двумя заместителями, выбранными из водорода,  $\text{CH}_3$ ,  $(\text{CH}_2)_o\text{CF}$  галогена,  $\text{CONR}^7\text{R}^8$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^7$ ,  $\text{COR}^7$ ,  $(\text{CH}_2)_o\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $(\text{CH}_2)_o\text{CH}_3(\text{CH}_2)_o\text{SOR}^7$ ,  $(\text{CH}_2)_o\text{SO}_2\text{R}^7$  и  $(\text{CH}_2)_o\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ , где o = 0, 1 или 2, а  $\text{R}^7$  и  $\text{R}^8$  имеют нижеуказанные значения;

$\text{R}^1$  выбирают из водорода; разветвленного или прямого  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкила,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкенила,  $-\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ алкил})$ ;  $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ алкил})\text{-B}$ , где B имеет нижеуказанные значения;  $\text{C}_3\text{-C}_8$  циклоалкила;  $\text{C}_4\text{-C}_8$  (алкил-циклоалкил), где алкил представляет собой  $\text{C}_1\text{-C}_2$  алкил, а циклоалкил представляет собой  $\text{C}_3\text{-C}_6$  циклоалкил;  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  арила; и гетероарила, имеющего от 5 до 10 атомов, выбранных из любого из C, S, N и O; при этом  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  арил и гетероарил могут быть необязательно замещены одним или двумя заместителями, выбранными из водорода,  $\text{CH}_3$ ,  $(\text{CH}_2)_o\text{CF}_3$ , галогена,  $\text{CONR}^7\text{R}^8$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^7$ ,  $\text{COR}^7$ ,  $(\text{CH}_2)_o\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $(\text{CH}_2)_o\text{CH}_3(\text{CH}_2)_o\text{SOR}^7$ ,  $(\text{CH}_2)_o\text{SO}_2\text{R}^7$  и  $(\text{CH}_2)_o\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$ , где o = 0, 1 или 2, а  $\text{R}^7$  и  $\text{R}^8$  имеют нижеуказанные значения;

каждый из  $\text{R}^7$  и  $\text{R}^8$  независимо имеет значения, указанные выше для  $\text{R}^1$ ;

$\text{R}^2$  выбирают из водорода,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{OR}^1$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^1$  и  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^1$ , где  $\text{R}^1$  имеет вышеуказанные значения;

каждый из  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{10}$ ,  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{R}^{12}$ ,  $\text{R}^{13}$ ,  $\text{R}^{14}$ ,  $\text{R}^{15}$ ,  $\text{R}^{16}$ ,  $\text{R}^{17}$  и  $\text{R}^{18}$  независимо имеет значения, указанные выше для  $\text{R}^1$ ;

B представляет собой замещенный или незамещенный ароматический, необязательно замещенный  $\text{C}_5\text{-C}_{10}$  гидроароматический, гетероароматический или гетерогидроароматический остаток, каждый из которых имеет от 5 до 10 атомов, выбранных из любого из C, S, N и O, будучи необязательно и независимо замещенным одним или двумя заместителями, независимо выбранными из водорода,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CF}_3$ , галогена,  $(\text{CH}_2)_p\text{CONR}^7\text{R}^8$ ,  $(\text{CH}_2)_p\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $(\text{CH}_2)_p\text{COR}^7$ ,  $(\text{CH}_2)_p\text{CO}_2\text{R}^7$ ,  $\text{OR}^7$ ,  $(\text{CH}_2)_p\text{SOR}^7$ ,  $(\text{CH}_2)_p\text{SO}_2\text{R}^7$  и  $(\text{CH}_2)_p\text{SO}_2\text{-NR}^7\text{R}^8$ , где p = 0, 1, 2 или 3 и где  $\text{R}^7$  и  $\text{R}^8$  имеют вышеуказанные значения;

каждый из  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  и  $\text{R}^6$  независимо выбирают из  $\text{R}^7$ ,  $(\text{CH}_2)_p\text{CONR}^7\text{R}^8$ ,  $(\text{CH}_2)_p\text{NR}^7\text{R}^8$ ,  $(\text{CH}_2)_p\text{CONR}^7\text{R}^8$ ,  $(\text{CH}_2)_p\text{CO}_2\text{R}^7$ ,  $(\text{CH}_2)_p\text{Ph}$ ,  $(\text{CH}_2)_p(\text{p-ONPh})$ ,  $(\text{CH}_2)_p\text{-3-индолил}$ ,  $(\text{CH}_2)_p\text{SR}^7$  и  $(\text{CH}_2)_p\text{OR}^7$ ; где p = 0, 1, 2, 3 или 4, а  $\text{R}^7$  и  $\text{R}^8$  имеют вышеуказанные значения;

при условии, что когда A представляет собой фенильное кольцо, замещенное группой  $-\text{CN}$  или группой  $-\text{NH}_2$ , B не может быть



где

Z<sup>1</sup> представляет собой гидроксил и его эфиры; гидроксиметил и его эфиры; или amino-, а также карбоксамиды и сульфонамиды. В объем данного изобретения входят фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I), а также их изомеры, гидраты, изоформы и пролекарства.

Предпочтительными соединениями в соответствии с данным изобретением являются соединения формулы (I),

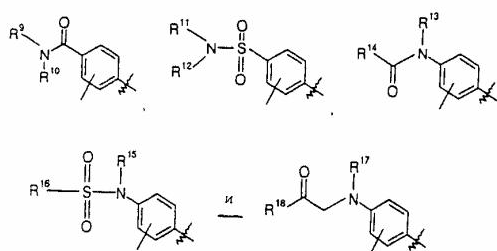
где G представляет собой атом углерода или азота;

A выбирают из

(i) фенила, замещенного любым из -COOH, -CONH<sub>2</sub>, COOCH<sub>3</sub>, -CN, NH<sub>2</sub> или -COCH<sub>3</sub>;

(ii) нафтила, бензофуранила и хинолинила; и

(iii)



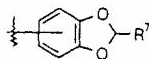
где фенильное кольцо каждого заместителя A может быть необязательно и независимо замещено одним или двумя заместителями, выбранными из водорода, CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>CF<sub>3</sub>, галогена, CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, COR<sup>7</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>SOR<sup>7</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>SOR<sup>7</sup> и (CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, где o = 0, 1 или 2, а R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> имеют нижеуказанные значения;

каждый из R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>8</sup> независимо выбирают из водорода; разветвленного или прямого C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкила, аллила, -CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил); (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)-B, где B имеет нижеуказанные значения; C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> циклоалкила, C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> (алкил-циклоалкил), где алкил представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкил, а циклоалкил - C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил; и фенила;

R<sup>2</sup> представляет собой водород, метил или OR<sup>1</sup>, где R<sup>1</sup> имеет вышеуказанные значения;

каждый из R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup> и R<sup>18</sup> независимо имеет значения, указанные выше для R<sup>1</sup>;

B выбирают из фенила, нафтила, индолила, бензофуранила, дигидробензофуранила, бензотиофенила, пиррида, фуранила, хинолинила, изохинолинила, циклогексила, циклогексенила, цикlopентила, цикlopентенила, инданила, инденила, тетрагидронафтила, тетрагидрохинолина, тетрагидроизохинолинила, тетрагидрофуранила, пирролидина, индазолинила и



при этом каждая B-группа необязательно замещена 1-2 заместителями, независимо выбранными из водорода, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, галогена, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>COR<sup>7</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> и OR<sup>7</sup>, где p=0 или 1, и где R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> имеют вышеуказанные значения; и

каждый из R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> независимо выбирают из водорода, CH<sub>3</sub>, CH(Me)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH(Me)<sub>2</sub>, CH(Me)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,

(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>Ph, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(p-ONPh), (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-3-индолила, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>SR<sup>7</sup> и (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>7</sup>, где p = 0, 1, 2 или 3, и где R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> имеют вышеуказанные значения;

при условии, что когда A представляет собой фенильное кольцо, замещенное группой -CN или группой -NH<sub>2</sub>, B не может быть

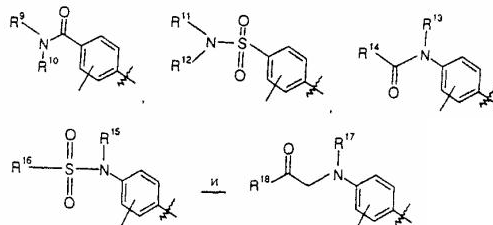


где

Z<sup>1</sup> представляет собой гидроксил и его эфиры; гидроксиметил и его эфиры; или amino-, а также карбоксамиды и сульфонамиды. Особенно предпочтительными соединениями в соответствии с данным изобретением являются соединения формулы (I), где

G представляет собой атом азота;

A выбирают из



где

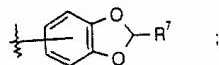
каждый из R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup> и R<sup>18</sup>

представляет собой этиловую группу;

R<sup>1</sup> выбирают из водорода, метила, этила, аллила или CH<sub>2</sub>-циклопропила;

R<sup>2</sup> представляет собой H, метил или OR<sup>1</sup>, где R<sup>1</sup> имеет вышеуказанные значения;

B выбирают из фенила, нафтила, индолила, бензофуранила, дигидробензофуранила, бензотиофенила, фуранила, хинолинила, изохинолинила, циклогексила, циклогексенила, цикlopентила, цикlopентенила, инданила, инденила, тетрагидронафтила, тет-рагидрохинолина, тетрагидроизохинолинила, тетрагидрофуранила, индазолинила и



при этом каждая B-группа необязательно замещена 1-2 заместителями, независимо выбранными из водорода, метила, CF<sub>3</sub>, галогена, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>COR<sup>7</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> и OR<sup>7</sup>, где p = 0, 1 или 2, и где R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> имеют значения, указанные выше для R<sup>1</sup>;

каждый из R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> независимо выбирают из H, CH<sub>3</sub>, CH(Me)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH(Me)<sub>2</sub>, CH(Me)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>COR<sup>7</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>Ph, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(p-ONPh), (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-3-индолил, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>SR<sup>7</sup> и (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>7</sup>, где p = 0, 1 или 2, и где R<sup>7</sup> и R<sup>8</sup> имеют вышеуказанные значения

Заместители A и B, соответственно, могут быть необязательно замещены в любой позиции кольца.

Под "галогеном" подразумевают хлор, фтор, бром и иод.

Под "арилем" мы подразумеваем ароматический

кое кольцо, имеющее 6-10 атомов углерода, такие как фенил и нафтил.

Под "гетероарилом" мы подразумеваем ароматическое кольцо, в котором один или более из 5-10 атомов в кольце представляют собой не углерод, а другие элементы, такие как N, S и O.

Под "гидроароматическим соединением" подразумевают частично или полностью насыщенную структуру ароматического кольца, имеющую в кольце 5-10 атомов углерода.

Под "гетерогидроароматическим соединением" подразумевают частично или полностью насыщенную структуру ароматического кольца, в котором один или более из 5-10 атомов в кольце представляют собой не углерод, а другие элементы, такие как N, S и O.

Под "изомерами" подразумевают соединения формулы (I), различающиеся по позиции своей функциональной группы и/или ориентацией. Под "ориентацией" мы подразумеваем стереоизомеры, диастереоизомеры, региоизомеры и энантиомеры.

Под "изоформами" подразумевают соединения формулы (I), различающиеся по своей кристаллической решетке, такие как кристаллическое соединение и аморфные соединения.

Под "пролекарством" подразумевают фармакологически приемлемые производные, например эфиры и амиды, в которых продуктом биотрансформации производного является активное лекарственное средство. Приводится ссылка на Goodman and Gilman's, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8th ed., McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs", p.13-15, описывающая пролекарства в общем.

Новые соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы в терапии, особенно для снятия боли.

Данные соединения также могут быть использованы для модуляции анальгезирующего эффекта, действующего на уровне подтипа рецептора  $\mu$ -опиоида, при этом модуляция побочного действия происходит при использовании агентов, действующих на уровне подтипа рецептора  $\mu$ -опиоида, таких как морфин, в особенности угнетение дыхания, перистальтика кишечника и склонность к злоупотреблению лекарственными средствами.

Соединения по данному изобретению также могут быть использованы в качестве иммуномодуляторов, особенно для лечения аутоиммунных заболеваний, таких как артрит, для пересадки кожи, органов и тому подобных хирургических операций, для лечения коллагеновых заболеваний, различных аллергий, в качестве противоопухолевых и противовирусных средств.

Соединения по данному изобретению могут быть использованы для лечения дегенерации или дисфункции опиоидных рецепторов, а также для их предотвращения. При этом в диагностическом оборудовании и визуализирующих приборах, таких как позитронный эмиссионный томограф, могут быть использованы помеченные изотопами варианты соединения по данному изобретению.

Соединения по данному изобретению могут быть использованы для лечения диареи, депрессии, недержания мочи, различных психических заболеваний, кашля, отека легких, различных же-

лудочно-кишечных нарушений, повреждений позвоночника и наркомании, включая злоупотребление алкоголем, никотином, опиоидом и другими лекарственными средствами, а также для лечения нарушений симпатической нервной системы, например гипертонии.

Лучшим способом осуществления настоящего изобретения, известным в настоящее время, является использование соединений в соответствии с Примером 21 (соединение 33), Примером 22 (соединение 34), Примером 23 (соединение 37), Примером 24 (соединение 38), Примером 25 (соединение 41), Примером 26 (соединение 42), Примером 27 (соединение 45), Примером 29 (соединение 51), Примером 30 (соединение 54), Примером 35 (соединение 64), Примером 36 (соединение 65), Примером 50 и Примером 51. Нумерация соединений соответствует приводимым ниже Примерам, а также приводимым ниже Схемам.

Способы получения

Обобщенный способ А

Альдегид или кетон нагревают с нуклеофилом, таким как реактив Гриньяра или органолиний, для получения соответствующего спирта. Затем этот спирт может быть превращен в подходящую отщепляемую группу (X), такую как эфир, сульфонат или галогенид, которая, в свою очередь, может быть замещена нуклеофильным соединением, таким как замещенный или незамещенный пиперазин. Производные N-(4)-незамещенного пиперазина могут быть затем соответствующим образом замещены различными группами через свои органоалидные или эквивалентные соединения, либо ацилированы различными ацилирующими соединениями. Такая процедура приводит к получению соединений в соответствии с общей формулой I.

Обобщенный способ В

N-защищенная аминокислота, в виде ее активированного эфира, может быть подвергнута реакции со вторым аминокислотным эфиром. После обработки кислотой эти соединения могут быть подвергнуты циклизации для получения пиперазиндиона. Этот дион может быть восстановлен с помощью многих стандартных методов до соответствующего пиперазина (например, восстанавливающим агентом, таким как литий-алюминий гидрид, конверсией в тиамид и последующей десульфуризацией, гидрогенизацией в присутствии  $\text{POCl}_3$  и т.д.). Затем этот пиперззин может быть алкилирован или ацилирован на одном или более азотах и/или может быть использован в дальнейшем в обобщенном методе А.

В этом случае может потребоваться депротекция функциональных групп или дальнейшие модификации; каждый из таких отдельных случаев описан. Конкретные примеры, иллюстрирующие вышеуказанные превращения, приведены в экспериментальном виде.

Все реагенты, предназначенные для превращений (включая соли), растворители, известные в химии и биопревращениях, осуществляемых в подходящей биологической среде для проведения этих превращений, включают все агенты, усиливающие реакцию (например, HMPA), а также хи-

ральные разрешения с использованием хирально-го солеобразования и хиральные биологические разрешения.

Подробное описание изобретения

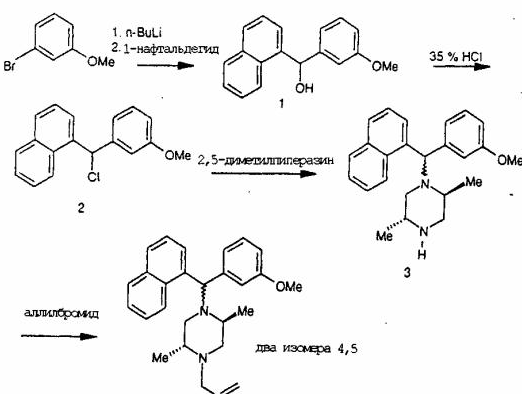
Далее данное изобретение описано более подробно с помощью примеров, не предполагающих его ограничение.

В примерах используются следующие сокращения:

s - синглет; d - дуплет; dd - двойной дуплет; t - триплет; m - мультиплет; brs - шир.синглет.

схема 1

(±)-3-((αR\*/S\*)-α-((2S\*, 5R\*)-4-Аллил-2,5-диметил-1-пиперазинил)-1-нафтил)анизол (4 и 5)



Примеры

Соединения в соответствии с Примерами 1-3 синтезируют, как показано на вышеприведенной Схеме 1.

A

I. Получение 3-метокси-α-(1-нафтил) бензильного спирта (соединение 1)

К раствору 3-броманизола (5,61г, 30,0ммол.) в сухом тетрагидрофуране (80мл) по каплям добавляют раствор н-бутил лития-гексана (1,6М, 37,5мл, 60ммол.) в атмосфере азота при -78°C. Реакционной смеси дают возможность нагреться до комнатной температуры в течение 2 часов и перед добавлением 1-нафталдегида (4,69г, 30,0ммол. в 10мл тетрагидрофурана) вновь охлаждают до -78°C. Смесь нагревают до комнатной температуры в течение 3 часов, затем резко охлаждают раствором водного NH<sub>4</sub>Cl и экстрагируют этилацетатом (3×50мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным солевым раствором и высушивают над MgSO<sub>4</sub>. Удаляя растворители в вакууме, получают 3-метокси-α-(1-нафтил)бензильный спирт (4,25г, 54%). Газовая хроматография - масс-спект-рокопия (GC-MS) (R<sub>t</sub> = 10,41мин.) 264 (M<sup>+</sup>), 245, 231, 215, 202, 155, 135, 128, 109.

II. Получение 3-метокси-α-(1-нафтил) бензил хлорида (соединение 2)

К раствору 3-метокси-α-(1-нафтил)бензильного спирта (2,5г, 9,5ммол.) в диэтиловом эфире (5мл) при 0°C добавляют 35% соляную кислоту (10мл). Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры в течение 1 часа, а затем экстрагируют этилацетатом (3×50мл). Объединенные органические фазы промывают раствором водного NH<sub>4</sub>Cl и насыщенным солевым

раствором, а затем высушивают над MgSO<sub>4</sub>. Выпаривая растворители, получают 3-метокси-α-(1-нафтил)бензил хлорид (1,94г, 72%). GC-MS (R<sub>t</sub> = 10,30мин.) 282 (M<sup>+</sup>), 247, 232, 215, 202, 189, 163, 151, 139, 123, 101.

Пример 1.

Получение (±) транс-1-(3-метокси-α-(1-нафтил) бензил)-2,5-диметилпиперазина (соединение 3)

Смесь транс-2,5-диметилпиперазина (456мг, 4,0ммол.), 3-метокси-α-(1-нафтил)бензил хлорида (430мг, 1,5ммол.) и триэтиламина (2мл) в сухом диметилформамиде (10мл) подвергают кипячению с обратным холодильником в течение 2 часов в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь резко охлаждают 1N водным раствором NH<sub>4</sub>OH и экстрагируют этилацетатом (3×50мл). Объединенные органические фазы промывают 0,5N водным раствором NaOH, насыщенным водным NH<sub>4</sub>Cl и насыщенным солевым раствором, а затем высушивают над MgSO<sub>4</sub>. Удаляя растворители, получают (±)-транс-1-(3-метокси-α-(1'-нафтил) бензил)-2,5-диметилпиперазин, используемый без обработки на следующей стадии: GC-MS (два измера: R<sub>t</sub> = 12,98 и 13,10мин.) 360 (M<sup>+</sup>), 301, 276, 247, 232, 215, 189, 165, 131, 113.

