



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 104611

(13) C2

(51) МПК

C07D 211/56 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 417/10 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61K 31/4525 (2006.01)

A61K 31/4535 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

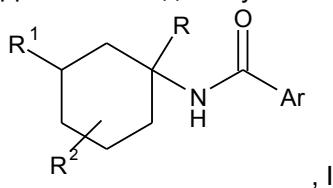
ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2011 10177	(72) Винахідник(и):	Кольчевскі Сабіне (DE), Пінар Еммануель (FR), Штальдер Генрі (CH)
(22) Дата подання заявки:	19.01.2010	(73) Власник(и):	Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ, Grenzacherstrasse 124, CH-4002 Basel, Switzerland (CH)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.02.2014	(74) Представник:	Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	09151382.0	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 01/81308 A2; 01.11.2001 WO 2005/037782 A1; 28.04.2005 WO 2005/037792 A2; 28.04.2005 WO 2005/040166 A2; 06.05.2005
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	27.01.2009		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	EP		
(41) Публікація відомостей про заявку:	26.09.2011, Бюл.№ 18		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.02.2014, Бюл.№ 4		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2010/050551, 19.01.2010		

(54) АРОЇЛАМІНО- ТА ГЕТЕРОАРОЇЛАМІНОЗАМІЩЕНІ ПІПЕРИДИНИ ЯК ІНГІБІТОРИ GLYT-1**(57) Реферат:**

Даний винахід стосується сполуки загальної формули I



де

R¹ являє собою атом водню, нижчий алкіл, CD₃, -(CH₂)_n-CHO, -(CH₂)_n-O-нижчий алкіл, -(CH₂)_n-OH, -(CH₂)_n-циклоалкіл або являє собою гетероциклоалкіл;

UA 104611 C2

R^2 являє собою атом водню, атом галогену, гідрокси, нижчий алкіл, динижчий алкіл, $-OCH_2-O-$ нижчий алкіл або нижчий алкокси; або піперидинове кільце разом з R^2 утворює спірокільце, вибране з 4-азаспіро[2,5]окт-6-илу;

Ar являє собою арил або гетероарил, які можливо мають один, два або три замісники, вибрані з атома галогену, нижчого алкілу, нижчого алкілу, що має як замісники атом галогену, нижчого алкокси, що має як замісники атом галогену, циклоалкілу, нижчого алкокси, S-нижчого алкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу, або можливо мають як замісники феніл, можливо такий, що має як замісники R' , і

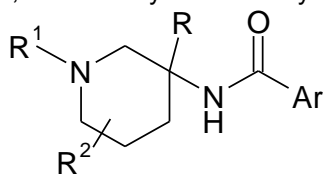
R' являє собою атом галогену, нижчий алкіл, нижчий алкокси або нижчий алкокси, що має як замісники атом галогену, або являє собою гетероарил;

R являє собою нижчий алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил, де арил і гетероарил можливо мають як замісники один або два R' ;

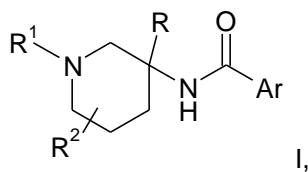
n має значення 0, 1, 2 або 3;

або фармацевтично прийнятної солі приєднання кислоти, рацемічної суміші або відповідного енантіомера і/або оптичного ізомеру даної сполуки.

Крім того, даний винахід стосується фармацевтичних композицій, що містять сполуки Формули I, і їх застосування в лікуванні неврологічних і психоневрологічних розладів.



Даний винахід належить до сполуки загальної Формули I



де R^1 являє собою атом водню, нижчий алкіл, CD_3 , $-(CH_2)_n-CHO$, $-(CH_2)_n-O$ -нижчий алкіл, $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n$ -циклоалкіл або являє собою гетероциклоалкіл;

R^2 являє собою атом водню, атом галогену, гідрокси, нижчий алкіл, ди-нижчий алкіл, $-OCH_2-O$ -нижчий алкіл або нижчий алкокси; або піперидинове кільце разом з R^2 утворює спіро-кільце, вибране з 4-аза-спіро[2,5]окт-6-илу;

Ar являє собою арил або гетероарил, які можливо мають один, два або три замісника, вибрані з атома галогену, нижчого алкілу, нижчого алкілу, що має в якості замісників атом галогену, нижчого алкокси, що має в якості замісників атом галогену, циклоалкілу, нижчого алкокси, S-нижчого алкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу, або можливо мають в якості замісників феніл, що можливо має в якості замісників R' , і

R' являє собою атом галогену, нижчий алкіл, нижчий алкокси або нижчий алкокси, що має в якості замісників атом галогену, або являє собою гетероарил;

R являє собою нижчий алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил, де арил і гетероарил можливо мають в якості замісників один або два R' ;

n має значення 0, 1, 2 або 3;

або до фармацевтично прийнятної солі приєднання кислоти, до рацемічної суміші або до відповідного енантіомеру і/або оптичному ізомеру даної сполуки.

Крім того, даний винахід належить до фармацевтичних композицій, що містять сполуки Формули I, і до їх застосування в лікуванні неврологічних і психоневрологічних розладів.

Неочікувано було знайдено, що сполуки загальної Формули I є хорошими інгібіторами гліцинового переносника 1 (GlyT-1) і що вони мають гарну селективність відносно інгібіторів гліцинового переносника 2 (GlyT-2).

Шизофренія являє собою прогресуюче і виснажливе неврологічне захворювання, яке характеризується епізодичними позитивними симптомами, такими як марення, галюцинації, розлади мислення і психоз, і стійкими негативними симптомами, такими як притуплений афект, порушення уваги і соціальна самоізоляція, і когнітивними порушеннями (Lewis DA and Lieberman JA, *Neuron*, 2000, 28:325-33). Протягом декількох десятиліть дослідження були сконцентровані на гіпотезі "дофамінергічній гіперактивності", що призвело до терапевтичних втручань, що включають блокаду дофамінергічної системи (Vandenberg RJ and Aubrey KR., *Exp. Opin. Ther. Targets*, 2001, 5(4): 507-518; Nakazato A and Okuyama S, et al., 2000, *Exp. Opin. Ther. Patents*, 10(1): 75-98). Цей фармакологічний підхід погано відповідає лікуванню негативних і когнітивних симптомів, які являються кращими показниками функціонального результату (Sharma T., *Br.J. Psychiatry*, 1999, 174 (suppl. 28): 44-51).

У середині 1960-их років була запропонована додаткова модель шизофренії, заснована на психотоміметичній дії, що викликається блокадою глутаматною системи сполуками, подібними фенциклідину (PCP) і спорідненим агентам (кетаміну), які являються неконкурентними антагоністами NMDA-рецептора. Цікаво, що у здорових волонтерів PCP-індуковане психотоміметична дія включає позитивні і негативні симптоми, а також когнітивну дисфункцію і, таким чином, сильно нагадує шизофренію у пацієнтів (Javitt DC et al., 1999, *Biol. Psychiatry*, 45: 668-679 і посилання в даному описі). Крім того, трансгенні миші, експресуючі знижені рівні NMDAR1-субодиниці, проявляють аномалії в поведінці, подібні тим, які спостерігають в фармакологічно індукованих моделях шизофренії, що підтверджує модель, в якій зменшення активності NMDA-рецептора приводить до шизофренічної поведінки (Mohn AR et al., 1999, *Cell*, 98: 427-236).

Глутаматна нейротрансмісія, зокрема активність NMDA-рецептора, відіграє ключову роль в синаптичній пластичності, навчанні і пам'яті, а саме NMDA-рецептори, очевидно, служать в якості диференційованого перемикача для синхронізації порогового значення синаптичної пластичності і формування пам'яті (Hebb DO, 1949, *The organization of behavior*, Wiley, NY; Bliss TV і Collingridge GL, 1993, *Nature*, 361: 31-39). Трансгенні миші, сверхекспресуючі NR2B-субодиницю NMDA, проявляють підвищену синаптичну пластичність, мають кращі здібності до навчання і кращу пам'ять (Tang JP et al., 1999, *Nature*: 401: 63-69).