Примеры 2 и 3.

Получение (±)-3-((αR\*/S\*)-α-((2S\*, 5R\*)-4-аллил-2,5-ди-диметил-1-пиперазинил)-1-нафтил)анизола (соединения 4 и 5)

Смесь полученного выше (±) -транс-1-(3-метокси-α-(1-нафтил)бензил)-2,5-диметилпиперазина, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (276мг, 2,0ммол.) и аллилбромид (242мг, 2,0ммол.) в диметилформамиде (5мл)/тетрагидрофуране (10мл) перемешивают в течение 3 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь резко охлаждают 1N NH<sub>4</sub>OH и экстрагируют этилацетатом (3×50мл). Объединенные органические фазы промывают насыщенным водным NH<sub>4</sub>Cl и насыщенным солевым раствором, а затем высушивают над MgSO<sub>4</sub>. Выпаривая растворители, получают сырой (±) -3-((αR\*/S\*)-α-((2S\*, 5R\*)-4-аллил-2,5-диметил-1-пиперазинил)-1-нафтил)анизол, который очищают на силикагелевой колонке и элюируют AcOEt-гексаном (2:98→100:1) для получения двух изомеров (всего 267мг, 45% из 2):

Первый изомер, соединение 4: GC-MS (R<sub>t</sub>=14,84мин.) 401.15(M<sup>+</sup>+1, 0.3%), 400.15(M<sup>+</sup>, 0.9), 359.15(0.6), 330.15(0.4), 302.15(3.2), 274.15(8.0), 247.05(23.0), 215.10(12.7), 202.05(7.8), 153.15(100); 126.15(10.1); δ<sub>H</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1.02(d, J=6.4 Hz, 6H), 2.15(dd, J=11.2, 6.4 Hz, 1H), 2.31(dd, J=11.2, 6.4 Hz, 1H), 2.60(m, 1H), 2.74(dd, J=11.2, 3.2 Hz, 1H), 2.80(dd, J=11.2, 3.2 Hz, 1H), 2.94(dd, J=13.6, 7.2 Hz, 1H), 3.03(dt, J=6.4, 3.2 Hz, 1H), 3.20(dd, J=13.6, 5.6 Hz, 1H), 3.73(s, 3H), 5.12(m, 2H), 5.73 (brs, 1H), 5.83(m, 1H), 6.68(dd, J=8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.00(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.12(m, 2H), 7.42(m, 3H), 7.62(d, J=7.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.80(d, J=8.0 Hz, 1H), 8.28 (brs, 1H); δ<sub>C-13</sub> (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 13.2, 14.2, 35.6, 52.1, 53.0, 55.1, 55.2, 57.2, 63.8, 111.6, 114.4, 117.2, 121.1, 123.8, 125.2, 125.7, 125.8, 127.2, 127.5, 127.8, 128.9, 132.1, 134.0, 135.5, 137.4,



145.5, 159.5.

Его соль HCl: т.пл. 124-135°C (эфир);

 $V_{\text{макс.}}$  (KBr)  $\text{см}^{-1}$  3483, 1601, 1264;Анал. для  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ :

Подсчитано: C, 65.98; H, 7.38; N, 5.70.

Найдено: C, 66.12; H, 7.25; N, 5.42.

Второй изомер, соединение 5; GC-MS ( $R_t$  = 14.65 мин) 401.25( $M^+ + 1$ , 0.2%), 400.25( $M^+$  0.8), 359.15(0.4), 330.15(0.4), 302.15(3.1), 274.15(8.0), 247.05(21.7), 215.10(13.0), 202.05 (7.0), 153.15(100), 126.15(9.7); 6H (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.93(d,  $J=6.4$  Hz, 3H), 1.15(d,  $J=6.4$  Hz, 3H), 2.14(m, 2H), 2.37 (m, 1H), 2.60(dd,  $J=11.6$ , 2.8 Hz, 1H), 2.84(m, 2H), 2.96(m, 1H), 3.35(dd,  $J=13.2$ , 5.2 Hz, 1H), 5.13(m, 2H), 5.81(s, 1H), 5.86 (m, 1H), 6.73(dd,  $J=8.0$ , 2.8 Hz, 1H), 6.81(s, 1H), 6.84 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.16(m, 1H), 7.40(m, 3H), 7.70(m, 2H), 7.80(d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 8.15 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H);  $\delta_{\text{C-13}}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 15.7, 16.3, 38.8, 53.6, 55.0, 55.6, 56.8, 59.3, 63.6, 111.5, 115.6, 117.4, 121.9, 124.6, 125.0, 125.1, 125.4, 126.2, 127.4, 128.5, 128.9, 131.6, 133.9, 135.0, 138.3, 142.2, 159.4.

Его соль HCl: т.пл. 150,5-153°C (эфир);

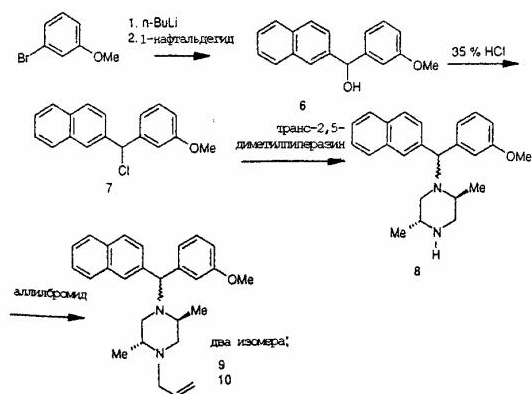
 $V_{\text{макс}}$  (KBr)  $\text{см}^{-1}$  3483, 1600, 1262;Анал. для:  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$ :

Подсчитано: C, 66.59; H, 7.35; N, 5.75.

Найдено: C, 66.41; H, 7.03; N, 5.48.

СХЕМА 2.

(±)-3-((αR\*/S\*)-α-((2S\*, 5R\*)-4-аллил-2,5-диметил-1-пиперазинил)-2-нафтил)анизол (9 и 10)



Соединения в соответствии с Примерами 4-6 синтезируют, как показано на вышеприведенной Схеме 2.

## B.

I. Получение 3-метокси-α-(2-нафтил)бензильного спирта (соединение 6)

Соединение 6 получают, используя процедуру синтеза, описанную для соединения 1, но заменяя 1-нафталдегид на 2-нафталдегид.

GC-MS ( $R_t$  = 10.68мин) 264 ( $M^+$ ), 247, 231, 215, 202, 155, 135, 128, 109;  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 3.15 (brs, 1H), 3.59 (s, 3H), 5.71(s, 1H), 6.69(dd,  $J=8.4$ , 2.8 Hz, 1H), 6.87(m, 2H), 7.11(t,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.29(dd,  $J=8.4$ , 1.2 Hz, 1H), 7.35(m, 2H), 7.63 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.70(m, 3H);  $\delta_{\text{C-13}}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 55.0, 75.9, 112.1, 112.8, 118.9, 124.6, 124.9, 125.7, 125.9, 127.5, 127.9, 128.1, 129.3, 132.7, 133.1, 141.0, 145.2, 159.5.

II. Получение 3-метокси-α-(2-нафтил)бензил хлорида (соединение 7)

Соединение 7 получают, используя процедуру синтеза, описанную для соединения 2, но заменяя соединение 1 соединением 6.

GC-MS ( $R_t$ =10.58мин), 282 ( $M^+$ ), 247, 231, 215, 202, 189, 151, 123, 101.

Пример 4.

Получение (±)-транс-1-(3-метокси-α-(2-нафтил)бензил)-2,5-диметил-пиперазина (соединение 8)

Соединение 8 получают, используя процедуру синтеза, описанную для соединения 3, но заменяя соединение 2 соединением 7.

Используют без обработки на следующей стадии: GC-MS ( $R_t$ =14.03мин) 360 ( $M^+$ ), 331, 301, 276, 247, 219, 169, 131, 113.

Примеры 5 и 6.

Получение (±)-3-((αR\*/S\*)-α-((2S\*, 5R\*)-4-аллил-2,5-диметил-1-пиперазинил)-2-нафтил)анизол (соединения 9 и 10)

Соединения из этих Примеров получают, используя процедуру синтеза, описанную для Примеров 2 и 3, но заменяя соединение 3 на соединение 8.

Соединение 9 (один чистый изомер): GC-MS ( $R_t$ =16.05мин) 401.25(0.2%), 400.25(0.8), 359.15(0.4), 330.15(0.4), 302.15(3.1), 274.15(8.0), 247.05(21.7), 215.10(13.0), 202.05(7.0), 153.15(100), 126.15(9.7);  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.36(d,  $J=6.4$  Hz, 3H), 1.41(d,  $J=6.4$  Hz, 3H), 3.16(dd,  $J=13.2$ , 2.4 Hz, 1H), 3.26(d,  $J=13.2$  Hz, 1H), 3.46(m, 1H), 3.86(s, 3H), 3.94(dd,  $J=11.2$ , 2.8 Hz, 1H), 4.10(m, 2H), 4.46(m, 2H), 5.58(m, 2H), 5.78 (s, 1H), 6.05(m, 1H), 6.96 (dd,  $J=8.0$ , 2.0 Hz, 1H), 7.18(s, 1H), 7.33(m, 1), 7.44(m, 1H), 7.50(m, 2H), 7.83(m, 3H), 8.04(d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 8.13(s, 1H), 13.6(brs, 2H).

Его соль HCl: т.пл. 129-138°C (эфир);

 $V_{\text{макс}}$  (KBr)  $\text{см}^{-1}$  3426, 1600, 1262;Анал. для  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$ :

Подсчитано: C, 66.59; H, 7.35; N, 5.75;

Найдено: C, 66.80; H, 7.11; N, 5.42.

Соединение 10 (смесь двух изомеров).

Его соль HCl: т.пл. 160-162,5°C (эфир);

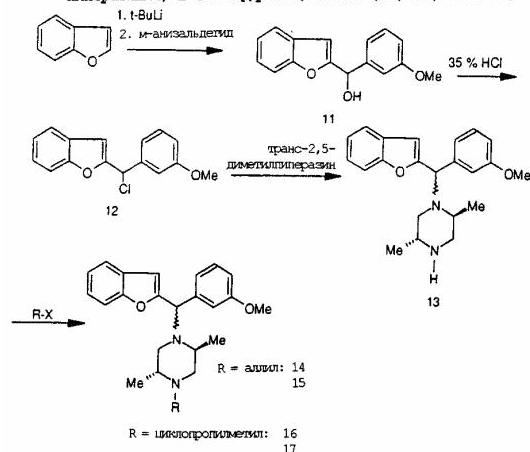
 $V_{\text{макс}}$  (KBr)  $\text{см}^{-1}$  3380, 1600, 1261;Анал. для  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.50\text{H}_2\text{O}$ :

Подсчитано: C, 67.21; H, 7.31; N, 5.81;

Найдено: C, 67.13; H, 6.97; N, 5.47.

СХЕМА 3.

(±)-3-((αR\*/S\*)-α-((2S\*, 5R\*)-4-аллил-2,5-диметил-1-пиперазинил)-2-бензофурил)анизол (14, 15, 16 и 17)



Соединения в соответствии с Примерами 7-11

синтезируют, как показано на вышеприведенной Схеме 3.

### C.

I. Получение 3-метокси- $\alpha$ -(2-бензофуранил)бензилового спирта (соединение 11)

Соединение в этом Примере получают, используя процедуру синтеза, описанную в Примере 1.

GC-MS ( $R_t=9.54$  мин) 254.15 ( $M^+$ , 100%), 237.10 (73.8), 221.05 (19.6), 194.10 (17.8), 165.10 (30.3), 147.05 (76.7), 135.10 (69.2), 118.10 (35.4), 108.10 (26.5), 91.10 (47.1);  $\delta_H$  (400 MHz  $CDCl_3$ ) 3.21 (brs, 1H), 3.72 (s, 3H), 5.82 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.80-7.50 (m, 8H).

II. Получение 3-метокси- $\alpha$ -(2-бензофуранил)бензил хлорида (соединение 12)

Соединение 12 получают, используя процедуру синтеза, описанную для соединения 2, но заменяя соединение 1 соединением 11.

GC-MS ( $R_t=9.08$  мин) 272.05 ( $M^+$ , 4.1%), 237.10 (100), 221.05 (4.5), 194.10 (14.7), 165.10 (23.1);  $\delta_H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 3.78 (s, 3H), 6.11 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.85-7.50 (m, 8H).

### Пример 7.

Получение ( $\pm$ )-транс-1-(3-метокси- $\alpha$ -(2'-бензофуранил)-бензил)-2,5-диметилпиперазина (соединение 13)

Соединение 13 получают, используя процедуру синтеза, описанную для соединения 3, но заменяя соединение 2 соединением 12.

GC-MS ( $R_t=11.87$  мин и  $R_t=12.09$  мин) 351.15 ( $M^++1$ , 2.2%), 350.1 ( $M^+$ , 8.6), 321.20 (0.4), 308.15 (0.2), 294.20 (18.3), 266.10 (58.6), 237.10 (100), 221.05 (3.0), 194.10 (10.0), 178.05 (4.1), 165.10 (13.0), 131.05 (2.9), 113.10 (43.8);  $\delta_H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) (изомер при  $R_t=11.87$  мин) 0.92 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.20 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.92 (dd, J=11.2, 10.8 Hz, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.69 (dd, J=11.2, 10.8 Hz, 1H), 2.83 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 5.56 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.80 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.46 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.0 Hz, 1H); (изомер при  $R_t=12.09$  мин) 0.96 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.22 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.83 (dd, J=11.2, 10.8 Hz, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.90 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 5.47 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.84 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.46 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.0 Hz, 1H).

Его соль HCl: т.пл. 115-125°C (эфир);

$V_{\text{макс}}$  (KBr) 3373, 1595, 1257;

Анал. для  $C_{22}H_{26}N_2O_2 \cdot 1.70HCl \cdot 0.20H_2O$ :

Подсчитано: C, 63.51; H, 6.81; N, 6.73;

Найдено: C, 63.60; H, 6.80; N, 6.70.

Примеры 8 и 9.

Получение ( $\pm$ )-3-(( $\alpha R^*/S^*$ )- $\alpha$ -(2S\*, 5R\*)-4-аллил-2,5-диметил-1-пиперазинил)-2-бензофуранил)анизол (соединения 14 и 15)

Соединения из этих Примеров получают, используя процедуру синтеза, описанную для Примеров 2 и 3, но заменяя соединение 3 на соединение 13.

Первый изомер, соединение 14; GC-MS ( $R_t=13.03$  мин) 390.20 ( $M^+$ , 1.5%), 349.15 (0.4), 320.10 (0.3), 292.10 (1.7), 264.10 (4.2), 237.10 (25.1), 221.05 (1.4), 194.10 (5.2), 165.10 (5.5), 153.15 (100), 126.15 (4.8), 98.05 (8.7), 84.10 (17.8);  $\delta_H$  (400 MHz,

$CDCl_3$ ) 0.91 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.21 (d, J=6.4 Hz, 3H), 2.12 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.75 (dd, J=11.6, 2.4 Hz, 1H), 2.81 (m, 3H), 3.42 (dd, J=13.6, 5.2 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 5.14 (m, 2H), 5.51 (s, 1H), 5.85 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.81 (dd, J=8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.44 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.0 Hz, 1H);  $\delta_{C-13}$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ) 17.2, 17.5, 53.1, 54.4, 55.2, 56.0, 56.6, 59.2, 60.4, 106.8, 111.3, 112.1, 114.2, 117.8, 120.6, 120.7, 122.6, 123.8, 128.1, 129.0, 134.8, 141.4, 154.9, 155.2, 159.6.

Его соль HCl: т.пл. 122-128°C (эфир);

$V_{\text{макс}}$  (KBr)  $cm^{-1}$  3490, 1602, 1253;

Анал. для  $C_{25}H_{30}N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 0.25H_2O$ :

Подсчитано: C, 64.17; H, 7.00; N, 5.99;

Найдено: C, 64.27; H, 6.92; N, 5.92.

Второй изомер, соединение 15: GC-MS ( $R_t=13.23$  мин) 390.20 ( $M^+$ , 3.1%), 349.15 (0.5), 292.10 (2.2), 264.10 (5.5), 237.10 (33.2), 221.05 (1.8), 194.10 (7.1), 165.10 (7.7), 153.15 (100), 126.15 (7.1), 98.15 (18.4), 84.10 (25.0);  $\delta_H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 1.00 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.21 (d, J=6.4 Hz, 3H), 2.12 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.78 (dd, J=11.6, 2.4 Hz, 1H), 2.83 (m, 3H), 3.42 (dd, J=13.6, 5.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 5.15 (m, 2H), 5.40 (s, 1H), 5.85 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.86 (m, 3H), 7.20 (m, 3H), 7.44 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.0 Hz, 1H).

Его соль HCl: т.пл. 97-104°C (эфир);

$V_{\text{макс}}$  (KBr)  $cm^{-1}$  3438, 1601 (s), 1260;

Анал. для  $C_{25}H_{30}N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 0.50H_2O$ :

Подсчитано: C, 63.56; H, 7.04; N, 5.93;

Найдено: C, 63.70; H, 6.68; N, 5.83.

Примеры 10 и 11.

Получение ( $\pm$ )-3-(( $\alpha R^*/S^*$ )- $\alpha$ -(2S\*, 5R\*)-4-циклопропилметил-2,5-диметил-1-пиперазинил)-2-бензофуранил)анизол (соединения 16 и 17)

Соединения из этих Примеров получают, используя процедуру синтеза, описанную для примеров 2 и 3, за исключением циклопропилметил иодида и замены соединения 3 на соединение 13.

Первый изомер, соединение 16: GC-MS ( $R_t=14.87$  мин) 405.25 ( $M^++1$ , 2.3%), 404.25 ( $M^+$ , 8.2), 362.20 (0.5), 349.15 (0.4), 320.20 (0.8), 292.20 (4.1), 291.10 (3.4), 265.10 (16.5), 237.10 (65.9), 194.10 (11.5), 167.20 (100), 140.20 (3.9), 124.15 (4.6), 98.15 (44.0);  $\delta_H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 0.05 (m, 2H), 0.46 (m, 2H), 0.80 (m, 1H), 0.92 (d, J=6.0 Hz, 3H), 1.21 (d, J=6.0 Hz, 3H), 2.01 (dd, J=12.8, 7.2 Hz, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.64 (dd, J=13.2, 6.4 Hz, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.72 (dd, J=12.0, 2.4 Hz, 1H), 3.04 (dd, J=11.2, 3.2 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 5.50 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.79 (dd, J=8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.20 (m, 3H), 7.41 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H);  $\delta_{C-13}$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ) 3.2, 4.7, 7.4, 17.4, 17.7, 53.1, 54.5, 55.2, 56.0, 58.3, 59.2, 60.8, 106.8, 111.3, 112.0, 114.2, 120.6, 120.7, 122.6, 123.7, 128.0, 129.0, 141.4, 154.8, 155.2, 159.6.

Его соль HCl: т.пл. 162-164°C (эфир);

$V_{\text{макс}}$  (KBr)  $cm^{-1}$  3414, 1599, 1255;

Анал. для  $C_{26}H_{32}N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$ :

Подсчитано: C, 64.19; H, 7.25; N, 5.76;

Найдено: C, 64.43; H, 7.30; N, 5.78.

Второй изомер, соединение 17: GC-MS ( $R_t=15.17$  мин) 405.25 ( $M^++1$ , 2.2%), 404.25 ( $M^+$ , 8.9), 362.10 (0.6), 349.15 (0.4), 320.10 (0.8), 292.10 (5.0),

291.10(3.9), 265.10(19.4), 237.10(72.2), 194.10(12.8), 167.20(100), 140.10(3.9), 124.15 (4.8), 98.15(45.5);  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.08(m,2H), 0.48(m, 2H), 0.82 (m,1H), 0.97(d, J=6.4 Hz, 3H), 1.25(d, J=6.4 Hz, 3H), 2.10(m,2H), 2.28(dd, J=11.2, 10.0 Hz, 1H), 2.49(m,1H), 2.62(dd, J=13.2, 6.0 Hz, 1H), 2.63(m,1H), 2.83(dd, J=11.2, 2.8 Hz, 1H), 3.02(dd, J=11.2, 3.2 Hz, 1H), 3.78(s,3H), 5.43 (s, 1H), 6.64(s,1H), 6.87(m,3H), 7.21(m,3H), 7.45(dd, J=7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.50(m, 1H);  $\delta_{\text{C-13}}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 3.3, 4.6, 7.4, 17.0, 17.6, 52.6, 55.2, 55.4, 55.6, 58-3, 60.3, 61.6, 105.7, 111.3, 112.5, 115.9, 120.5, 122.1, 112.5, 123.5, 128.4, 128.9, 137.3, 155.0, 158.3, 159.3.

Его соль HCl: т.пл. 92-105°C (эфир);

$V_{\text{макс}}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3398, 1599, 1257;

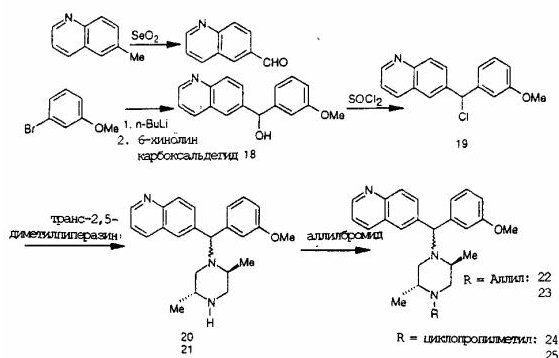
Анал. для  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ ;

Подсчитано: C, 64.19; H, 7.25; N, 5.76;

Найдено: C, 64.38; H, 7.14; N, 5.73.

Схема 4.

(±)-3-((αR\*/S\*)-α-((2S\*,5R\*)-4-аллил-2,5-диметил-1-пиперазинил)-6-хинолинил)анизола (22, 23, 24 и 25)



D.

I.

Получение 6-хинолинкарбоксальдегида

Смесь 6-метилхинолина (5,72г, 40,0ммол.) и окиси селена (4,44г, 40,0ммол.) нагревают до 220°C в течение 1 часа. После охлаждения остаток растворяют в этилацетате (100мл). Органический раствор промывают рассолом и высушивают над  $\text{MgSO}_4$ . После выпаривания растворителей получают твердое вещество, рекристаллизуют из смеси эфира-гексана (1:1) для получения 6-хинолинкарбоксальдегида (3,45г, 55%).

GC-MS ( $R_t=5.29$ мин) 157.15( $M^+$ , 100%), 156.15(92.2), 128.15 (62.9), 101.15(16.0);  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.53(m,1H), 8.21 (m,2H), 8.33(m,2H), 9.06(m,1H), 10.21(s,1H);  $\delta_{\text{C-13}}$  (100 MHz,  $\text{COCl}_2$ ) 122.1, 126.6, 127.6, 130.7, 133.5, 134.2, 137.3, 150.8, 153.0, 191.3.

Соединения в соответствии с Примерами 12-17 синтезируют, как показано на вышеприведенной Схеме 4.

II. Получение 3-метокси-α-(6-хинолинил)бензилового спирта (соединение 18)

Соединение 18 получают, используя процедуру синтеза, описанную для соединения 1, но заменяя 1-нафталальдегид на 6-хинолинкарбоксальдегид.

GC-MS ( $R_t=11.13$ мин) 265.10( $M^+$ , 49.0%), 248.05(2.3), 204.05(9.7), 156.05(37.6), 135.00(100), 109.00(43.5);  $\delta_{\text{H}}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 3.73(s,3H), 5.94(s,1H), 6.78(d, J=8.4 Hz, 1H), 6.95 (m,2H), 7.22

(m,1H), 7.31(m,1H), 7.61(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.83 (s,1H), 7.95(d, J=8.4 Hz, 1H), 8.07(d, J=8.0 Hz, 1H), 8.73 (m,1H);  $\delta_{\text{C-13}}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 55.2, 75.7, 112.3, 113.1, 119.1, 121.2, 124.6, 128.5, 129.4, 129.6, 136.3, 142.1, 145.2, 147.6, 150.1, 159.8.

III. Получение 3-метокси-α-(6-хинолинил)бензил хлорида (соединение 19)

Соединение 19 получают, используя процедуру синтеза, описанную для соединения 2, но заменяя соединение 1 на соединение 18.

Используют без обработки на следующей стадии:  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 3.73(s,3H), 5.98(s,1H), 6.8-8.2 (m, 9H), 8.80(s, 1H).

Примеры 12 и 13.

Получение (±)-транс-1-(3-метокси-α-(6'-хинолинил)-бензил)-2,5-диметилпиперазин (соединения 20 и 21)

Соединения из этих Примеров получают, используя процедуру синтеза, описанную для соединения 3, но заменяя соединение 2 на соединения 19.

GC-MS ( $R_t=14.91$ мин) 361.20( $M^+$ , 0.8%), 332.15(0.3), 306.15 (0.6), 302.15(14.4), 277.15(52.5), 248.05(100), 233.00(10.6), 204.05(17.1), 176.05(2.7), 151.05(1.4), 142.10(1.8), 113.10 (19.9).

Первый изомер, соединение 20;  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.06 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.24(d, J=6.4 Hz, 3H), 1.84(dd, J=11.6, 9.2 Hz, 1H), 2.60(m,2H), 2.77(m,2H), 3.06(m,2H), 3.80(s,3H), 5.44(s,1H), 6.77(s,1H), 6.83(d, J=8.0 Hz, 1H), 6.88(dd, J=8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.31(m,1H), 7.37(m,1H), 7.82(s,1H), 7.84 (m, 1H), 8.03 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.87(m,1H).

Соединение 21 (смесь двух изомеров-25% соединения 20):

$\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.20(m,6H), 2.05(m,1H), 2.73(t,2H), 2.87 (t,1H), 3.13(t,2H), 3.73 и 3.76(s,3H), 5.38(s,1H), 6.38 (brs, NH), 6.70-8.15(m,9H), 8.84(t,1H).

Пример 14.

Получение (±)-3-((αR\*/S\*)-α-((2S\*,5R\*)-4-аллил-2,5-диметил-1-пиперазинил)-6-хинолинил)анизола (соединение 22)

Соединение данного Примера получают, используя процедуру синтеза, описанную для Примеров 2 и 3, но заменяя соединение 3 соединением 20.

GC-MS ( $R_t=17.22$ мин) 401.25( $M^+$ , 0.3%), 360.20(0.3), 331.10 (0.2), 303.20(1.7), 276.10(4.5), 248.10(17.2), 233.10(4.5), 204.10(8.0), 176.10(1.3), 153.20(100), 126.20(5.4);  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.0(d, J=6.4 Hz, 3H), 1.21 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.99(m,1H), 2.20(m,1H), 2.56(m,1H), 2.66(m,1H), 2.71 (m,1H), 2.85(m,1H), 2.90(m,1H), 3.37(dd, J=13.2, 4.0 Hz, 1H), 3.78(s,H), 5.17 (m,2H), 5.35(s,1H), 5.87(m,1H), 6.82(m,3H), 7.26(t, J=7.6 Hz, 1H), 7.36(m,1H), 7.81(s,1H), 7.88(d, J=8.8 Hz, 1H), 8.03(d, J=8.8 Hz, 1H), 8.09(d, J=7.6 Hz, 1H), 8.87 (m,1H);  $\delta_{\text{C-13}}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 15.7, 16.4, 52.0, 53.7, 55.2, 55.5, 56.8, 58.9, 65.9, 112.1, 116.3, 117.8, 120.9, 122.5, 126.5, 127.9, 128.9, 129.0, 130.2, 134.8, 136.0, 139.2, 141.1, 147.6, 150.0, 159.5.

Его соль HCl: т.пл. 128-140°C (эфир);

$V_{\text{макс}}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3376, 1596, 1263;

Анал. для  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O} \cdot 2.30\text{HCl} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ :

Подсчитано: С, 64.10; Н, 6.93; N, 8.62;

Найдено: С, 64.08; Н, 6.92; N, 8.35.

Пример 15.

Получение (±)-3-((αR\*/S\*)-α-((2S\*, 5R\*)-4-аллил-2,5-диметил-1-пиперазинил)-6-хинолинил)анизол (соединение 23)

Соединение данного Примера получают, используя процедуру синтеза, описанную для Примеров 2 и 3, но заменяя соединение 3 соединением 21.

GC-MS ( $R_t=17.21$  мин) 401.35( $M^+$ , 0.4%), 360.30(0.2), 331.20(0.2), 303.20(1.6), 276.10(4.8), 248.10(17.3), 233.10(4.4), 204.10(8.1), 176.10(1.3), 153.20(100), 126.20(5.6);  $\delta_n$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 1.01 (d,  $J=6.0$  Hz, 3H), 1.21 (d,  $J=6.0$  Hz, 3H), 1.95(m,1H), 2.16(m,1H), 2.56(m,1H), 2.66(m,1H), 2.74 (m,1H), 2.80(m,1H), 2.87(m,1H), 3.30(dd,  $J=13.6$ , 5.6 Hz, 1H), 3.77(s,3H), 5.13(m,2H), 5.34(s,1H), 5.82(m,1H), 6.77(dd,  $J=8.0$ , 2.4 Hz, 1H), 6.99(d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.11 (s,1H), 7.21 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.38 (dd,  $J=8.4$ , 4.0 Hz, 1H), 7.59(d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.66(s,1H), 8.03(d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 8.11(d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 8.88 (m,1H);  $\delta_{c-13}$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ) 15.3, 16.2, 51.9, 53.4, 55.2, 55.3, 56.8, 58.5, 66.1, 111.8, 114.0, 117.6, 120.6, 121.1, 127.9, 128.3, 128.9, 129.1, 131.4, 134.9, 136.0, 137.1, 144.1, 147.7, 150.2, 159.6.

Его соль HCl: т.пл. 177-182°C (эфир);

$V_{\text{макс}}$  (KBr)  $cm^{-1}$  3405, 1597, 1260;

Анал. для  $C_{26}H_{31}N_3O \cdot 2.80HCl$ :

Подсчитано: С, 62.01; Н, 6.76; N, 8.34.

Найдено: С, 61.98; Н, 6.77; N, 8.03.

Примеры 16 и 17.

Получение (±)-3-((αR\*/S\*)-α-((2S\*, 5R\*)-4-циклопропилметил-2,5-диметил-пиперазинил)-6-хинолинил)анизол (соединения 24 и 25)

Соединение данного Примера получают, используя процедуру синтеза, как описано для Примеров 2 и 3, но заменяя аллилбромид циклопропилметил-йодидом.

Первый изомер, соединение 24: GC-MS ( $R_t=20.77$  мин) 415.25 ( $M^+$ , 3.8%), 344.15(2.4), 302.10(9.5), 276.10(58.8), 248.15 (79.1), 233.10(17.2), 204.10(29.4), 176.10(4.2), 167.15(100), 138.15(14.2), 112.15(47.0);  $\delta_n$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 0.10(m,2H), 0.51(m,2H), 0.86(m,1H), 0.97(d,  $J=6.4$  Hz, 3H), 1.25(d,  $J=6.4$  Hz, 3H), 1.98 (dd,  $J=11.2$ , 8.8 Hz, 1H), 2.14(dd,  $J=13.2$ , 6.4 Hz, 1H), 2.32(dd,  $J=10.8$ , 5.6 Hz, 1H), 2.58(m,2H), 2.66 (dd,  $J=11.6$ , 2.8 Hz, 1H), 2.73(m,1H), 3.07(dd,  $J=11.2$ , 3.2 Hz, 1H), 3.78(s,3H), 5.39(s,1H), 6.79(s,1H), 6.84(m,2H), 7.26(t,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.35(dd,  $J=8.4$ , 4.0 Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 7.89(d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 8.03(d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 8.09(d,  $J=8.6$  Hz, 1H), 8.86(dd,  $J=4.0$ , 2.0 Hz, 1H);  $\delta_{c-13}$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ) 3.4, 4.4, 7.6, 16.2, 16.9, 52.1, 53.8, 55.2, 55.6, 58.5, 59.7, 65.6, 112.0, 116.3, 120.9, 122.6, 126.5, 127.9, 128.8, 129.0, 130.2, 136.0, 139.1, 141.1, 147.6, 149.9, 159.4.

Его соль HCl: т.пл. 127-157°C (эфир);

$V_{\text{макс}}$  (KBr)  $cm^{-1}$  3402, 1596, 1262;

Анал. для  $C_{27}H_{33}N_3O \cdot 3HCl \cdot 0.75H_2O$ :

Подсчитано: С, 60.23; Н, 7.02; N, 7.80;

Найдено: С, 60.49; Н, 7.00; N, 7.73.

Второй изомер, соединение 25: GC-MS ( $R_t=20.73$  мин) 415.25( $M^+$ , 3.2%), 344.05(2.3), 302.10(7.7), 276.10(48.5), 248.15(69.6),

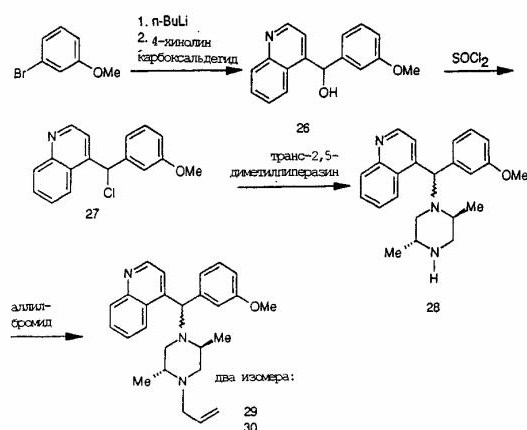
233.10(15.7), 204.10(25.8), 176.10(3.7), 167.15 (100), 138.15(12.2), 112.15(46.8);  $\delta_n$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 0.17 (m,2H), 0.56(m,2H), 0.97(m,1H), 1.11 (brs, 3H), 1.27 (brs, 3H), 2.24(m,1H), 2.38(m,1H), 2.51 (t,1H), 2.61(t,1H), 2.87(t,3H), 3.13(m,1H), 3.77(s,3H), 5.34(s,1H), 6.78(d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 6.98(d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.08(s,1H), 7.22(t,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.39(dd,  $J=8.4$ , 4.4 Hz, 1H), 7.60(d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.73(s, 1H), 8.04(d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 8.16(d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 8.89(d,  $J=4.0$  Hz, 1H);  $\delta_{c-13}$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ) 4.07, 4.37, 6.9, 14.8, 15.1, 51.4, 55.2, 56.2, 58.2, 60.3, 66.4, 111.8, 114.2, 120.6, 121.2, 128.0, 128.1, 129.2, 131.0, 136.0, 137.0, 143.8, 147.7, 150.3, 159.6.

Его соль HCl: т.пл. 92-105°C (эфир);

$V_{\text{макс}}$  (KBr)  $cm^{-1}$  3345, 1596, 1259.

СХЕМА 5.

(±)-3-((αR\*/S\*)-α-((2S\*, 5R\*)-4-аллил-2,5-диметил-1-пиперазинил)-6-хинолинил)анизол (29 и 30)



Соединения в соответствии с Примерами 18-20 синтезируют, как показано на вышеприведенной Схеме 5.

Е.

И. Получение 3-метокси-α-(4-хинолинил)бензиловый спирт (соединение 26)

Соединение 26 получают, используя процедуру синтеза, описанную для соединения 1, но заменяя 1-нафталдегид 4-хинолинкарбоксальдегидом.

GC-MS ( $R_t=10.81$  мин) 266.10( $M^++1$ , 11.8%), 265.10( $M^+$ , 61.0), 248.05(6.1), 232.00(6.2), 216.05(4.7), 204.00(10.5), 191.05 (2.0), 176.00(3.8), 156.00(13.9), 135.10(100), 129.10(86.6), 109.10(68.2), 102.10(25.5);  $\delta_n$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 3.67(s,3H), 5.30(brs,1H), 6.41(s,1H), 6.76(d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 6.90(m,2H), 7.18 (t,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.38(m,1H), 7.56(t,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.62(m,1H), 7.92(d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 8.00(d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 8.64 (dd,  $J=4.4$ , 1.2 Hz, 1H);  $\delta_{c-13}$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ) 55.1, 72.1, 113.0, 113.2, 118.5, 119.5, 123.9, 125.7, 126.5, 129.0, 129.5, 129.7, 143.8, 147.8, 149.1, 149.9, 159.7.

И. Получение 3-метокси-α-(4-хинолинил)бензил хлорида(соединение 27)

Соединение 27 получают, используя процедуру синтеза, описанную для соединения 2, но заменяя соединение 1 соединением 26.

Используют без обработки на следующей стадии: GC-MS ( $R_t=10.54$  мин) 285.10( $M^++2$ , 11.5%),

283.10( $M^+$ , 33.10), 268.05 (0.2), 248.15(100), 233.10(37.0), 217.05(27.2), 204.10(45.5), 178.10(5.9), 176.10(11.5), 151.10(5.7), 139.05(2.1), 108.60 (11.0), 102.10(17.4).

Пример 18.

Получение (±)-транс-1-(3-метокси-α-(4-хинолинил)бензил-2,5-диметилпиперазин (соединение 28)

Соединение данного Примера получают, используя процедуру синтеза, описанную для соединения 3, но заменяя соединение 2 соединением 27.

GC-MS ( $R_t$ =13.96мин) 362.20 ( $M^+$ +1, 1.4%), 361.20 ( $M^+$ , 6.6), 306.10 (2.0), 302.15(18.3), 277.15(59.6), 248.15(100), 233.10(15.8) 204.10(20.9), 176.10 (3.8), 151.00(1.8), 143.15(1.4), 113.15 (15.8);  $\delta_H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 0.92 (d,  $J$ =6.4 Hz, 3H), 1.12 (d,  $J$ =6.4 Hz, 3H), 1.82(dd,  $J$ =11.6, 10.0 Hz, 1H), 2.52 (brs, 1H), 2.62(dd,  $J$ =11.6, 2.8 Hz, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.98(dd,  $J$ =11.6, 2.0 Hz, 1H), 3.72(s, 3H), 5.86(s, 1H), 6.69(s, 1H), 6.72(d,  $J$ =8.0, 1H), 6.78(dd,  $J$ =8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.20 (t,  $J$ =8.0 Hz, 1H), 7.37(t,  $J$ =8.0 Hz, 1H), 7.60(t,  $J$ =8.0 Hz, 1H), 7.65(d,  $J$ =4.4 Hz, 1H), 7.99(d,  $J$ =8-8 Hz, 1H), 8.09(d,  $J$ =8.0 Hz, 1H), 8.89(d,  $J$ =4.4 Hz, 1H).

Примеры 19 и 20.

Получение (±)-3-((α $R^*$ /S $^*$ )-α-((2S $^*$ , 5R $^*$ )-4-аллил-2,5-диметил-1-пиперазинил)-4-хинолинил) анизола (соединения 29 и 30)

Соединения данных Примеров получают, используя процедуру синтеза, описанную для Примеров 2 и 3, но заменяя соединение 3 соединением 28.