Таким чином, якщо патофізіологія шизофренії включає дефіцит глутамата, можна очікувати, що збільшення глутаматної трансмісії, зокрема за допомогою активації NMDA-рецептора, буде викликати як антипсихотичні ефекти, так і ефекти підвищення когнітивної функції.

Відомо, що в ЦНС амінокислота гліцин має щонайменше дві важливі функції. Зв'язуючись зі стрихнін-чутливими гліциновими рецепторами, вона діє як гальмівна амінокислота, а, діючи в якості основного коагоніста глутамата на функцію рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA), ця амінокислота виявляє вплив також на збуджувальну активність. В той час як глутамат вивільняється із синаптичних закінчень в залежності від активності, гліцин є присутнім можливо на більш постійному рівні і, очевидно, модулює/контролює рецептор для його відповіді на глутамат.

Один із найбільш ефективних шляхів контролю синаптичних концентрацій нейромедіатора полягає у тому, щоб впливати на його зворотний захват в синапсах. Шляхом видалення нейромедіаторів з позаклітинного простору переносники нейромедіаторів можуть контролювати їх позаклітинний час життя і тим самим модулювати параметри синаптичної передачі (Gainetdinov RR et al, 2002, Trends in Pharm. Sci., 23(8): 367-373).

Гліцинові переносники, які належать натрій- і хлорид-залежному сімейству переносників нейромедіаторів, відіграють важливу роль в термінації постсинаптичних гліцинергічних впливів і підтримці низької позаклітинної концентрації гліцину шляхом зворотного захвату гліцину в пресинаптичних нервових закінченнях і в прилеглих тонких гліальних відростках.

Із головного мозку ссавців були клоновані два різних гена гліцинових переносників (GlyT-1 і GlyT-2), які дають початок двом переносникам приблизно з 50% гомологією амінокислотної послідовності. GlyT-1 представлений чотирма ізоформами, які є результатом альтернативного сплайсінгу і альтернативного використання промоторів (1a, 1b, 1c і 1d). Тільки дві із цих ізоформ були знайдені в головному мозку гризунів (GlyT-1a і GlyT-1b). GlyT-2 також показує деяку ступінь гетерогенності. В головному мозку гризунів були ідентифіковані дві ізоформи GlyT-2 (2a і 2b). Відомо, що GlyT-1 локалізується в ЦНС і в периферичних тканинах, тоді як GlyT-2 є специфічним для ЦНС. GlyT-1 має переважно гліальний розподіл, і його знаходять не тільки в областях, відповідних стрихнін-чутливому гліциновому рецептору, але також за межами цих областей, де, як передбачається, він бере участь в модуляції функції NMDA-рецептора (Lopez-Corcuera B et al., 2001, Mol. Mem. Biol., 18: 13-20). Відповідно, один із способів підвищення активності NMDA-рецептора полягає в збільшенні концентрації гліцину в локальному мікрооточенні синаптичних NMDA-рецепторів шляхом інгібування GlyT-1-переносника (Bergereon R. et al., 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95: 15730-15734; Chen L et al., 2003, J. Neurophysiol., 89 (2): 691-703).

Інгібітори гліцинових переносників підходять для лікування неврологічних і психоневрологічних розладів. Більшість пов'язаних з ними хворобливих станів являють собою психози, шизофренію (Armer RE and Miller DJ, 2001, Exp. Opin. Ther. Patents, 11 (4): 563-572), психотичні розлади настрою, такі як великий депресивний розлад важкого типу, розлади настрою, пов'язані із психотичними розладами, такими як гострий маніакальний синдром або депресія, пов'язана з біполярними розладами, і розлади настрою, пов'язані із шизофренією (Pralong ET et al., 2002, Prog. Neurobiol., 67: 173-202), аутистичні розлади (Carlsson ML, 1998, J. Neural Transm. 105: 525-535), когнітивні розлади, такі як деменції, включаючи вікову деменцію і сенільну деменцію Альцгеймеровського типу, порушення пам'яті у ссавців, включаючи людину, синдроми дефіциту уваги, і біль (Armer RE and Miller DJ, 2001, Exp. Opin. Ther. Patents, 11 (4): 563-572).