Первый изомер, соединение 29: GC-MS ( $R_t$ =15.97мин) 401.15 ( $M^+$ , 0.8%), 360.20(0.8), 303.15(3.3), 276.15(5.7), 248.05(15.3), 217.05(6.3), 204.10(10.4), 176.00(2.2), 153.20 (100), 126.10(5.3), 98.10(13.8);  $\delta_H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 0.96(d,  $J$ =6.0 Hz, 3H), 1.14(d,  $J$ =6.0 Hz, 3H), 2.01(m, 1H), 2.16 (t,  $J$ =10.0 Hz, 1H), 2.47(m, 1H), 2.59(d,  $J$ =11.2 Hz, 1H), 2.86(m, 2H), 2.95(t,  $J$ =6.0 Hz, 1H), 3.36(dd,  $J$ =13.6, 4.4 Hz, 1H), 3.72(s, 3H), 5.15(m, 2H), 5.77(s, 1H), 5.85(m, 1H), 6.74(m, 3H), 7.17 (t,  $J$ =7.6 Hz, 1H), 7.38 (t,  $J$ =8.0 Hz, 1H), 7.60(dd,  $J$ =7.2, 0.8 Hz, 1H), 7.73(d,  $J$ =4.4 Hz, 1H), 8.00(d,  $J$ =8.4 Hz, 1H), 8.08(d,  $J$ =8.8 Hz, 1H), 8.90(d,  $J$ =3.6 Hz, 1H);  $\delta_{C-13}$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ) 15.9, 16.6, 53.8, 55.1, 55.5, 56.7, 59.4, 63.2, 112.0, 115.7, 117.7, 120.6, 121.9, 124.4, 126.0, 126.8, 128.6, 129.3, 130.1, 134.8, 140.3, 148.5, 148.6, 150.2, 159.5.

Его соль HCl: т.пл. 158-166°C (AcOEt-эфир);

$V_{\max}$  (KBr)  $cm^{-1}$  3400, 1596, 1263;

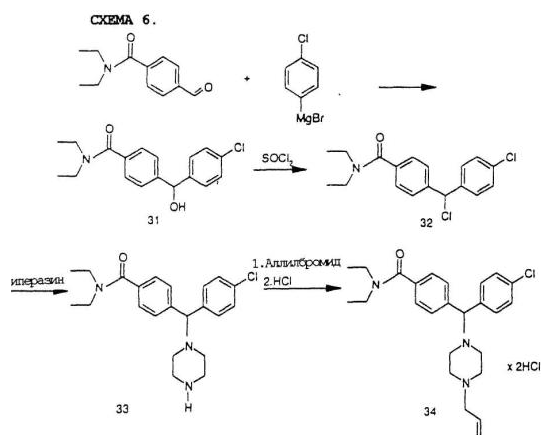
Анал. для  $C_{26}H_{31}N_3O \cdot 3.0HCl \cdot 0.9H_2O$ :

Подсчитано: C, 59.24; H, 6.85; N, 7.97;

Найдено: C, 59.31; H, 6.94; N, 7.80.

Второй изомер, соединение 30: GC-MS ( $R_t$ =16.19мин) 401.25( $M^+$ , 0.5%), 386.20(0.2), 360.20(0.7), 331.10(0.3), 303.15(3.3), 276.15(4.7), 248.15(13.7), 233.10(5.8), 217.05(4.9), 204.10(9.8), 176.10(1.8), 153.20(100), 126.20(5.2), 98.10(13.9);  $\delta_H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ );  $\delta_{C-13}$  (100 MHz,  $CDCl_3$ ).

Его соль HCl: т.пл. 155-165°C (AcOEt-эфир).



Соединения в соответствии с Примерами 21-22 синтезируют, как показано на вышеприведенной Схеме 6.

Е.

I. Получение (±)-4-((α-гидрокси)-4-хлорбензил)-N,N-диэтилбензамида (соединение 31)

4-Формил-N,N-диэтилбензамид (2,088г, 10,1ммоль) растворяют в 45мл безводного тетрагидрофурана. Раствор охлаждают до -78°C, а затем по каплям добавляют 10,1мл (10,1ммоль) 1,0М раствора 4-хлорофенилмагния бромида в эфире. Смесь нагревают до комнатной температуры в течение 3 часов. Затем добавляют 50мл насыщенного раствора  $NH_4Cl$  и смесь экстрагируют этилацетатом (3×30мл). Объединенные органические слои промывают водой (2×30мл) и насыщенным соевым раствором (1×30мл), высушивают ( $Na_2SO_4$ ), фильтруют и удаляют растворитель в вакууме. Остаток подвергают хроматографии на силикагеле, элюируя метанол:дихлорметаном (1:125-3:125) для получения целевого соединения в виде бесцветного масла.

$V_{\max}$  (KBr)  $cm^{-1}$  3329, 2977, 1595, 1461, 1289, 1094, 1051, 830;

$\delta_H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 1.09(3H, br s), 1.21(3H, br s), 3.22 (2H, br s), 3.33(1H, d,  $J$  3), 3.50(2H, br s), 5.74(1H, d,  $J$  3), 7.22-7.34(m, 8H);

II. Получение (±)-4-((α-хлоро)-4-хлорбензил)-N,N-диэтилбензамида (соединение 32)

Соединение 32 получают, используя процедуру синтеза, описанную для соединения 2, но заменяя соединение 1 соединением 31

Используют без обработки на следующей стадии.

Пример 21.

Получение (±)-4-((α-(1-пиперазинил))-4-хлорбензил)-N,N-диэтилбензамида (соединение 33)

Соединение данного Примера получают, используя процедуру синтеза, описанную для соединения 3, но заменяя соединение 2 соединением 32.

Т.пл. 112-113°C (из ацетонитрила),  $V_{\max}$  KBr  $cm^{-1}$  3347, 2947, 2809, 1615, 1451, 1318, 1284, 1094, 836;  $\delta_H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 1.10(3H, br s), 1.21(3H, br s), 1.69(1H, br s), 2.33(4H, br s), 2.86-2.89(4H, m), 3.24(2H, br s), 3.51 (2H, brs), 4.22(1H, s), 7.23-7.41(8H, m);

$C_{22}H_{28}N_3OClO \cdot 3H_2O$  требует: C, 67.52; H, 7.37; N, 10.74;

Найдено: С, 67.68; Н, 7.37; N, 10.73.

Пример 22.

Получение (±)-4-((α-((4-аллил)-1-пиперазинил)-4-хлорбензил)-N,N-диэтилбензамида·2HCl (соединение 34)

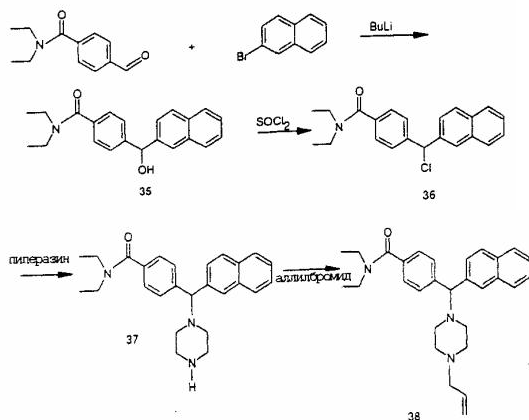
Соединение данного Примера получают, используя процедуру синтеза, описанную в Примерах 2 и 3, но заменяя соединение 3 соединением 33.

Т.пл. 147-163°C (из эфира),  $V_{\text{макс}}$  (KBr) /  $\text{см}^{-1}$  3418, 2974, 2355, 1626, 1435, 1286, 1092, 945, 812;  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.06(3H, br s), 1.19(3H, br s), 3.0-3.7(14H, m), 5.4-5.6(2H, m), 6.0-6.2(1H, br m), 7.2-7.8(9H, m);

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{OCl}_3$  требует: С, 60.18; Н, 6.87; N, 8.42;

Найдено: С, 60.48; Н, 6.89; N, 8.31.

СХЕМА 7.



Соединения в соответствии с Примерами 23-24 синтезируют как показано на вышеприведенной Схеме 7,

#### G.

I. Получение (±)-4-((α-гидрокси)-2-нафтилметил)-N,N-диэтилбензамида (соединение 35)

Соединение 35 получают, используя процедуру синтеза, описанную для соединения 1, но заменяя 3-броманизол 2-бром-анизолом и 1-нафтаальдегид N,N-диэтил-4-карбоксибензамидом.

$V_{\text{макс}}$  (KBr)  $\text{см}^{-1}$  3302, 2976, 1607, 1430, 1290, 1098, 813;

$\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.09(3H, br s), 1.22(3H, br s), 2.60(1H, d, J 3), 3.24(2H, br s), 3.52(2H, br s), 6.00(1H, d, J 3), 7.30-7.50(7H, m), 7.76-7.88 (4H, m);

II. Получение (±)-4-((α-хлоро)-2-нафтилметил)-N,N-диэтилбензамида (соединение 36)

Соединение 36 получают, используя процедуру синтеза, описанную для соединения 2, но заменяя соединение 1 соединением 35.

Используют без обработки на следующей стадии.

Пример 23.

Получение (±)-4-((α-(1-пиперазинил))-2-нафтилметил)-N,N-диэтилбензамида (соединение 37)

Соединение данного Примера получают, используя процедуру синтеза, описанную для Примера 1, но заменяя соединение 2 соединением 36.

Т.пл. 106-108°C (из ацетонитрила),  $V_{\text{макс}}$  (KBr) /  $\text{см}^{-1}$  3324, 3052, 2964, 2810, 2774, 1613, 1465, 1287, 1130, 1098;  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.07(3H, br

s), 1.19(3H, br s), 1.89 (1H, br s), 2.40(4H, br s), 2.89-2.92(4H, m), 3.21(2H, br s), 3.50(2H, br s), 4.41(1H, s), 7.24-7.84 (11H, m);

$\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O} \cdot 0.9\text{H}_2\text{O}$  требует: С, 74.75; Н, 7.91; N, 10.06;

Найдено: С, 74.68; Н, 7.56; N, 10.38.

Пример 24.

Получение (±)-4-((α-((4-аллил)-1-пиперазинил))-2-нафтилметил)-N,N-диэтилбензамид (соединение 38)

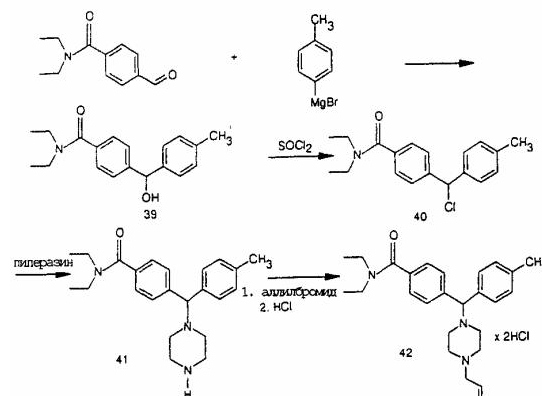
Соединение данного Примера получают, используя процедуру синтеза, описанную для Примеров 2 и 3, но заменяя соединение 3 соединением 37,

$V_{\text{макс}}$  (KBr) /  $\text{см}^{-1}$  3053, 2968, 2805, 1629, 1426, 1288, 1141, 1095, 921, 817;  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.06(3H, br s), 1.19 (3H, br s), 2.49(6H, br s), 3.00(2H, m), 3.20(2H, br s), 3.49 (2H, br s), 4.41(1H, s), 5.08-5.22 (2H, m), 5.78-5.92 (1H, m), 7.26-7.84(11H, m).

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{OCl}_3 \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$  требует: С, 76.99; Н, 8.07; N, 9.29;

Найдено: С, 77.06; Н, 8.09; N, 9.32%

СХЕМА 8.



Соединения в соответствии с Примерами 25-26 синтезируют, как показано на вышеприведенной Схеме 8.

#### H.

I. Получение (±)-4-((α-гидрокси)-4-ксилил)-N,N-диэтилбензамида (соединение 39)

Соединение 39 получают, используя процедуру синтеза, описанную для соединения 31, но заменяя 4-хлорфенилмагниевый бромид на 4-толуилмагниевый бромид.

$V_{\text{макс}}$  (KBr) /  $\text{см}^{-1}$  3364, 2970, 1602, 1455, 1381, 1291, 1101, 1054, 802;  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.09(3H, br s), 1.22(3H, br s), 2.33(3H, s), 2.55(1H, br s), 3.24(2H, br s), 3.52(2H, br s), 5.78(1H, d, J 3), 7.11-7.41(8H, m);

II. Получение (±)-4-((α-хлор)-4-ксилил)-N,N-диэтилбензамид (соединение 40)

Соединение 40 получают, используя процедуру синтеза, описанную для соединения 2.

Используют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Пример 25.

Получение (±)-4-((α-(1-пиперазинил))-4-ксилил)-N,N-диэтилбензамида (соединение 41)

Соединение данного Примера получают, используя процедуру синтеза, описанную для сое-

динения 3.

Т. пл. 129-132°C (из ацетонитрила),  $V_{\text{макс}}(\text{KBr}) / \text{см}^{-1}$  3320, 2957, 2811, 1610, 1437, 1285, 1128, 1010, 838;  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.10(3H, br s), 1.20(3H, br s), 1.83(1H, br s), 2.30(3H, s), 2.34(4H, br s), 2.86-2.89 (4H, m), 3.24(2H, br s), 3.51(2H, br s), 4.20(1H, s), 7.06-7.46 (8H, 3m);

$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}$  требует; С, 75.58; Н, 8.55; N, 11.50;

Найдено: С, 75.30; Н, 8.54; N, 11.56.

Пример 26.

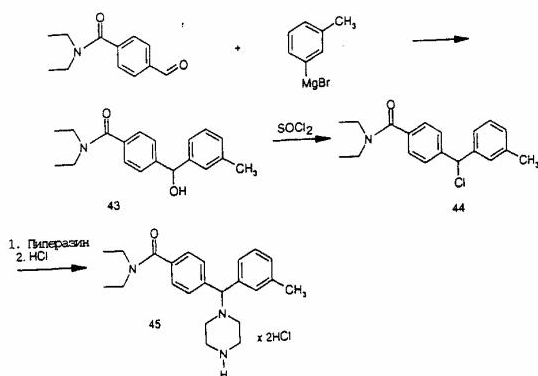
Получение  $(\pm)$ -4-(( $\alpha$ -((4-аллил)-1-пиперазинил))-4-ксилил)-N,N-диэтилбензамид·2HCl (соединение 42)

Соединение данного Примера получают, используя процедуру синтеза, описанную для Примеров 2 и 3.

Т.пл. >160°C разл. (из эфира);  $V_{\text{макс}}(\text{KBr}) / \text{см}^{-1}$  3437, 2973, 2402, 1625, 1433, 1289, 1097, 944, 809;

$\delta_{\text{H}}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , свободное основание) 1.10(3H, br s), 1.20 (3H, br s), 2.29(3H, s), 2.35-2.60 (6H, m), 3.03(2H, m), 3.24(2H, br s), 3.52(2H, br s), 4.22(1H, s), 5.12-5.23 (2H, m), 5.81-5.93 (1H, m), 7.05-7.45(8H, 3m);

СХЕМА 9.



Соединения в соответствии с Примером 27 синтезируют, как показано на вышеприведенной Схеме 9.

I.

I. Получение  $(\pm)$ -4-(( $\alpha$ -гидрокси)-3-ксилил)-N,N-диэтилбензамида (соединение 43)

Соединение 43 получают, используя процедуру синтеза, описанную для соединения 31, но заменяя 4-хлорфенилмагниий бромид м-толуилмагниий бромидом.

$V_{\text{макс}}(\text{KBr}) / \text{см}^{-1}$  3406, 2972, 1613, 1429, 1360, 1287, 1097, 1053, 789;  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.10(3H, br s), 1.22(3H, br s), 2.34(3H, s), 2.55(1H, d, J 3.5), 3.25(2H, br s), 3.52 (2H, br s), 5.80(1H, d, J 3), 7.12-7.42(8H, m);

II. Получение  $(\pm)$ -4-(( $\alpha$ -хлоро)-3-ксилил)-N,N-диэтилбензамида (соединение 44)

Соединение 44 получают, используя процедуру синтеза, описанную для соединения 2.

Используют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Пример 27.

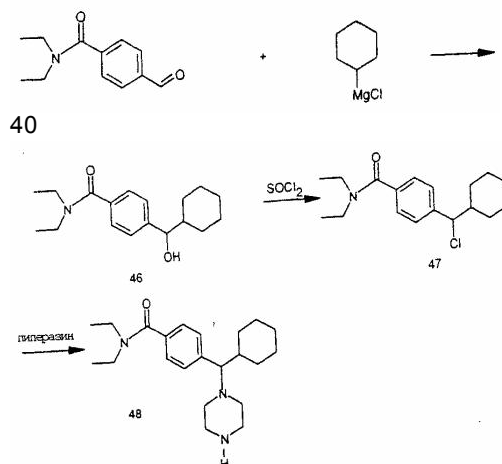
Получение  $(\pm)$ -4-(( $\alpha$ -(1-пиперазинил))-4-ксилил)-N,N-1-диэтилбензиламида·2HCl (соединение 45)

Соединение данного Примера получают, используя процедуру синтеза, описанную для сое-

динения 3.

Т.пл. >130°C разл. (из эфира),  $V_{\text{макс}}(\text{KBr}) / \text{см}^{-1}$  2971, 2805, 2715, 1624, 1434, 1289, 1096, 783;  $\delta_{\text{H}}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , свободное основание) 1.10(3H, br s), 1.20(3H, br s), 2.31(3H, s), 2.35-2.45(5H, m), 2.89-2.92(4H, m), 3.25(2H, br s), 3.51 (2H, br s), 4.19(1H, s), 6.98-7.46 (8H, 4m);

СХЕМА 10.



Соединения в соответствии с Примером 28 синтезируют, как показано на вышеприведенной Схеме 10.

I.

I. Получение  $(\pm)$ -4-(( $\alpha$ -гидрокси)циклогексилметил)-N,N-диэтилбензамида (соединение 46)

Соединение 46 получают, используя процедуру синтеза, как описано для соединения 31.

$\delta_{\text{H}}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.85-2.0(18H, m), 3.26(2H, br a), 3.53(2H, br s), 4.35-4.43(1H, m), 7.28-7.36(4H, m);

II.

II. Получение  $(\pm)$ -4-(( $\alpha$ -хлоро)циклогексилметил)-N,N-диэтилбензамида (соединение 47)

Соединение 47 получают, используя процедуру синтеза, как описано для соединения 2.

Используют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Пример 28.

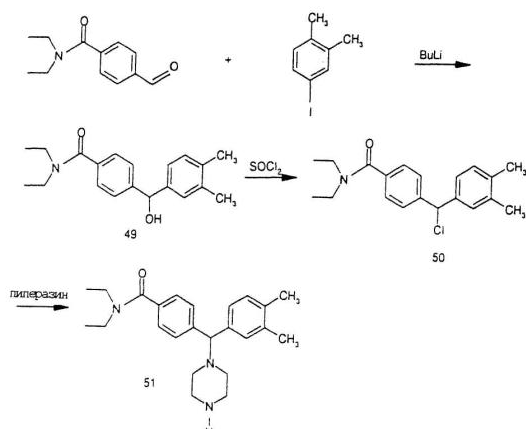
Получение  $(\pm)$ -4-(( $\alpha$ -(1-пиперазинил))-циклогексил-метил)-N,N-диэтилбензамида (соединение 48)

Соединение данного Примера получают, используя процедуру синтеза, описанную для соединения 3.

Т.пл. 113-116°C (из ацетонитрила),  $V_{\text{макс}}(\text{KBr}) / \text{см}^{-1}$  3330, 2936, 2845, 1623, 1431, 1286, 1096, 823;

$\delta_{\text{H}}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.64-2.02(18H, m), 2.18-2.40 (4H, m), 2.75-2.87(4H, m), 3.06(1H, d, J 8.8), 3.27(2H, br s), 3.52(2H, br s), 7.1K2H, d, J 8.4), 7.29(2H, d, J 8.4);

Схема 11.



Соединения в соответствии с Примером 29 синтезируют, как показано на вышеприведенной Схеме 11.