Відповідно, збільшення активації NMDA-рецепторів за допомогою інгібування GlyT-1 може привести до агентів, які лікують психоз, шизофренію, деменцію й інші захворювання, при яких порушені когнітивні процеси, такі як синдроми дефіциту уваги або хвороба Альцгеймера.

Предметами даного винаходу є сполуки Формули I per se, застосування сполук Формули I і їх фармацевтично прийнятних солей у виготовленні ліків для лікування захворювань, на які можна впливати шляхом активації NMDA-рецепторів за допомогою інгібування GlyT-1, одержання зазначених сполук, ліки на основі сполуки згідно з винаходом і їх виготовлення, а також застосування сполук Формули I у лікуванні або попередженні таких захворювань, як психози, дисфункція пам'яті й навчання, шизофренія, деменція й інші захворювання, при яких порушені когнітивні процеси, такі як синдроми дефіциту уваги або хвороба Альцгеймера.

Бажаними показаннями для застосування сполук за даним винаходом є шизофренія, когнітивне порушення і хвороба Альцгеймера.

Крім того, винахід включає всі рацемічні суміші, усі відповідні енантіомери і/або оптичні ізомери.

У контексті даного опису термін "нижчий алкіл" означає групу з насиченим нормальним або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 7 атомів вуглецю, наприклад метил, етил, пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізо-бутил, 2-бутил, трет-бутил і тому подібне. Бажаними алкільними групами є групи, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю.

5 У контексті даного опису термін "нижчий алкокси" означає нижчу алкільну групу, таку, як визначено вище, яка зв'язана з атомом О.

Термін "циклоалкіл" означає насичене або частково ненасичене кільце, що містить від 3 до 7 атомів вуглецю, наприклад циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклопентеніл, циклогексил, циклогексеніл, циклогептил або циклогептеніл. Бажаними циклоалкільними кільцями є циклопропіл і циклопентил.

Термін "гетероциклоалкіл" означає насичене або частково ненасичене кільце, що містить від 3 до 6 атомів вуглецю, де щонайменше один атом вуглецю замінений гетероатомом, вибраним з N, S або O, наприклад піперазиніл, пірролідиніл, оксетаніл, морфолініл, піперидиніл або тетрагідропіраніл.

15 Термін "галоген" означає атом хлору, атом йоду, атом фтору і атом бром.

Термін "арил" означає одновалентний циклічний ароматичний вуглеводневий радикал, який складається із одного кільця або декількох конденсованих кілець, у якого щонайменше одне кільце є ароматичним за природою, наприклад феніл або нафтил.

Термін "нижчий алкіл, що має в якості замісників атом галогену", означає нижчу алкільну групу, таку, як визначено вище, де щонайменше один атом водню замінений атомом галогену, наприклад наступні групи: CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_2CF_3 , CH_2CHF_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CHF}_2$, CF_2CHF_2 , $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$ або $\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})\text{CH}_2\text{F}$.

Термін "нижчий алкокси, що має в якості замісників атом галогену", означає алкокси-групу, таку, як визначено вище, де щонайменше один атом водню замінений атомом галогену.

Термін "гетероарил" означає циклічний ароматичний вуглеводневий радикал, що складається з одного кільця або декількох конденсованих кілець, що містить від 5 до 14 кільцевих атомів, що бажано містить від 5 до 10 кільцевих атомів, у якого щонайменше одне кільце є ароматичним за природою і який містить щонайменше один гетероатом, вибраний з N, O або S, наприклад хіноксалініл, дигідроізохінолініл, піразиніл, піридазиніл, піразоліл, піридиніл, піридил, піримідиніл, оксадіазоліл, тріазоліл, тетразоліл, тіазоліл, тіадіазоліл, тіеніл, фурил, імідазоліл, бензофураніл, дигідробензофураніл і бензо[1,3]діоксол. Бажана гетероарильна група являє собою піридиніл.

Термін "фармацевтично прийнятні солі приєднання кислот" включає солі з неорганічними і органічними кислотами, такими як соляна кислота, азотна кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота, лимонна кислота, мурашина кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, оцтова кислота, бурштинова кислота, винна кислота, метан-сульфонова кислота, паратолуолсульфонова кислота і тому подібне.

Бажаними сполуками Формули I є сполуки, у яких R^1 являє собою нижчий алкіл і Ar і R представляють собою феніл.

Особливо бажаними є сполуки, у яких фенільна група Ar має в якості замісників щонайменше дві групи CF_3 , наприклад наступні сполуки:

рац-2-фтор-N-(1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4,6-біс-трифторметил-бензамід;

рац-2-метокси-N-(1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4,6-біс-трифторметил-бензамід;

45 рац-2-етил-N-(1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4,6-біс-трифторметил-бензамід;

рац-N-[3-(4-фтор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іл]-2-метокси-4,6-біс-трифторметил-бензамід або

2-метокси-N-((R)-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4,6-біс-трифторметил-бензамід.

Іншими бажаними сполуками є сполуки, у яких фенільна група Ar має в якості замісників щонайменше одну групу CF_3 , наприклад наступні сполуки:

рац-2-етил-N-(1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензамід;

рац-2-бром-6-метокси-N-(1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензамід;

бензамід;

55 рац-2-циклопропіл-N-(1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензамід;

рац-2-метокси-N-(1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід;

рац-N-(1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід;

рац-N-[3-(4-фтор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іл]-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-

60 трифторметил-бензамід;

- рац-N-[3-(4-хлор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іл]-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід;
2-метокси-N-((S)-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід;
- 5 2-метокси-N-((R)-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід;
рац-2-дифторметокси-N-(1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензамід;
рац-N-[3-(3-хлор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іл]-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід;
- 10 рац-2-метокси-N-[3-(4-метокси-феніл)-1-метил-піперидин-3-іл]-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід;
рац-N-(5-фтор-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід;
рац-N-(1-ізопропіл-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід;
- 15 2-циклопропіл-N-((S)-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензамід;
2-циклопропіл-N-((R)-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензамід;
рац-2-циклобутил-N-(1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензамід;
рац-N-[3-(2,4-дифтор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іл]-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід;
- 20 рац-N-[3-(2-фтор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іл]-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід;
рац-N-[3-(2,5-дифтор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іл]-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід;
- 25 рац-2-ізопропіл-N-(1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензамід;
рац-2-метокси-6-метилсульфаніл-N-(1-метил-1,4,5,6-тетрагідро-2H-[3,4']біпіридиніл-3-іл)-4-трифторметил-бензамід;
рац-2-етил-N-(1-метил-1,4,5,6-тетрагідро-2H-[3,4']біпіридиніл-3-іл)-4-трифторметил-бензамід;
- 30 рац-2-метокси-6-метилсульфаніл-N-(1-метил-1,4,5,6-тетрагідро-2H-[3,3']біпіридиніл-3-іл)-4-трифторметил-бензамід;
рац-2-етил-N-(1-метил-1,4,5,6-тетрагідро-2H-[3,3']біпіридиніл-3-іл)-4-трифторметил-бензаміду гідрохлорид;
2-метокси-N-((3RS,5SR)-5-метокси-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід;
- 35 2-циклопропіл-N-((3RS,5SR)-5-метокси-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензамід;
2-етил-N-((3RS,5SR)-5-метокси-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензамід;
рац-2,6-диметокси-N-(1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензамід;
- 40 2-циклопропіл-N-((3RS,5SR)-1,5-диметил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензамід;
рац-2-циклопропіл-4-трифторметил-N-(1,5,5-триметил-3-феніл-піперидин-3-іл)-бензамід;
рац-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-N-(1,6,6-триметил-3-феніл-піперидин-3-іл)-бензамід;
N-((3RS,5SR)-1,5-диметил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід;
- 45 2-метокси-N-((3RS,5SR)-5-метоксиметокси-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід;
рац-N-[3-(3-бром-феніл)-1-метил-піперидин-3-іл]-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід;
- 50 рац-N-[3-(2-хлор-4-фтор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іл]-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід;
рац-2-метокси-6-метилсульфаніл-N-[1-метил-3-(3-трифторметил-феніл)-піперидин-3-іл]-4-трифторметил-бензамід;
- 55 рац-2-метокси-N-[3-(3-метокси-феніл)-1-метил-піперидин-3-іл]-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід;
рац-N-[3-(3-фтор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іл]-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід;
рац-N-[3-(3-хлор-4-фтор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іл]-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід;