#### К.

I. Получение (±)-4-((α-гидрокси)-3,4-диметилбензил)-N,N-диэтилбензамида (соединение 49)

Соединение 49 получают, используя процедуру синтеза, описанную для соединения 1.

$\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.09(3H, br s), 2.23(6H, s), 2.85(1H, d, J 3), 3.24(2H, br s), 3.51(2H, br s), 5.73(1H, d, J 2), 7.03-7.12(m, 3H), 7.26-7.39(m, 4H).

II. Получение (±)-4-((α-хлоро)-3,4-диметилбензил)-N,N-диэтилбензамида (соединение 50)

Соединение 50 получают, используя процедуру синтеза, описанную для соединения 2.

Используют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

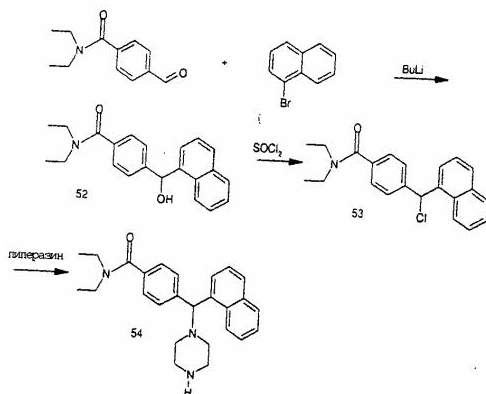
#### Пример 29.

Получение (±)-4-((α-пиперазинил)-3,4-диметилбензил)-N,N-диэтилбензамида (соединение 51)

Соединение данного Примера получают, используя процедуру синтеза, описанную для соединения 3.

$V_{\text{макс}}$  (KBr) /  $\text{cm}^{-1}$  3304, 2939, 2810, 1626, 1429, 1286, 1096, 846;  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.11(3H, br s), 1.20(3H, br s), 1.87(1H, br s), 2.20(3H, s), 2.22(3H, s), 2.34(4H, br s), 2.86-2.89(4H, m), 3.25(2H, br s), 3.51(2H, br s), 4.15(1H, s), 7.02-7.15(3H, m), 7.26-7.30(2H, m), 7.42-7.46(2H, m);

Схема 12.



Соединения в соответствии с Примером 30 получают, используя процедуру синтеза, как показано на вышеприведенной Схеме 12.

#### Л.

I. Получение (±)-4-((α-гидрокси)-1-нафтилметил)-N,N-диэтилбензамида (соединение 52)

Соединение 52 получают, используя процедуру синтеза, как описано для соединения 1.

$\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.06(3H, br s), 1.20(3H, br s), 3.01(1H, d, J 4), 3.21(2H, br s), 3.49(2H, br s), 6.47(1H, d, J 4), 7.24-7.48(7H, m), 7.55-7.58 (1H, m), 7.78-7.87 (2H, m), 7.98-8.01 (1H, m);

II. Получение (±)-4-((α-хлоро)-1-нафтилметил)-N,N-диэтилбензамида (соединение 53)

Соединение 53 получают, используя процедуру синтеза, как описано для соединения 2.

Используют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

#### Пример 30.

Получение (±)-4-((α-(1-пиперазинил))-1-нафтилметил)-N,N-диэтилбензамида (соединение 54)

Соединение данного Примера получают, используя процедуру синтеза, описанную для соединения 3.

$V_{\text{макс}}$  (KBr) /  $\text{cm}^{-1}$  3307, 3050, 2966, 2814, 1625, 1431, 1287, 1098, 843, 797;

$\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.04(3H, br s), 1.17(3H, br s), 2.14(1H, br s), 2.40(2H, br s), 2.46(2H, br s), 2.83-2.95 (4H, m), 3.17(2H, br s), 3.48(2H, br s), 5.05(1H, s), 7.22-7.28(2H, m), 7.40-7.54 (5H, m), 7.70-7.94(3H, m), 8.40-8.43(1H, m);

Модификация пиперазинового кольца:

Общие эксперименты и Примеры

Соединения в соответствии с Примерами 31-42 синтезируют, как показано на нижеприведенной Схеме 13.

#### М.

I. Получение 2-диметил-5-метилпиперазин-3,5-диона (Соединение 55)

N-трет-Бутоксикарбонил-2-аминоизомасляную кислоту (5,0г, 25ммоль.) и D,L-аланин метилэфир гидрохлорид (3,5г, 25ммоль.) растворяют в сухом дихлорметане (50мл) и охлаждают до 0°C. Добавляют триэтиламин (3,5мл, 25ммоль.), затем 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид гидрохлорид (4,8г, 25ммоль.) и смесь перемешивают при 0°C до растворения комков. Реакционную смесь затем оставляют в морозильнике 4д при -20°C. Органический раствор промывают водой, 1М лимонной кислотой (водн.), водой, высушивают ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и выпаривают в вакууме, получая 6,0г (83%) связующего продукта. Большую часть связующего продукта (5г) растворяют в муравьиной кислоте (50мл) и перемешивают в течение 12 часов при 25°C. Кислоту удаляют в вакууме, остаток растворяют в 2-бутаноле и нагревают с обратным холодильником в течение 4 часов. Раствор охлаждают до 0°C, кристаллы отфильтровывают и высушивают в вакууме при 100°C. Выход составляет 2,6г чистого соединения 55 (82%), которое может быть рекристаллизовано из метанола, т.пл. >300°C;

ИК (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3000 (br), 1680 (s) (C=O).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 4.75(s, 2H, NH), 4.21(q, 1H,



CHMe), 1.50-1.42 (m, 9H, 3Me).

C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> требует: C, 53.83; H, 7.74; N, 17.94;  
Найдено: C, 53.89; H, 7.90; N, 17.79.

II. Получение 2-диметил-5-метил-пиперазин дигидрохлорида (соединение 56)

Соединение 55 (2,2г, 14ммол.) растворяют на сухом тетрагидрофуране (120мл). Небольшими порциями добавляют литийалюминий гидрид (42мл, 1М в тетрагидрофуране). Окончив добавление, раствор нагревают с обратным холодильником в течение ночи. Раствору дают возможность охладиться, затем избыточный гидрид разрушают, добавляя по каплям воду (1,6мл), NaOH (1,6мл, 15% раствор) и воду. Зернистый осадок отфильтровывают и растворитель выпаривают в вакууме. Остаток растворяют в дихлорметане, высушивают (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), получая, после выпаривания растворителя в вакууме, 1,5г (84%). Обработывая избытком HCl в эфире, получают дигидрохлорид, соединение 56, которое может быть рекристаллизовано из метанола/эфира, т.пл. >300°C, ИК KBr (см<sup>-1</sup>): 2760, 1570 (R<sub>2</sub>NH<sub>2</sub><sup>+</sup>) MS (амин): 128, 113, 84, 71, 58.

<sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>2</sub>O+DSS): δ = 2.70-2.50 (m, 5H, CH<sub>2</sub>-N, CH-N), 1.14 (s, 3H, 1 Me), 1.00-0.94(s+d, 6H, 2 Me).

C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>·2HCl требует: C, 41.80; H, 9.02; N, 13.93;

Найдено: C, 42.03; H, 9.24; N, 14.00.

Пример 31.

Получение 4-(4-(2-диметил-5-метилпиперазинил)-3-метокси-бензил)-N,N-диэтилбензамид дигидрохлорида (соединение 57)

4-(Хлоро-(3-метоксифенил)метил)-N,N-диэтилбензамид (0,61г, 2,0ммол.) и соединение 56 (0,50г, 3,9ммол.) растворяют в сухом ацетонитриле (5мл). Добавляют карбонат калия (0,26г, 2,0ммол.) и смесь нагревают с обратным холодильником для 2d. Растворитель удаляют в вакууме и остаток очищают флэш-хроматографией на двуокиси кремния (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>3</sub>, (водн.), 98:1:1-95:5:1, получая 0,65г (79%). Обработка избытком HCl в эфире, фильтрация и высушивание кристаллов в вакууме над KOH приводит к получению дигидрохлорида, соединения 57, т.пл.: 134-136°C. ИК (соль HCl, KBr) (см<sup>-1</sup>): 3400 (br, OH), 2900 (br, R<sub>2</sub>NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 1600 (s, C=O или R<sub>2</sub>NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 1283, 1038 (C-O). MS (амин) 3 пика: 423, 353, 325, 296, 127. <sup>1</sup>H ЯМР: (амин, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.40-6.60 (m, 8H, Ar-H), 5.26, 5.25, 4.61(3s, 1H CHAr<sub>2</sub>), 3.70(s, 3H, MeO), 3.4, 3.2(2 br s, 4H, MeCH<sub>2</sub>), 3.1-2.0(m, 5H, пиперазин-H), 1.3-0.9 (m, 15H, 5Me).

C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·2HCl требует: C, 62.89; H, 7.92; N, 8.46;

Найдено: C, 63.41; H, 8.38; N, 8.56.

Пример 32.

Получение 4-(4-(1-аллил-2-диметил-5-метилпиперазинил)-3-метоксибензил)-N,N-диэтилбензамид дигидрохлорида (соединение 58)

Соединение 57 (0,39г, 0,92ммол.) растворяют в сухом ацетонитриле (5мл). Добавляют карбонат калия (0,13г, 0,92ммол.) и аллилбромид (90мкл, 1,02ммол.). Через 3 часа растворитель выпаривают при 25°C и остаток очищают флэш-хроматографией на двуокиси кремния (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH), 98:2-95:5, получая в целом 0,39г (92%). Обработка избытком HCl в эфире, филь-

рация и высушивание кристаллов в вакууме над KOH приводит к получению дигидрохлорида, соединения 58, т.пл. 105-121°C. ИК (соль HCl, KBr) (см<sup>-1</sup>): 3400 (br, OH), 2500 (br, R<sub>2</sub>NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 1620 (s) (C=O или R<sub>2</sub>NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 1285, 1043 (C-O). <sup>1</sup>H ЯМР: (амин, CDCl<sub>3</sub>): δ=7.50-6.60 (m, 8H, Ar-H), 5.70(m, 1H, аллил-H), 5.00(m, 2H, аллил-H), 4.70 (s, 1H, CHAr<sub>2</sub>), 3.70 (з, 3H, MeO), 3.5+3.3 (2br s, 4H, MeCH<sub>2</sub>), 3.0-1.9 (m, 7H, пиперазин-H), 1.2-0.8(m, 15H, 5Me).

C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·2HCl требует: C, 64.91; H, 8.08; N, 7.83;

Найдено: C, 65.70; H, 8.60; N, 8.29.

N.

I. Получение 4-аллил-2-диметил-5-метилпиперазина (соединение 59)

Соединение 56 (0,14г, 0,91ммол.) растворяют в ацетонитриле и при 0°C добавляют аллилбромид (80мкл, 0,91ммол.). Через час добавляют еще одну порцию аллилбромида. Через два часа растворитель выпаривают и остаток очищают флэш-хроматографией на двуокиси кремния (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH), 95:5-80:20, получая моноаллил, соединение 59, 116мг (69%).

Пример 33.

Получение 4-(1-(4-аллил-2-диметил-5-метилпиперазинил)-3-метоксибензил)-N,N-диэтилбензамид дигидрохлорида (соединение 60).

Соединение данного Примера получают, используя процедуру синтеза, описанную для Примера 3.

Т.пл. 125-130°C. ИК (2HCl, KBr) (см<sup>-1</sup>): 3430(br), 2978, 2480(br), 1607, 1436, 1285. MS (свободный амин): 366, 296, 167. <sup>1</sup>H ЯМР: (D<sub>2</sub>O+DSS): δ = 7.60-6.90 (m, 9H, Ar-H), 6.0-5.5 (m, 4H аллил-H+Ar<sub>2</sub>CH), 3.80 (2s, 3H, MeO), 4.0-3.7 (m, 11H, аллил-H, пиперазин-H, амид-CH<sub>2</sub>), 1.3-1.0(m, 15H, пиперазин-Me, амид-Me).

Анал. для C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·2HCl·2.9H<sub>2</sub>O:

Подсчитано: C, 59.15; H, 8.35; N, 7.14;

Найдено: C, 59.05; H, 8.00; N, 7.22.

Пример 34.

Получение 4-(1-(2-диметил-5-метилпиперазинил)-3-метоксибензил)-N,N-диэтилбензамид дигидрохлорида (соединение 61)

Соединение 56 (42мг, 0,33ммол.) и карбонат калия (46мг, 0,33ммол.) растворяют в воде (2мл) и добавляют ди-трет-бутилкабонат (79мг, 0,36ммол.). После перемешивания в течение 1 часа растворитель выпаривают в вакууме и остаток очищают хроматографией на двуокиси кремния (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH), 90:10, получая 43мг моно-N-Вос, защищенного 55, который растворяют в сухом ацетонитриле вместе с карбонатом калия (26мг, 0,19ммол.) и 4-(хлоро-(3-метоксифенил)метил)-N,N-диэтилбензамидом (63мг, 0,19ммол.). После нагревания в течение 4 дней с обратным холодильником растворитель удаляют в вакууме и остаток очищают хроматографией на двуокиси кремния (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH), 100:0, 95:5. Обработка муравьиной кислотой (5мл) в течение 3 часов, выпаривание растворителя в вакууме и экстракция остатка с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/1М NaOH, высушивание органической фазы (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) и выпаривание растворителя в вакууме приводит к получению 27мг (33%) свободного

амина. Обработка избытком HCl в эфире приводит к получению дигидрохлорида, который растворяют в воде и лиофилизируют, т.пл. 145-150°C. ИК (2HCl, KBr) ( $\text{см}^{-1}$ ): 3500-3400 (br), 1601, 1442, 1285. MS(свободный амин): 423, 296, 325, 127.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.4-6.6 (m, 8H, Ar-H), 5.39, 5.36(2s, 1H,  $\text{Ar}_2\text{CH}$ ), 3.7S(s, 3H, MeO), 3.5, 3.25(2 br.s, 4H, амид-Me), 2.80, 2.50, 2.05(3m, 5H, пиперазин-H), 1.5(br.s, 1H, N-H), 1.25-1.0(br m, 6H, амид-Me), 1.15(s, 3H, Me), 0.90(d, 3H, Me), 0.85(s, 3H, Me).

Для  $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 7.4\text{H}_2\text{O}$ :

Подсчитано: C, 49.58; H, 8.61; N, 6.67;

Найдено: C, 49.61; H, 7.73; N, 6.56.

O.

I. Получение 4-(фенил-гидроксиметил)-N,N-диэтил-бензамида (соединение 62)

Соединение 62 получают, используя процедуру синтеза, описанную для соединения 1.

MS: 282, 211, 165, 105.  $^1\text{H}$  ЯМР: ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.38-7.20(m, 9H), 5.80(d,  $J=3.5$  Hz, 1H), 3.5, 3.2(2 br s, 4H), 1.2, 1.05(2 br s, 6H).

II. Получение 4-(хлорофенилметил)-N,N-диэтилбензамида (соединение 63)

Соединение 63 получают, используя процедуру синтеза, описанную для соединения 2.

GC-MS (2 пика): 296, 225, 165, 121 и 300, 266, 229, 195, 165.  $^1\text{H}$  ЯМР: ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.45-7.20 (m, 9H), 6.09(s, 1H), 3.4 (br m, 4H), 1.1 (br m, 6H).

Пример 35.

Получение 4-((1-пиперазинил)бензил)-N,N-диэтилбензамид дигидрохлорида (соединение 64)

Соединение данного Примера получают, используя процедуру синтеза, описанную для соединения 3.

Т.пл. 157-169°C. ИК (амин,  $\text{CDCl}_3$  в клетках KBr) ( $\text{см}^{-1}$ ): 3690, 3630, 1613, 1435, 1265. MS(свободный амин): 351, 306 > 295, 266, 194, 165.  $^1\text{H}$  ЯМР: (свободный амин,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.46-7.16 (m, 9H, Ar-H), 4.24(s, 1H,  $\text{CHAr}_2$ ), 3.5+3.2(2 br s, 4H,  $\text{MeCH}_2$ ), 2.89(m, 4H, пиперазин-H), 2.36(br s, 4H, пиперазин-H), 1.94(br s, 1H, NH), 1.2+1.1(2 br s, 6H, 2Me).

Анал. для  $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.90\text{H}_2\text{O}$

Подсчитано: C, 57.61; H, 7.65; N, 9.16;

Найдено: C, 57.59; H, 7.66; N, 8.92.

Пример 36.

Получение 4-((4-аллил-1-пиперазинил)бензил)-N,N-диэтилбензамид дигидрохлорида (соединение 65)

Соединение из данного Примера получают, используя процедуру синтеза, описанную для Примеров 2 и 3.

Т.пл. 175-205°C. ИК (амин,  $\text{CDCl}_3$  в клетках KBr) ( $\text{см}^{-1}$ ): 3689, 1613, 1455, 1434, 1290, 1143. MS(свободный амин): 391, 165, 125.  $^1\text{H}$  ЯМР: (свободный амин,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.42-7.12 (m, 9H, Ar-H), 5.81(m, 1H, аллил-H), 5.10(m, 2H, аллил-H), 4.23(s, 1H,  $\text{CHAr}_2$ ), 3.5+3.2(2 br s, 4H,  $\text{MeCH}_2$ ), 3.00(m, 2H, аллил-H), 2.6-2.4(br s, 8H, пиперазин-H), 1.1(2 br s, 6H, 2Me).

Анал. для  $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$ :

Подсчитано: C, 62.23; H, 7.73; N, 8.71;

Найдено: C, 62.22; H, 7.49; N, 8.42.

P.

I. Получение 2-гидроксиметил-5-метил-

пиперазин-3,5-диона (соединение 66)

(D,L)-N-трет-Бутоксикарбонилаланин (5,0г, 26ммол.) растворяют в метиленхлориде (50мл) триэтиламино (8,1мл), высушивают молекулярными ситами 4А и переносят в сухую колбу в токе азота. При -10°C добавляют изобутилхлорформат (3,8мл, 29ммол.). Раствор перемешивают в течение 15 минут, затем добавляют D,L-серинметилэфир гидрохлорид (4,1г, 26ммол.), затем раствору дают возможность нагреться до 25°C и перемешивают его в течение 12 часов. Промывание раствора рассолом, высушивание ( $\text{MgSO}_4$ ) и выпаривание растворителя в вакууме приводит к получению твердого вещества, которое обрабатывают муравьиной кислотой в течение 1 часа. Кислоту удаляют в вакууме и остаток растворяют в безводном 2-бутаноле (5мл) и нагревают с обратным холодильником в течение 2 дней. Растворитель удаляют и остаток кристаллизуют, получая после обработки ацетоном 1г соединения 66 (24%).

II. Получение 2-гидроксиметил-5-метил-пиперазина (соединение 67)

Соединение 67 получают, используя процедуру синтеза, описанную для соединения 55.

II. Получение 2-(трет-бутилдифенилсилилокси)метил-5-метил-пиперазина (соединение 68)

Соединение 67 (0,41г, 3,1ммол.) растворяют в диметил-формамиде (5мл). Добавляют хлор-трет-бутилдифенилсилан (0,95г, 3,4ммол.) и имидазол (0,47г, 6,9ммол.) и перемешивание продолжают в течение 12 часов. Продукт экстрагируют, добавляя при встряхивании этилацетат, рассол и 1M NaOH. Органическую фазу высушивают и выпаривают в вакууме. После хроматографии остатка на двуокиси кремния ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 100:0, 95:5, 90:10 и 80:20) получают 0,39г (34%) чистого соединения 68.

Пример 37.

Получение 4-(4-(2-гидроксиметил-5-метил)пиперазинил)бензил)-N,N-диэтилбензамид дигидрохлорида (соединение 69)

Соединение из данного Примера, получают, используя процедуру синтеза, описанную для соединения 3.

Т.пл. 145-150°C. ИК (2HCl, KBr) ( $\text{см}^{-1}$ ): 3300 (br), 2700 (br), 1612, 1446, 1382, 1296, 1080. MS (свободный амин): 381, 218, 181, 91.  $^1\text{H}$  ЯМР: (свободный амин,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.44-7.18(m, 9H, Ar-H), 5.17, 5.14(2s, 1H,  $\text{ArCH}_2$ ), 3.75-2.60 (m, 12H, пиперазин-H, амид- $\text{CH}_2$ ), 2.02 (t, 1H, пиперазин-H), 1.30-1.05 (m, 9H, пиперазин-Me+амид-Me).

Анал. для  $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.8\text{H}_2\text{O}$ :

Подсчитано: C, 57.55; H, 7.77; N, 8.39;

Найдено: C, 57.05; H, 7.67; N, 8.19.

Пример 38.

Получение 4-((4-(2-гидроксиметил-5-метил)пиперазинил)-3-метокси-бензил)-N,N-диэтилбензамид дигидрохлорида (соединение 70)

Соединение из данного Примера получают, используя процедуру синтеза, описанную для соединения 3.

Т.пл. 185-190°C. ИК (2HCl, KBr) ( $\text{см}^{-1}$ ): 3500-2500 (br), 1596, 1440, 1045.  $^1\text{H}$  ЯМР: (свободный амин,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.40-6.60 (m, 8H, Ar-H), 5.05,

5.10(2s, 1H, Ar<sub>2</sub>CH), 3.70(s, 3H, MeO), 3.8-2.5(m, 12H, пиперазин, амид CH<sub>2</sub>), 1.2-1.0 (br s, 9H, амид-Me, пиперазин-Me).

Пример 39.

Получение 4-((4-(1-аллил-2-гидроксиметил-5-метил)-пиперазинил)-3-метоксибензил)-N,N-диэтилбензамид дигидрохлорида (соединение 71)

Соединение из данного Примера получают, используя процедуру синтеза, описанную для Примеров 2 и 3.

Т.пл. 125-130°C. ИК (2HCl, KBr) (см<sup>-1</sup>): 3400 (br), 1603, 1445, 1285. MS (свободный амин): два пика: 310, 239, 135 и 312, 241, 135. <sup>1</sup>H ЯМР: (свободный амин, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.50-6.70 (m, 8H, Ar-H). 5.80, 5.20, 5.00(3m, 3H, аллил-H), 4.0-2.3(m, 14H, пиперазин-H, аллил-H, амид-CH<sub>2</sub>), 3.80(s, 3H, MeO), 1.2 (br s, 6H, амид-Me).

Анал. для C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>·2HCl·3.7H<sub>2</sub>O:

Подсчитано: C, 55.57; H, 8.06; N, 6.94;

Найдено: C, 55.53; H, 7.82; N, 7.16.

Q.

I. Получение метил 3-(гидокси-(2-нафтил)метил)-фенилового эфира (соединение 72)

Соединение 72 получают, используя процедуру синтеза, описанную для соединения 1.

MS: 264, 155, 135, 128, 109, 101. <sup>1</sup>H ЯМР: (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.90-6.78(m, 11H, Ar-H), 5.98(d, J=3.5 Hz, 1H, Ar<sub>2</sub>H), 3.78 (s, 3H, MeO), 2.32(d, J=3.5 Hz, 1H, OH).

II. Получение метил 3-(хлоро-(2-нафтил)метил)-фенилового эфира (соединение 73)

Соединение 73 получают, используя процедуру синтеза, описанную для соединения 2.

GC-MS (2 пика): 278, 247, 215, 171, 155, 135 и 282, 248, 247, 231, 215. <sup>1</sup>H ЯМР: (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.86-6.81 (m, 11H, Ar-H), 6.25(z, 1H, Ar<sub>2</sub>H), 3.76(3, 3H, MeO).

III. Получение 4-аллил-2-метилпиперазина (соединение 74) 2-Метилпиперазин (0,4г, 4ммол.) растворяют в ацето-нитриле (5мл) и при 0°C добавляют аллил бромид (86мкл, 1ммол.). Перемешивание продолжают при 0°C в течение 1 часа, а затем при 25°C в течение 6 часов. Выпаривание растворителя в вакууме и хроматография на двуокиси кремния (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 80:20) приводят к получению 80мг (57%) чистого соединения 74.

Пример 40.

Получение дигидрохлорида метил 3-((2-нафтил)-(3-метил-пиперазинил)метил)фенилового эфира (соединение 75)

Соединение из данного Примера, получают, используя процедуру синтеза, описанную для соединения 3.

Т.пл. 170-174°C. ИК (KBr) (см<sup>-1</sup>): 3461, 2458, 1600, 1439, 1263, 1043. MS (амин): 386, 247, 215, 139, 112. <sup>1</sup>H ЯМР: (амин, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.84-6.66 (m, 11H, Ar-H), 4.33 (s, 1H, CHAr<sub>2</sub>), 3.74, 3.73(2s, 3H, MeO), 3.00-2.70(m, 6H, пиперазин-H), 1.95, 1.65(2m, 2H, пиперазин-H), 0.98-0.92(2d, J=6.4 Hz, 3H, пиперазин-Me).

Анал. для C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O·2HCl·1.8H<sub>2</sub>O.

Подсчитано: C, 61.14; H, 7.05; N, 6.20;

Найдено: C, 61.05; H, 6.48; N, 6.07.

Пример 41.

Получение дигидрохлорида метил 3-((2-нафтил)-(4-аллил-2-метилпиперазинил)метил)фенилового эфира (соединение 76)

Соединение из данного Примера получают, используя процедуру синтеза, описанную для Примера 3,

Т.пл. 173-182°C. ИК (KBr) (см<sup>-1</sup>): 3430, 2500, 2355, 1601, 1436, 1265, 1047. MS (амин): 386, 274, 247, 215, 139, 125. <sup>1</sup>H ЯМР: (амин, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.86-6.66 (m, 11H, Ar-H), 5.82 (т, 1H, аллил-H), 5.12(m, 2H, аллил-H), 4.95 (br. s, 1H, CHAr<sub>2</sub>), 3.76, 3.75 (2s, 3H, MeO), 3.04-2.32(m, 9H, пиперазин-H), 1.15-1.11 (2d, 3H, Me).

Анал. для C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O·2HCl·0.4H<sub>2</sub>O,

Подсчитано: C, 66.92; H, 7.08; N, 6.00;

Найдено: C, 67.03; H, 7.09; N, 5.88.

Пример 42.

Получение гидрохлорида 4-((4-ацетил-1-пиперазинил)-бензил)-N,N-диэтилбензамида (соединение 77)

Свободный амин соединения 64 (100мг, 0,28ммол.) растворяют в метиленхлориде (5мл), охлажденном до 0°C. Добавляют триэтиламин (43мкл, 0,31ммол.), а затем по каплям добавляют ацетилхлорид (23мкл, 0,31ммол.). Через 10 минут раствор промывают карбонатом калия (10%), высушивают (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) и выпаривают в вакууме. Остаток очищают хроматографией на двуокиси кремния (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>3</sub>, 95:5:0,5), получая 116мг соединения 77 (~100%).

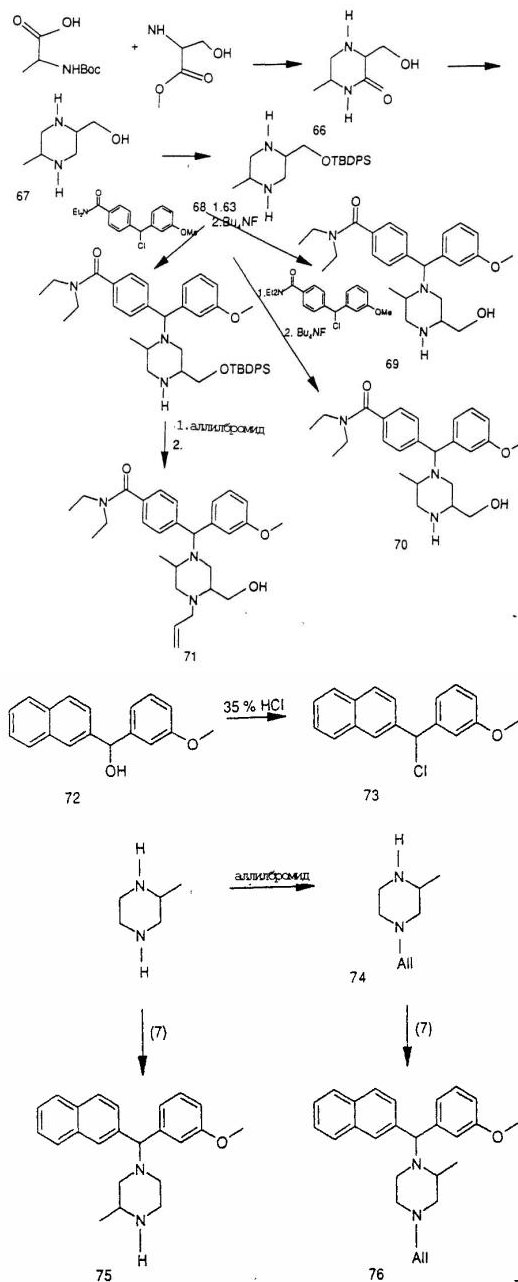
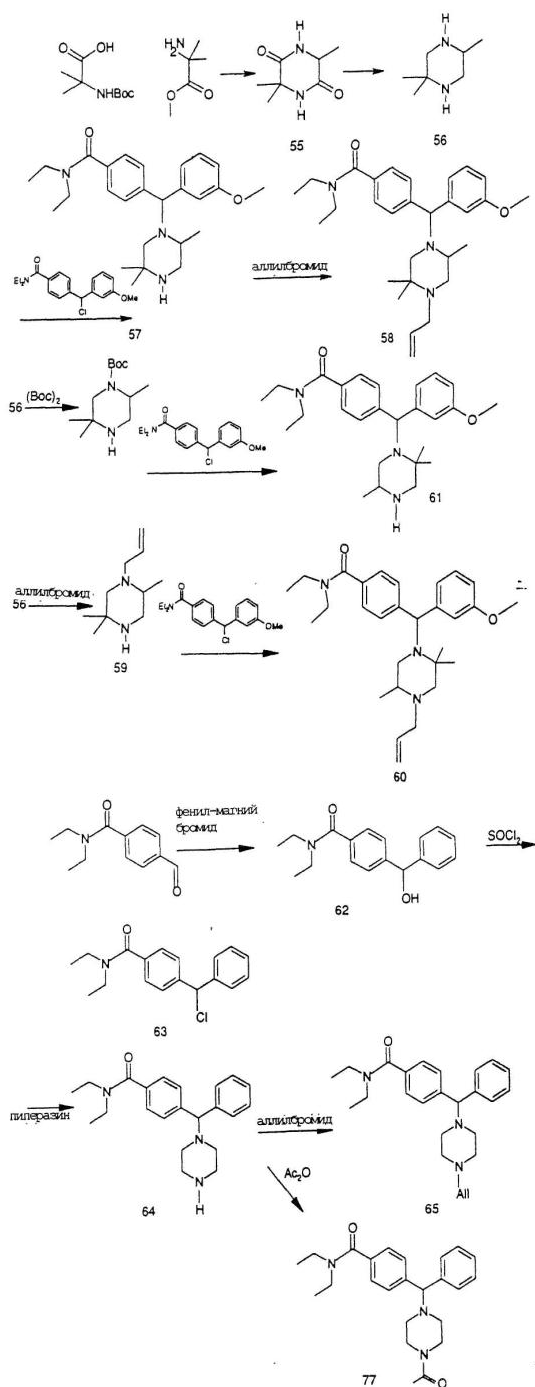
Т.пл. 140-150°C. ИК (KBr) (см<sup>-1</sup>): 3480 (br), 2987, 2500 (br), 1623, 1429, 1285, 1245. MS (свободный амин): 393, 267, 165, 127. <sup>1</sup>H ЯМР: (свободный амин, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.46-7.18 (m, 9H, Ar-H), 4.25(5, 1H, CHAr<sub>2</sub>), 3.70-3.15 (m, 8H, амид-CH<sub>2</sub>, пиперазин-H), 2.36(m, 4H, пиперазин-H), 2.05(s, 3H, MeO), 1.15(br.m, 6H, амид-Me).

Анал. для C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·1HCl·0.80H<sub>2</sub>O:

Подсчитано: C, 64.87; H, 7.62; N, 9.46;

Найдено: C, 65.01; H, 7.76; N, 9.42.

СХЕМА 13.



Замещения диэтилбензамида и т.д.

Соединения в соответствии с Примерами 43-48 получают, как показано на нижеприведенной Схеме 14.

R.

I. Получение 4-((4-трет-бутоксикарбонил-1-пиперазинил)-бензил)-бензойной кислоты (соединение 78)

Соединение 64 (6,0г, 17ммол.) растворяют в 6N соляной кислоте и нагревают при 120°C в течение 3 дней. Затем раствор нейтрализуют водным NaOH (~12г). Раствор концентрируют до 100мл, смешивают с тетрагидрофураном (100мл) и добавляют растворенный в тетрагидрофуране (50мл) ди-трет-бутил дикарбонат (3,7г, 17ммол.). После перемешивания в течение 1 часа при 25°C водную фазу подкисляют 1М лимонной кислотой и дважды экстрагируют этилацетатом. Органические

кую фазу высушивают ( $K_2CO_3$ ) и выпаривают, а остаток очищают хроматографией на двуокиси кремния ( $EtOAc/гептан/AcOH$ , 10:90:0-66:33:1), получая в целом 3,85г (57%) соединения 78.

Пример 43.

Получение дигидрохлорида 4-((1-пиперазинил)-бензил)-бензойной кислоты (соединение 79)

Соединение 78 (150мг, 0,38ммол.) обрабатывают избытком  $HCl$  в уксусной кислоте. Кислоту удаляют в вакууме, а остаток растворяют в метаноле и осаждают, добавляя эфир. Осадок высушивают в вакууме при  $100^\circ C$ .

Т.пл.  $172-180^\circ C$ . ИК ( $KBr$ ) ( $cm^{-1}$ ): 3000 (br), 1700, 1606, 1454.  $^1H$  ЯМР: ( $DMSO-d_6$ ):  $\delta=12.85$  (s, 1H,  $CO_2H$ ), 8.95(s, 2H, NH), 7.92-7.20 (m, 9H, Ar-H), 4.56 (s, 1H,  $Ar_2CH$ ), 3.33(s, 8H, пиперазин-H).

Анал. для  $C_{18}H_{20}N_2O_2 \cdot 2HCl$ :

Подсчитано: C, 58.54; H, 6.00; N, 7.59;

Найдено: C, 59.90; H, 6.47; N, 7.88.

Примеры 44 и 45.

Получение метил 4-((4-трет-бутоксикарбонил-1-пиперазинил)-бензил) бензоата (соединение 80) и метил 4-((1-пиперазинил)-бензил)бензоата дигидрохлорида (соединение 81)

Соединение 78 (0,15г, 0,38ммол.) и карбонат цезия (0,25г, 0,76ммол.) смешивают в диметилформамиде (2мл) и добавляют метилиодид (72мкл, 1,1ммол.). Через 2 часа при  $25^\circ C$  добавляют карбонат калия (10%, водн.) и раствор экстрагируют этилацетатом. После выпаривания растворителя в вакууме остаток очищают хроматографией на двуокиси кремния ( $EtOAc/гептан$ , 30:70), получая 0,13г (87%) метилового эфира, соединение 80. Вос-депротекцию осуществляют, обрабатывая избытком  $HCl$  в метаноле при  $50^\circ C$ . Растворитель удаляют и остаток вновь очищают на двуокиси кремния. Дигидрохлорид, соединение 81 (35мг), получают, используя вышеописанный метод.

Т.пл.  $185-195^\circ C$ . ИК ( $KBr$ ) ( $cm^{-1}$ ): 3400 (br), 2700 (br), 1720, 1612, 1430, 1285, 1190, 1112. MS (EI, свободный амин): 310, 265, 225, 206, 165.  $^1H$  ЯМР: ( $D_2O/CD_3OD+DSS$ ):  $\delta=8.20-7.34$ (m, 9H, Ar-H), 5.03(s, 1H,  $CHAr_2$ ), 3.89 (s, 3H, MeO), 3.42 (m, 4H, пиперазин-H), 3.08(m, 4H, пиперазин-H).

Анал. для  $O_{19}H_{22}N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 1H_2O$ .

Подсчитано: C, 56.86; H, 6.53; N, 6.98;

Найдено: C, 56.82; H, 6.54; N, 7.00.

S.

I. Получение 4-((1-пиперазинил)-бензил)-бензамид дигидрохлорида (соединение 82)

Соединение 78 (0,11г, 0,28ммол.) растворяют в сухом метиленхлориде/тетрагидрофуране, 1:1 (5мл), и охлаждают до  $-20^\circ C$ . Добавляют сначала триэтиламин (78мкл, 0,56ммол.), а затем изобутилхлорформат (37мкл, 0,28 ммол.). Через 10 минут добавляют аммиак в метиленхлориде (0,51мл, 1,1М, 0,56ммол.) и позволяют температуре медленно подняться до  $25^\circ C$ . Через 3 часа растворитель удаляют в вакууме и остаток очищают хроматографией на двуокиси кремния ( $CH_2Cl_2/MeOH/NH_3$ , 95:5:1 и 90:10:1), получая 70мг (62%). Обработка  $HCl$  в метаноле в течение 3 часов при  $50^\circ C$ , удаление растворителя в вакууме и хроматография на двуокиси кремния ( $CH_2Cl_2/MeOH/NH_3$ , 90:10:1 и 80:20:1) приводят к

получению свободного амина, который превращают в соль дигидрохлорида 82. Т.пл.  $192-200^\circ C$ . ИК ( $KBr$ ) ( $cm^{-1}$ ): 3939 (br), 3184 (br), 2700 (br), 1665, 1610, 1565, 1426. MS (амин): 295, 250, 210, 165, 152.  $^1H$  ЯМР: (амин,  $CD_3OD$ ):  $\delta=7.96-7.22$  (m, 9H, Ar-H), 4.93(s, 2H, NH), 4.40(3,111,  $Ar_2CH$ ), 2. 94+2. 46 (2m, 8H, пиперазин-H).

Анал.для  $C_{18}H_{21}N_3O \cdot 2HCl \cdot 1.1H_2O$ :

Подсчитано: C, 55.70; H, 6.54; N, 10.83;

Найдено: C, 55.83; H, 6.76; N, 10.75.

Пример 46.

Получение 4-((1-пиперазинил)-бензил)-N-этилбензамид гидрохлорида (соединение 83).

Соединение из данного Примера получают, используя процедуру синтеза, как описано для соединения 82, но заменяя аммиак этиламином.

Т.пл.  $180-185^\circ C$ . ИК ( $KBr$ ) ( $cm^{-1}$ ): 3331 (br), 2700(br), 1640, 1545, 1440, 1308. MS: (EI, амин) 323, 278, 267, 238, 195, 165.  $^1H$  ЯМР (амин,  $CD_3OD$ ):  $\delta=7.84-7.14$  (m, 9H, Ar-H), 4.9(br. s, NH), 4.45(s, 1H,  $Ar_2CH$ ), 3.40(m, 2H, этил- $CH_2$ ), 3.25, 2.65 (2m, 8H, пиперазин-H), 1.20(m, 3H, этил-Me).

Пример 47.