- рац-N-[3-(3,4-дифтор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іл]-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід;
 рац-2-метокси-6-метилсульфаніл-N-(1-метил-3-мета-толіл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензамід;
 5 рац-N-[3-(4-фтор-3-метил-феніл)-1-метил-піперидин-3-іл]-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід;
 рац-N-[3-(3,5-дифтор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іл]-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід;
 10 рац-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-N-(1,5,5-триметил-3-феніл-піперидин-3-іл)-бензамід;
 рац-2-етил-3-метил-N-(1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензамід;
 рац-N-(1-трет-бутил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід;
 рац-2-метокси-N-(4-метил-6-феніл-4-аза-спіро[2,5]окт-6-іл)-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід;
 15 N-((3R,5S) або (3S,5R)-5-гідрокси-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід;
 2-метокси-N-((3R,5S) або (3S,5R)-5-метокси-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід;
 20 2-метокси-N-((3S,5R) або (3R,5S)-5-метокси-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід;
 N-[(R або S)-3-(2-фтор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іл]-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід;
 N-[(R або S)-3-(2,5-дифтор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іл]-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід;
 25 2-етил-N-((R або S)-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензамід;
 2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-N-((S або R)-1,5,5-триметил-3-феніл-піперидин-3-іл)-бензамід;
 N-((3S,6S) або (3R,6R)-1,6-диметил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід;
 30 N-((3R,6R) або (3S,6S)-1,6-диметил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід;
 N-((3R,6S) або (3S,6R)-1,6-диметил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід;
 35 N-((3S,5R) або (3R,5S)-1,5-диметил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід;
 N-((3R,5S) або (3S,5R)-1,5-диметил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-етил-4-трифторметил-бензамід;
 2-етил-N-((3R,5S) або (3S,5R)-5-метокси-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензамід;
 40 2-циклопропіл-N-((3R,5S) або (3S,5R)-5-метокси-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензамід або
 2,6-диметокси-N-(R або (S)-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензамід.
 Бажаними сполуками Формули I є сполуки, у яких R¹ являє собою циклоалкіл або
 45 гетероциклоалкіл і Ar і R представляють собою феніл, наприклад
 рац-N-(1-циклопентил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-метокси-4,6-біс-трифторметил-бензамід,
 рац-N-(1-циклопропилметил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-метокси-4,6-біс-трифторметил-бензамід або
 рац-2-метокси-N-[3-феніл-1-(тетрагідро-піран-4-іл)-піперидин-3-іл]-4,6-біс-трифторметил-бензамід.
 50 Бажаними сполуками Формули I є сполуки, у яких R¹ являє собою нижчий алкіл, Ar являє собою феніл і R являє собою гетероарил, наприклад
 рац-N-(5-фтор-1'-метил-1',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[2,3']біпіридиніл-3'-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід,
 55 рац-2-метокси-6-метилсульфаніл-N-(1-метил-1,4,5,6-тетрагідро-2H-[3,4']біпіридиніл-3-іл)-4-трифторметил-бензамід,
 рац-2-етил-N-(1-метил-1,4,5,6-тетрагідро-2H-[3,4']біпіридиніл-3-іл)-4-трифторметил-бензаміду гідрохлорид,
 рац-2-метокси-6-метилсульфаніл-N-(1-метил-1,4,5,6-тетрагідро-2H-[3,3']біпіридиніл-3-іл)-4-трифторметил-бензамід або
 60