Получение 4-(1-пиперазинил-бензил)бензонитрил дигидрохлорида (соединение 84)

Соединение 82 (45мг, 0,11ммол.) растворяют в сухом тетрагидрофуране (2мл) и охлаждают до  $0^\circ C$ . Добавляют пиридин (36мкл, 0,44ммол.) и трифторуксусный ангидрид (31мкл, 0,22ммоль) и перемешивание продолжают в течение 1 часа при  $25^\circ C$ . Добавляют воду и раствор экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу промывают разбавленным  $NaHCO_3$  (водн.), высушивают ( $K_2CO_3$ ) и выпаривают в вакууме. Остаток обрабатывают  $HCl$  в метаноле в течение 3 часов при  $50^\circ C$ . Удаление растворителя в вакууме и хроматография остатка на двуокиси кремния ( $CH_2Cl_2/MeOH/NH_3$ , 90:10:1) приводит к получению 15мг (49%). Обработывая избытком  $HCl$  в эфире/метаноле, получают дигидрохлорид, соединение 84, которое осаждают, растворяют в воде и лиофилизируют.

Т.пл.  $141-145^\circ C$ . ИК ( $KBr$ ) ( $cm^{-1}$ ): 3400(br), 2700(br), 2230, 1434. MS (свободный амин): 277, 232, 192, 165.  $^1H$  ЯМР: (свободный амин,  $CDCl_3$ ):  $\delta=7.58-7.18$  (m, 9H, Ar-H), 4.27 (s, 1H,  $CHAr_2$ ) 2.89, 2.35(2m, 8H, пиперазин-H), 1.70(s, NH).

Анал. для  $C_{18}H_{19}N_3 \cdot 2HCl \cdot 1H_2O$ :

Подсчитано: C, 58.70; H, 6.29; N, 11.41;

Найдено: C, 58.88; H, 6.46; N, 11.24.

Пример 48.

Получение 4-(1-пиперазинил-бензил)-ацетофенон дигидрохлорида (соединение 85)

Соединение 78 (0,20г, 0,50ммол.) растворяют в сухом тетрагидрофуране (5мл) и охлаждают до  $0^\circ C$  в атмосфере азота. В течение 1 минуты добавляют метиллитий (3,1мл, 0,8М в эфире, 2,5ммол.) и продолжают перемешивание в течение 2 часов. Добавляют хлортриметилсилан (0,63мл, 5,0ммол.) и позволяют температуре подняться до  $25^\circ C$ , затем добавляют хлорид аммония (водн.). Органическую фазу сливают, выпаривают и остаток очищают хроматографией на двуокиси кремния ( $CH_2Cl_2/MeOH/NH_3$ , 95:5:1), получая 0,11г (75%) кетона без Вос-группы. Соль дигидрохлорида,

соединение 85, получают обработкой избытком HCl в эфире.

Т.пл. 175-185°C. ИК (KBr) ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3400 (br), 2700 (br), 1680, 1607, 1424, 1269. MS (EI, свободный амин): 294, 249, 209, 165.  $^1\text{H}$  ЯМР: (свободный амин,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.77-7.04(m, 9H, Ar-H), 4.22 (s, 1H,  $\text{CHAr}_2$ ), 2.92 (m, 4H, пиперазин-Н), 2.43(s, 3H, MeCO), 2.40(m, 4H, пиперазин-Н).

Анал. для  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.6\text{H}_2\text{O}$ :

Подсчитано: С, 57.61; Н, 6.92; N, 7.07;

Найдено: С, 57.54; Н, 6.75; N, 6.91.

СХЕМА 14.

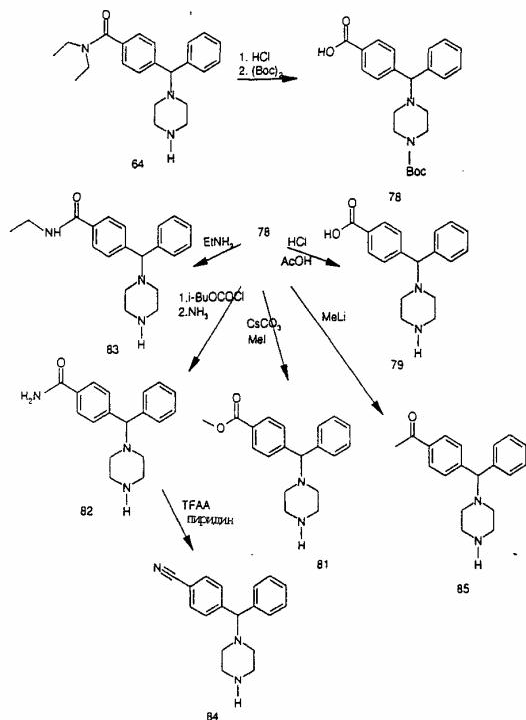
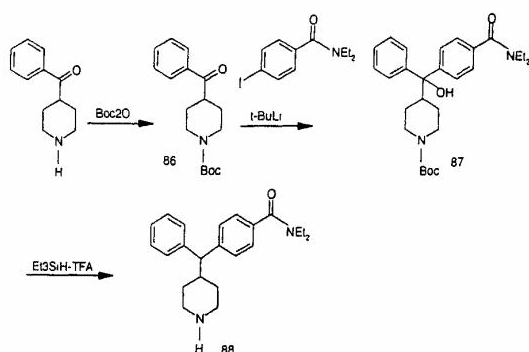


СХЕМА 15.



Соединения в соответствии с Примером 49 синтезируют, как показано на вышеприведенной Схеме 15.

# I.

I. Получение 4-бензоил-N-трет-буксикарбонилпиперидина (соединение 86)

Смесь 4-бензоилпиперидин гидрохлорида (6,77г, 30,0 ммол.), ди-трет-бутилдикarbonата (7,2г, 33,0ммол.) и  $\text{KHCO}_3$  (6,0г, 60ммол.) в  $\text{H}_2\text{O}$ -тетрагидрофуране (50/20мл) кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакционную смесь экстрагируют этилацетатом (2×100мл). Об-

ъединенные органические слои промывают раствором и высушивают над  $\text{MgSO}_4$ . Удаляя растворители, получают 4-бензоил-N-трет-буксикарбонилпиперидин: (8,54г, 98%).

$\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.47(s, 9H), 1.70(m, 2H), 1.83(m, 2H), 2.91 (m, 2H), 3.42(m, 2H), 4.18 (brs, 2H), 7.46(m, 2H), 7.56(m, 1H), 7.93(m, 2H).

II. Получение 4-( $\alpha$ -гидрокси- $\alpha$ -(4-N-трет-буксикарбонилпиперидинил)бензил)-N,N-диэтилбензамида (соединение 87)

К раствору 4-иодо-N,N-диэтилбензамида (3,03г, 10,0ммол.) и TMEDA (1,28г, 11,0ммол.) в сухом тетрагидрофуране (30мл) при 78°C добавляют трет-бутиллитий (10,0мл, 1,7М, 17,0ммол.). Через 10 минут по каплям добавляют 4-бензоил-N-трет-буксикарбонилпиперидин (2,89г, 10,0ммол.) в тетрагидрофуране (5мл). Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры, затем гасят водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагируют этилацетатом (2×100мл). Объединенные органические слои промывают раствором и высушивают над  $\text{MgSO}_4$ . Удаляя растворители, получают сырой продукт, который очищают на силикагелевой колонке, элюируя с помощью  $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0:100→2:98) для получения 4-( $\alpha$ -гидрокси- $\alpha$ -(4-N-трет-буксикарбонилпиперидинил)бензил)-N,N-диэтилбензамида (MTL 0327, 2,60г, 56%):

Т.пл. 100-103°C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $V_{\text{макс}}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3426, 2973, 1687, 1618, 1428, 1289, 1168;  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.08 (brs, 3H), 1.20 (brs, 3H), 1.30(m, 4H), 1.41(s, 9H), 2.50 (t,  $J=11.2$  Hz, 1H), 2.66(m, 2H), 2.86(s, OH), 3.22(brs, 2H), 3.50(brs, 2H), 4.09 (brs, 2H), 7.18(m, 1H), 7.26(m, 4H), 7.45(m, 4H);  $\delta_{\text{C-13}}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 12.3, 14.1, 26.2, 28.3, 39.1, 43.2, 44.3, 53.3, 79.2, 79.4, 125.75, 125.79, 126.2, 126.6, 128.1, 135.1, 145.3, 146.3, 154.6, 171.0.

Пример 49.

Получение 4-( $\alpha$ -4-пиперидинил)бензил)-N,N-диэтилбензамида (соединение 88)

К раствору 4-( $\alpha$ -гидрокси- $\alpha$ -(4-N-трет-буксикарбонилпиперидинил)бензил)-N,N-диэтилбензамида (466мг, 1,0ммол.) и триэтилсилана (232мг, 2,0ммол.) в сухом дихлорметане (10мл) при комнатной температуре добавляют трифторуксусную кислоту (10,0мл). Через 30 минут при комнатной температуре вновь добавляют триэтилсилан (232мг, 2,0ммол.). Реакционную смесь перемешивают в течение 14 часов при комнатной температуре, а затем конденсируют. Остаток растворяют в  $\text{AcOEt}$  (100мл). Полученный раствор промывают 1N раствором  $\text{NaOH}$ , водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и раствором, высушивают над  $\text{MgSO}_4$ . Удаляя растворители, получают сырой продукт, который очищают на силикагелевой колонке, элюируя с помощью  $\text{NH}_4\text{OH}$  (1N)- $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,5:15:82,5) для получения 4-( $\alpha$ -4-пиперидинил)бензил)-N,N-диэтилбензамида (245мг, 70%). Т.пл. 160-162°C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $V_{\text{макс}}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  3325, 2937, 1613, 1461, 1283, 1095;  $\delta_{\text{H}}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1.05(brs, 3H), 1.07(m, 2H), 1.19 (brs, 3H), 1.53 (m, 2H), 2.04 (brs, NH), 2.20(m, 1H), 2.55(t,  $J=11.6$  Hz, 2H), 3.01(m, 2H), 3.23 (brs, 2H), 3.51(d,  $J=10.4$  Hz, 1H), 3.52 (brs, 2H), 7.15(m, 1H), 7.27 (m, 8H);

$\delta_{\text{с-13}}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 12.8, 14.1, 32.2, 39.0, 39.9, 43.1, 46.5, 59.0, 126.1, 126.5, 127.9, 128.0, 128.3, 134.8, 143.0, 144.7, 171.0.

Пример 50.

Получение N,N-диэтил-4-(3-метоксибензил-1-пиперазинил)-бензамида

Используют такую же процедуру, как и для N,N-диэтил-4-[(2,5,5-триметил-1-пиперазинил)-3-метоксибензил]бензамида. N,N-Диэтил-4-(хлоро-3-метоксибензил)-бензамид (1,6г, 4,8ммол.) подвергают реакции с пиперазином (1,6г, 19ммол.) в ацетонитриле (20мл) в течение 4 часов при 80°C для получения в целом 1,1г продукта (63%), который превращают в соль дигидрохлорида.

Т.пл. 165-182°C. ИК (амин,  $\text{CDCl}_3$  в клетке KBr) ( $\text{см}^{-1}$ ): 3688, 1611, 1458, 1436, 1285. MS (свободный амин): 381, 336, 296, 224, 196, 165, 152, 112.  $^1\text{H}$  NMR: (амин,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.05, 1.15(2br s, 6H, 2Me), 2.51, 3.02(2br s, 8H, пиперазин-Н), 3.2, 3.45(2br s, 4H  $\text{MeCH}_2$ ), 3.72, 3.73(2s, 3H, MeO), 4.21(s, 1H,  $\text{CHAr}_2$ ), 4.5(br s, 1H, NH), 6.60-7.40 (m, 8H, Ar-H).

$\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.80\text{H}_2\text{O}$  требует: C, 58.92; H, 7.44; N, 8.96;

Найдено: C, 58.98; H, 7.76; N, 8.86.

Пример 51.

Получение N,N-диэтил-4-[(4-аллил-1-пиперазинил)-3-метоксибензил]бензамида

Используют такую же процедуру, как и для N,N-диэтил-4-[(4-аллил-2,5,5-триметил-1-пиперазинил)-3-метоксибензил]бензамида.

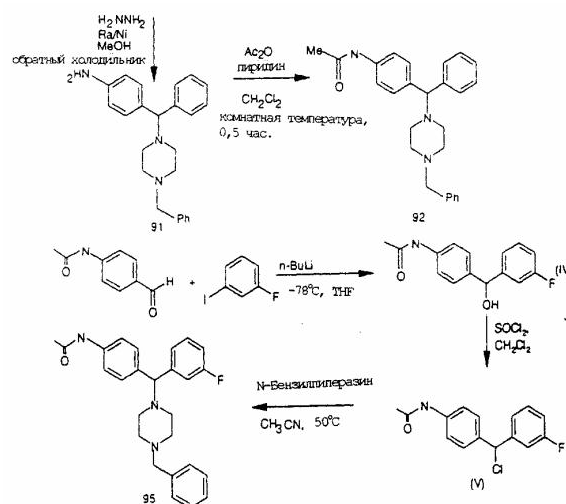
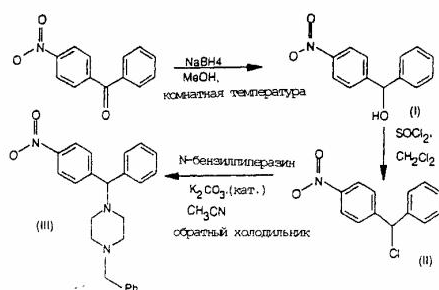
Из N,N-диэтил-4-(3-метоксибензил-1-пиперазинил)бензамида (0,16г, 0,42ммол.) получают 30мг продукта (20%), который превращают в соль дигидрохлорида.

Т.пл. 151-176°C. ИК (амин,  $\text{CDCl}_3$  в клетке KBr) ( $\text{см}^{-1}$ ): 3688, 1611, 1457, 1435, 1288. MS (свободный амин): 421, 125.  $^1\text{H}$  ЯМР: (амин,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.1 (2br s, 6H, 2Me), 2.3-2.6 (br s, 8H, пиперазин-Н), 3.00(m, 2H, аллил-Н), 3.2-3.5(2br s, 4H,  $\text{MeCH}_2$ ), 3.78 (s, 3H, MeO), 4.20 (s, 1H,  $\text{CHAr}_2$ ), 5.14(m, 2H, аллил-Н), 5.85(m, 1H, аллил-Н), 6.70-7.46 (m, 8H, Ar-H).

$\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.4\text{H}_2\text{O}$  требует: C, 60.09; H, 7.72; N, 8.08;

Найдено: C, 60.12; H, 7.59; N, 7.88.

СХЕМА 16.



Соединения Примеров 52-55 синтезируют, как показано на вышеприведенной Схеме 16.

U.

Соединение I: 4-( $\alpha$ -гидроксибензил)-нитробензол

4-Нитробензоин (4,55г, 20,1ммол.) растворяют в 70мл безводного метанола, охлажденного до 0°C в ледяной бане, затем под током  $\text{N}_2$  добавляют  $\text{NaBH}_4$  (0,915г, 24,2ммол.), смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, гасят с помощью насыщенного водного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , выпаривают  $\text{MeOH}$  и добавляют  $\text{EtOAc}$ . Смесь промывают водой, органический слой высушивают над  $\text{MgSO}_4$  и концентрируют, получая твердое вещество в виде целевого продукта (~4,58г, выход ~100%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta$  (ppm): 2.40 (s br, 1H, OH); 5.92 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H, Ar-CH-OH), 7.30-7.40(m, 5H, Ar); 7.58(d,  $J$  = 8.6, 2H, Ar- $\text{NO}_2$ ); 8.18 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H, Ar- $\text{NO}_2$ ).

Соединение II: 4-( $\alpha$ -хлорбензил)-нитробензол

Соединение I (4,58г, 20ммол.) растворяют в безводном  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем к смеси под током  $\text{N}_2$  добавляют тионилхлорид (4,68г, 39,4ммол.), реакцию смесь подвергают кипячению с обратным холодильником в течение 5 часов и охлаждают до комнатной температуры, растворитель и избыточный тионилхлорид выпаривают в вакууме, получая твердое желтоватое вещество в виде целевого продукта (выход ~100%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta$  (ppm): 6.16(s, 1H, -CH-Cl); 7.30-7.40 (m, 5H, Ar); 7.59(d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H, Ar- $\text{NO}_2$ ); 8.20 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H, Ar- $\text{NO}_2$ ).

Соединение III: 4-[(N-бензил-1-пиперазинил)-бензил]-нитробензол

К соединению II (1,0г, 4,1ммол.) и N-бензилпиперазину (1,45г, 8,2ммол.), растворенному в безводном ацетонитриле, добавляют каталитическое количество карбоната калия, и реакцию смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи.

После охлаждения до комнатной температуры, смесь промывают рассолом, органический слой концентрируют в вакууме, получая масло, которое затем очищают с помощью MPLC, используя  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{Mn}_4\text{OH}$  = 95/5/1 в качестве растворителя для элюирования для получения

чистого целевого продукта (1,2г, выход 76%).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta$ : 2.41-2.48 (8H, br, пиперазиновое кольцо), 3.51 (2H, s,  $\text{Ph-CH}_2$ ), 4.34 (1H, s, Ar-CH-Ar), 7.20-8.12 (14H, Ar) ppm.

$^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{COCl}_2$ , TMS):  $\delta$ : 51.7, 53.1, 62.9, 75.5, 123.8, 127.0, 128.1, 128.5, 128.7, 129.2, 137.9, 140.9, 146.8, 150.6 ppm.

Пример 52.

Получение 4-[(N-бензил-1-пиперазинил)бензил]анилина (соединение 91)

К соединению III (900мг, 2,33ммол.), растворенному в 10мл MeOH, добавляют Ra-Ni (150мг) и температуру повышают до 35°C. Затем медленно, с помощью шприца, при перемешивании добавляют гидразин (380мг, 11,63ммол.), температуру смеси повышают до 70°C, пока не прекратится выделение газа. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, фильтруют над целитом и концентрируют, получая масло, которое очищают с помощью MPLC, используя  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 99/1$ -99/5 в качестве растворителя для элюирования для получения твердого желтого вещества в виде целевого продукта (660мг, выход ~80%).

Элементарный анализ для:  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3 \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$

Подсчитано: C, 79.64; H, 7.43; N, 11.55;

Найдено: C, 79.83; H, 7.65; N, 11.64.

ИК (NaCl пленка):  $\nu = 2807, 1620, 1513, 1451, 1282, 1137 \text{ cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta$ : 2.3-2.48 (8H, br, пиперазиновое кольцо), 3.45 (2H, s, br, -NH<sub>2</sub>), 3.48 (2H, s,  $\text{Ph-CH}_2$ ), 4.10 (1H, s, Ar-CH-Ar), 6.51 (2H, m, Ar), 7.11-7.37 (12H, m, Ar) ppm.

Пример 53.

Получение 4-[(N-бензил-1-пиперазинил)бензил]-ацетанилида (соединение 92)

4-[(N-Бензил-1-пиперазин)бензил]анилин (соединение 91) (50мг, 0,14ммол.) и безводный пиридин (избыток) растворяют в безводном дихлорметане, а затем добавляют уксусный ангидрид (4 экв.). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут и гасят  $\text{H}_2\text{O}$ , затем промывают насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и рассолом. Органический слой высушивают над безводным  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют, получая продукт в виде масла (44мг, выход 80%).

$^1\text{H}$  ЯМР: ( $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$ : 2.1 (3H, s, -CH<sub>3</sub>), 2.3-2.48 (8H, br, пиперазиновое кольцо), 3.48 (2H, s,  $\text{Ph-CH}_2$ ), 4.16 (1H, s, Ar-CH-Ar), 7.20-8.12 (14H, Ar) ppm.

Элементарный анализ для:  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O} \cdot 2,1\text{HCl} \cdot 0,3\text{H}_2\text{O}$ :

Подсчитано: C, 64,83; H, 6,64; N, 8,40;

Найдено: C, 64,86; H, 6,64; N, 8,73.

Пример 54.