рац-2-етил-N-(1-метил-1,4,5,6-тетрагідро-2H-[3,3']біпіридиніл-3-іл)-4-трифторметил-бензамід.

Бажаними сполуками Формули I є сполуки, у яких R^1 являє собою атом водню і Ar і R представляють собою феніл, наприклад

5 рац-2-циклопропіл-N-(3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензамід.

Бажаними сполуками Формули I є сполуки, у яких R^2 являє собою гідрокси, наприклад

рац-N-(5-гідрокси-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід або

10 N-((3R,5S) або (3S,5R)-5-гідрокси-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід.

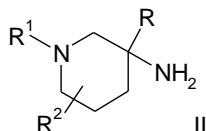
Бажаними сполуками Формули I є сполуки, у яких R^2 являє собою атом галогену, наприклад рац-N-(5-фтор-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід.

15 Бажаними сполуками Формули I є сполуки, у яких R^1 являє собою CD_3 , наприклад наступні сполуки:

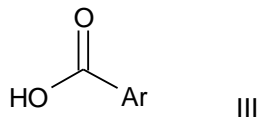
[2H-метил]-2-метокси-N-(R) або (S)-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензаміду гідрохлорид.

20 Сполуки за даним винаходом Формули I і їх фармацевтично прийнятні солі можуть бути отримані за допомогою методик, відомих в даній галузі техніки, наприклад за допомогою методик, описаних нижче, які включають

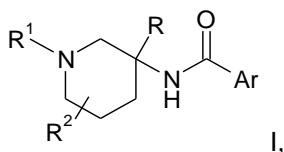
а) взаємодію сполуки Формули



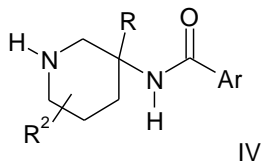
25 зі сполукою Формули



30 За наявності активуючого агента, такого як HATU (орто-(7-азабензотріазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфат) або тіонілхлорид, з одержанням сполуки Формули



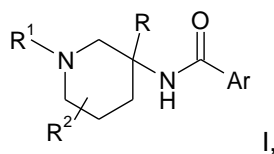
35 де замісники є такими, як визначено вище, або б) взаємодію сполуки Формули



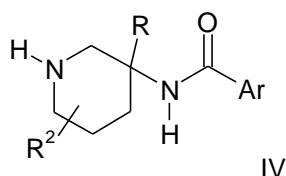
40 зі сполукою Формули

R^1X

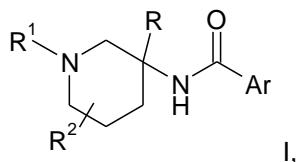
за наявності основи, такої як N-етилдіізопропіламін, з одержанням сполуки Формули