Получение 4-[N-бензил-1-пиперазинил)бензил]метансульфонамида

4-[(N-бензил-1-пиперазинил)бензил]анилин (соединение 91) (100мг, 0,28ммол.) и пиридин (избыток) растворяют в безводном дихлорметане (5мл), а затем добавляют метансульфоновый ангидрид (97,55мг, 0,56ммол.). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 минут, подвергают тонкослойной хроматографии, а затем гасят, добавляя каплю воды. К

смеси добавляют 10мл EtOAc, промывают насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и рассолом, органический слой высушивают над  $\text{MgSO}_4$ , концентрируют и очищают с помощью MPLC, используя  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 99/1$ -95/5 в качестве растворителя для получения чистого продукта в виде твердого белого вещества (~90мг, выход ~70%). Температура плавления: 195~200°C (разл.).

$^1\text{H}$  ЯМР: ( $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$ : 2.3-2,48 (8H, br, пиперазиновое кольцо), 2.96 (3H, s,  $\text{CH}_3\text{SO}_2$ ), 3.51 (2H, s,  $\text{Ph-CH}_2$ ), 4.21 (1H, s, Ar-CH-Ar), 6.25 (1H, br, S-NH-), 7.10-7.41 (14H, m, Ar) ppm.

$^{13}\text{C}$  ЯМР: ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 142.4, 140.2, 137.9, 135.3, 129.2, 129.1, 128.5, 128.1, 127.9, 127.0, 121.0, 75.5, 63.0, 53.2, 51.8, 39.3 ppm.

Элементарный анализ для:  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \cdot 0,9\text{H}_2\text{O}$ :

Подсчитано: C, 66,46; H, 6,87; N, 9,30;

Найдено: C, 66,53; H, 6,61; N, 9,23.

Пример 55.

Получение метил-N-4-[(N-бензил-1-пиперазинил)бензил]-2-метилацетата

4-[(N-бензил-1-пиперазинил)бензил]анилин (соединение 91) (100мг, 0,28ммол.), литий гидрид (2,5мг, 0,3ммол.) и 1-бромметилацетат (44,16мг, 0,28ммол.) смешивают в безводном тетрагидрофуране, реакционную смесь подвергают кипячению с обратным холодильником в течение 2 часов и охлаждают до комнатной температуры, затем гасят каплями воды, дважды промывают рассолом, высушивают над безводным  $\text{MgSO}_4$  и концентрируют до масла, очищают с помощью MPLC, используя  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 98/2$  в качестве растворителя, получая продукт в виде масла (~23мг, 20%).

ИК (пленка NaCl); соль HCl

$\nu = 3404$  (br), 2922 (br), 1745, 1610, 1517, 1439, 1207  $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  ЯМР: ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.40 (8H, br, пиперазиновое кольцо), 3.50 (2H, s,  $\text{Ph-CH}_2$ ), 3.75 (3H, s, -O-CH<sub>3</sub>), 3.85 (2H, d, J=5.2 Hz, N-CH<sub>2</sub>), 4.12 (1H, s, Ar-CH-Ar), 4.18 (1H, t, J=5.2 Hz, Ar-NH-CH<sub>2</sub>), 6.49 (2H, d, J=8.4 Hz, -N-Ar), 7.14-7.38 (12H, m, Ar) ppm.

Анал. для:  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 3\text{HCl}$ :

Подсчитано: C, 60.17; H, 6.36; N, 7.80;

Найдено: C, 59.97; H, 6.61; N, 7.46.

Соединение IV: 4-(3-фторо- $\alpha$ -гидроксибензил)ацетонитрил

1-Фторо-3-йодобензол (7,53г, 33,9ммол.) растворяют в безводном тетрагидрофуране и охлаждают до ~78°C. К реакционной смеси с помощью шприца медленно добавляют н-бутиллитий (2,5М в тетрагидрофуране, 33,9ммол.). Смесь перемешивают в течение 10 минут, а затем к ней добавляют раствор 4-ацет-амидобензальдегида (1,84г, 11,3ммол.) в 5мл сухого DME. Перед гашением водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 30 минут. Органический слой промывают рассолом и высушивают над безводным  $\text{MgSO}_4$ , фильтруют и концентрируют до масла, очищают с помощью MPLC, используя 10% гептан в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и 100%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  для получения чистого продукта (1,65г, выход 56%).

$^1\text{H}$  ЯМР: ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.14 (3H, s,  $\text{OCCCH}_3$ ), 2.55 (1H, s, br, OH), 5.76 (1H, d, J=3.2 Hz, Ar-CH-Ar), 7.35 (1H, s, CONH), 6.90~7.50 (8H, m, Ar) ppm.



Соединение v. 4-(3-фторо- $\alpha$ -хлорбензил)ацетонитрил

Это соединение получают, используя способ, описанный для получения соединения (II), но используя соединение (IV). Его используют на следующей стадии реакции без очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР: ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.15(3H,s,  $\text{OCCCH}_3$ ), 6.10(1H,s, Ar-CH-Ar), 7.84(1H,s, CONH), 6.90~7.6(8H,m, Ar), 7.84(1H,s,CONH) ppm.

Пример 56.

Получение 4-[(N-бензил-1-пиперазинил)-3-фторбензил]-ацетанилид (соединение 95)

Это соединение получают, используя способ, описанный для получения соединения (III), но используя соединение (V).

$^1\text{H}$  ЯМР: ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.14(3H,s,  $\text{OCCCH}_3$ ), 2.40(8H, br, пиперазин), 3.51 (2H,s, Ph-CH<sub>2</sub>), 4.19(1H, s, Ar-CH-Ar), 6.80~7.4C (13H,m, Ar) ppm.

Анал. для:  $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.6\text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Подсчитано: C, 56.24; H, 6.02; N, 7.13.

Найдено: C, 56.29; H, 6.10; N, 6.88.

Фармацевтические композиции

Новые соединения в соответствии с данным изобретением могут быть введены перорально, внутримышечно, подкожно, внутривенно, интриторакально, интритивно, подоболочечно и интрацеребровентрикулярно.

Дозировка зависит от способа введения, тяжести заболевания, возраста и веса пациента и других факторов, обычно учитываемых лечащим врачом при определении индивидуальной схемы приема и дозировки лекарственного средства, наиболее подходящих для конкретного пациента.

Инертные, фармацевтически приемлемые носители, используемые для получения фармацевтических композиций из соединений по данному изобретению, могут быть твердыми или жидкими. Препараты, имеющие твердую лекарственную форму, включают порошки, таблетки, диспергируемые гранулы, капсулы, крахмальные облатки и суппозитории.

Твердый носитель может включать одно или несколько веществ, которые также могут действовать как разбавители, корригенты, растворители, замасливатели, суспендирующие агенты, связующие или агенты, расщепляющие таблетки; он также может включать инкапсулирующий материал.

В порошках носитель представляет собой тонкоизмельченное твердое вещество в смеси с тонкоизмельченным активным компонентом. В таблетках активный компонент смешивают с носителем, обладающим необходимыми связывающими свойствами в соответствующей пропорции, и прессуют таблетки желаемой формы и размера.

При получении композиций для суппозиториев воск с низкой температурой плавления, такой как смесь глицеридов жирных кислот и масла какао, вначале расплавляют и диспергируют в нем активный ингредиент, например путем перемешивания. Затем расплавленную гомогенную смесь заливают в формы нужного размера и дают ей возможность остыть и затвердеть.

Подходящие носители включают карбонат и стеарат магния, тальк, лактозу, сахар, пектин, декстрин, крахмал, трагакант, метилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу, воск с низкой тем-

пературой плавления, масло какао и т.п.

Фармацевтически приемлемые соли включают ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, битартрат, бромид, кальций ацетат, камсилат, карбонат, хлорид, цетрат, дигидрохлорид, эдетат, эдизилат, эстолат, эзилат, фумарат, глюкапат, глюконат, глютамат, гликоллиларсанилат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изетионат, лактат, лактобионат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукал, напсилат, нитрат, памоат (эмбонат), пантотенат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, салицилат, стеарат, субацетат, сукцинат, гульфат, таннат, тартрат, теоклат, триэтиодид, бензатин, хлорпрокаин, холин, дизтаноламин, этилендиамин, меглюмин, прокаин, алюминий, кальций, литий, магний, калий, натрий и цинк.

Предпочтительными фармацевтически приемлемыми солями являются гидрохлориды и цитраты.

Термин "композиция" означает смесь активного компонента с инкапсулирующим материалом в качестве носителя, обеспечивая капсулу, в которой активный компонент (вместе с другими носителями или без них) окружен носителем, находящимся, таким образом, в ассоциации с ним. Данный термин также подразумевает крахмальные облатки.

Таблетки, порошки, крахмальные облатки и капсулы могут быть использованы как твердые лекарственные формы, подходящие для перорального введения.

Композиции, имеющие жидкую форму, включают растворы, суспензии и эмульсии. В качестве Пример а жидких препаратов, подходящих для парентерального введения, могут быть упомянуты стерильная вода или водно-пропиленовые глицерольные растворы активных соединений. Жидкие композиции также могут входить в виде раствора в водный раствор полиэтиленгликоля.

Водные растворы для перорального введения могут быть получены путем растворения активного компонента в воде и, при желании, добавления подходящих красителей, корригентов, стабилизаторов и загустителей. Водные суспензии для перорального использования могут быть получены путем диспергирования тонкоизмельченного активного компонента в воде вместе с вязким материалом, таким как натуральные синтетические смолы, полимеры, метилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза и другие суспендирующие агенты, известные в фармацевтической технологии приготовления лекарственных средств.

Фармацевтические композиции предпочтительно имеют вид единичных лекарственных форм. В такой форме композиция разделена на единичные (разовые) дозы, содержащие соответствующее количество активного компонента. Единичные дозы составляют упаковку препарата, содержащего его дискретные количества, например упаковка таблеток, капсул и порошков во флаконах или ампулах. Единичная лекарственная форма может также иметь вид капсулы, крахмальной облатки или просто таблетки, она также может включать соответствующее количество любых расфасован-

ных форм.

Биологическое исследование

А) Модель *in vitro*

Клеточная культура

Человеческие клетки 293S, экспрессирующие клонированные человеческие рецепторы  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ , а также резистентность к неомицину, выращивают в суспензии при 37°C и 5% CO<sub>2</sub> во встряхиваемых пробирках, содержащих свободную от кальция модифицированную по способу Дюльбекко среду Игла (DMEM), 10% фетальной бычьей сыворотки (FBS), 5% BCS, 0,1% Pluronic F-68 и 600г/мл гентецицина.

Получение мембраны

Клетки осаждают центрифугированием и вновь суспендируют в лизисном буфере (50мм Tris, pH 7,0, 2,5мм этилендиамино-тетрауксусной кислоты, при этом PMSF добавляют непосредственно перед использованием к 0,1мМ из 0,1М смеси в этаноле), инкубируют на льду в течение 15 минут, а затем гомогенизируют политроном в течение 30сек. Суспензию центрифугируют при 1000g (макс.) в течение 10 минут при 4°C. Верхний слой сохраняют на льду, а гранулы вновь суспендируют и центрифугируют, как описано ранее. Верхние слои из обоих спинов объединяют и центрифугируют при 46000g (макс.) в течение 30 минут. Гранулы вновь суспендируют в холодном буфере Tris (50мм Tris/Cl, pH 7,0) и центрифугируют. Полученные гранулы вновь суспендируют в мембранном буфере (50мм Tris, 0,32М сахарозы, pH 7,0). Аликвотные доли (1мл) в полипропиленовых пробирках замораживают в сухом льду/этаноле и хранят при -70°C до использования. Концентрацию белка определяют путем модифицированного анализа Lowry с использованием додецилсульфата натрия.

Анализ на связывание.

Мембраны оттаивают при 37°C, охлаждают на льду, пропускают 3 раза через иглу №25 и разбавляют связующим буфером (50мм Tris, 3мм MgCl<sub>2</sub>, 1мг/мл бычьего сывороточного альбумина (BSA) (Сигма А-7888), pH 7,4, хранящаяся при 4°C после фильтрации через 0,22м фильтр, к которой непосредственно перед использованием добавляют 5мкг/мл апротинина, 10мкМ бестанина, 10мкМ дипротина А, не содержащую дитиотреитола (ДТТ). Аликвотные доли объемом 100мкл (мкг белка указаны в Таблице 1) добавляют в замороженные полипропиленовые пробирки размером 12x75мм, содержащие 100мкл соответствующего радиолиганда (см. Таблицу 1) и 100мкл исследуемых белков с различной концентрацией. Общее (TB) и неспецифическое (NS) связывание определяют в отсутствии и присутствии 10мкМ налоксона, соответственно. Пробирки вращают и инкубируют при 25°C в течение 60-75 минут, после чего их содержимое быстро подвергают вакуумной фильтрации и промывают приблизительно 12мл/пробирку ледяного промывочного буфера (50мм Tris, pH 7,0, 3мм MgCl<sub>2</sub>) через фильтры GF/B (Whatman), предварительно замоченные, по крайней мере, в течение 2 часов в 0,1% полиэтиленимине. Радиактивность (распадов в минуту), приобретенную фильтрами, измеряют бета-счетчиком после замачивания фильтров, по крайней мере, в течение

12 часов в минифлаконах, содержащих 6-7мл сцинтилляционной жидкости. Если анализ проводят в 96-луночном планшете, то фильтрацию осуществляют через 96 монофильтров, пропитанных полиэтилениминном, промытых 3x1мл промывочного буфера и высушенных в печи при 55°C в течение 2 часов. Пластинки фильтра подсчитывают с помощью счетчика TopCount (Packard) после добавления в каждую лунку 50мкл сцинтилляционной жидкости MS-20.

Анализ данных

Специфическое связывание (SB) подсчитывают как TB-NS, при этом специфическое связывание различных исследуемых пептидов выражают как процентную величину от контрольного специфического связывания. Величины IC<sub>50</sub> и коэффициент Хилла (n<sub>H</sub>) для лигандов при замещении специфически связанного радиолиганда подсчитывают на основе logit-диаграмм или подбора программ по кривым, таким как Ligand, GraphPad Prism, SigmaPlot или ReceptorFit. Величину K<sub>i</sub> подсчитывают, используя уравнение Ченга-Прусса. Среднюю величину IC<sub>50</sub>, K<sub>i</sub> и n<sub>H</sub> определяют для лигандов, исследуемых на, по крайней мере, трех кривых смещения.

Эксперименты по насыщению рецептора

Величину радиолиганда K<sub>d</sub> определяют путем проведения анализов по связыванию на клеточных мембранах с соответствующими радиолигандами при концентрации, 0,2-5 раз превышающей расчетную величину K<sub>d</sub> (до 10 раз, если количество необходимого радиолиганда является реальным). Специфическое связывание радиолиганда выражено в виде молярных частей/мг мембранного белка. Величину K<sub>d</sub> и V<sub>макс</sub>, в отдельных экспериментах получают в результате нелинейного подбора специфически связанного (B) против nM свободного (F) радиолиганда от объекта в соответствии с односайтовой моделью.

В) Биологическая модель (модель *in vivo*)

Мелано-аллодиния у крыс, вызванная полным адьювантом Фрейнда и манжетой на седалищный нерв

Животные

Используют крыс-самцов Sprague-Dawley (Charles River, St-Constant, Канада) весом 175-200г к моменту операции. Группами по три особи их помещают в клетки, где с помощью термостата поддерживается температура 20°C с циклом светлое/темное время, составляющим 12:12, и свободным доступом к еде и воде. После размещения животным дают возможность акклиматизироваться перед операцией, по крайней мере, в течение 2 дней. Эксперименты одобрены соответствующим Комитетом по медицинской этике по изучению животных.

Процедура эксперимента

Полный адьювант Фрейнда

Сначала крыс анестезируют во фторэтановой камере, после чего им подкожно вводят 10мкл полного адьюванта Фрейнда в дорсальный участок левой ступни между вторым и третьим внешними пальцами. Затем животным дают возможность выйти из анестезии под наблюдением в их собственных клетках.

Манжета на седалищный нерв

Животных готовят в соответствии со способом, описанным Mosconi и Kruger (1996). Крыс анестезируют интраперитонеально смесью кетамина/ксилазина (2мл/кг), кладут на правый бок и делают разрез вдоль оси боковой части левого бедра. Раздвигают мышцы верхних квадрицепсов и обнажают седалищный нерв, на который надевают пластиковую манжету (трубка PE-60, длиной 2мм). Затем разрез закрывают двумя слоями викарила 3-0 и накладывают шелковые швы.

Определение механо-аллодинии, используя пробу фон Фрея

Пробу проводят между 8.00 и 16.00 часами, используя способ, описанный Chaplan et al. (1994). Крыс помещают в плексигласовые клетки с проводочным дном, позволяющим касаться лап, и дают им возможность привыкнуть в течение 10-15 минут. Пробу проводят в середине подошвы левой задней лапы, избегая менее чувствительных подушечек на подошвах. К лапе подносят набор из 8 волосков фон Фрея с логарифмически увеличивающейся жесткостью (0,41, 0,69, 1,20, 2,04, 3,63, 5,50, 8,51 и 15,14г; Stoelting, Иллинойс, США). Волосок фон Фрея подносят снизу, со стороны проводочного дна клетки, перпендикулярно к поверхности стопы с достаточной силой, так чтобы он слегка прогнулся, прикоснувшись к подошве, и держат приблизительно 6-8 секунд. Реакция считается положительной в том случае, если крыса резко отдергивает лапу. Воздрагивание сразу же после удаления волоска также считается положительной реакцией. Передвижение считается неясной реакцией, и в таких случаях пробу повторяют.

#### Протокол тестирования

Группу крыс, которой был введен полный адьювант Фрейнда, подвергают тестированию на первый послеоперационный день, а группу крыс с манжетой на седалищном нерве – на седьмой послеоперационный день. 50%-ный порог отдергивания определяют, используя метод Dixon (1980) "вверх-вниз". Пробу начинают с волоска весом 2,04г, находящегося в середине набора. Раздражение всегда осуществляют последовательно, в нарастающем или убывающем порядке.

При отсутствии реакции отдергивания лапы на первоначально выбранный волос используют более сильный раздражитель, при отдергивании лапы используют следующий, более слабый раздражитель. Оптимальный подсчет порога с помощью этого метода требует 6 реакций в непосредственной близости от 50%-ного порога, и подсчет этих 6 реакций начинается при первом изменении ответа, т.е. при первом пересечении порога. В тех случаях, когда пороги выходят за пределы раздражителей, берется величина 15,14 (нормальная чувствительность) или 0,41 (максимально аллодиническая). Результаты позитивных и негативных реакций сводят в таблицу, используя следующие условные обозначения: X = отсутствие отдергивания, 0 = отдергивание, и 50%-ный порог отдергивания интерполируют, используя следующую формулу:

$$50\% \text{ г порог} = 10^{(X_f + K\delta)} / 10000$$

где  $X_f$  = величина последнего использованного волоска фон Фрея (log единицы); K = табличная величина (из Chaplan et al. (1994)) для схемы положительных/отрицательных реакций; и  $\delta$  = средняя разница между раздражителями (log единицы). В данном случае  $\delta = 0,224$ .

Пороги фон Фрея переводят в процентную величину максимально возможного эффекта (% MPE) в соответствии с Chaplan et al. (1994). Для подсчета % MPE используют следующее уравнение:

Порог после обработки  
лекарственным средством (г) - порог аллодинии (г)

$$\% \text{ MPE} = \frac{\text{Порог после обработки} - \text{Порог контроля}}{\text{Порог контроля}} \times 100$$

Порог контроля (г) - порог аллодинии (г)

Введение исследуемого вещества

Перед пробой фон Фрея крысам вводят (подкожно, внутри-брюшинно или перорально) исследуемое вещество, при этом время между введением исследуемого вещества и пробой фон Фрея варьируется в зависимости от природы исследуемого вещества.