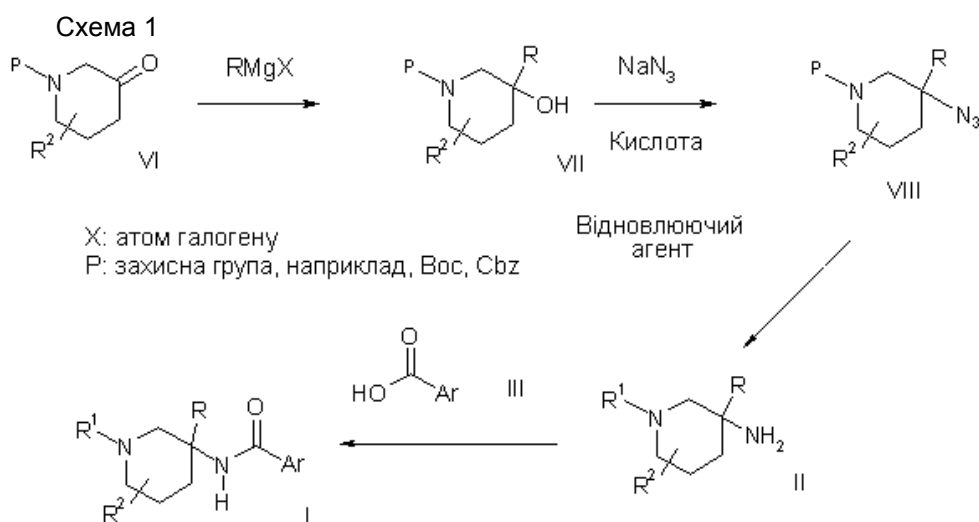
- 5 де X являє собою атом галогену та інші замісники є такими, як визначено вище, або с) взаємодію сполуки Формули



- 10 з карбонільним реагентом Формули $R^4-C(O)-R^5$ за наявності відновлюючого агента, такого як ціаноборгідрид натрію, з одержанням сполуки Формули



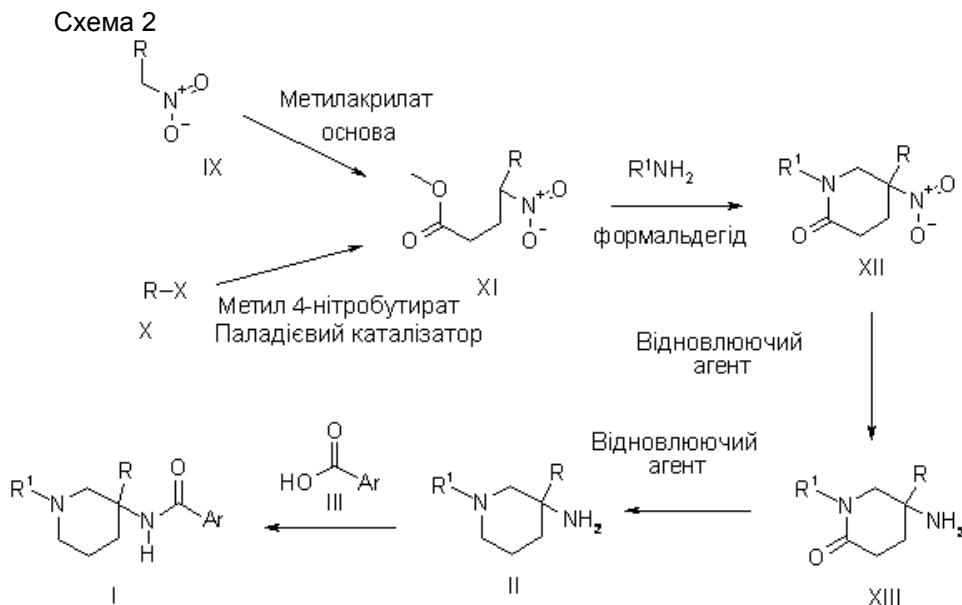
- 15 де замісники є такими, як визначено вище, R^4 і R^5 представляють собою нижчий алкіл або разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклоалкілну або гетероциклоалкілну групу, і при бажанні, перетворення отриманих сполук в фармацевтично прийнятні солі приєднання кислот.
- 20 Сполуки Формули I можуть бути отримані з використанням однієї з методик а), b) або с) у відповідності з приведеними нижче Схемами 1-12. Вихідні речовини або є у продажі, або можуть бути отримані у відповідності до відомих методик.



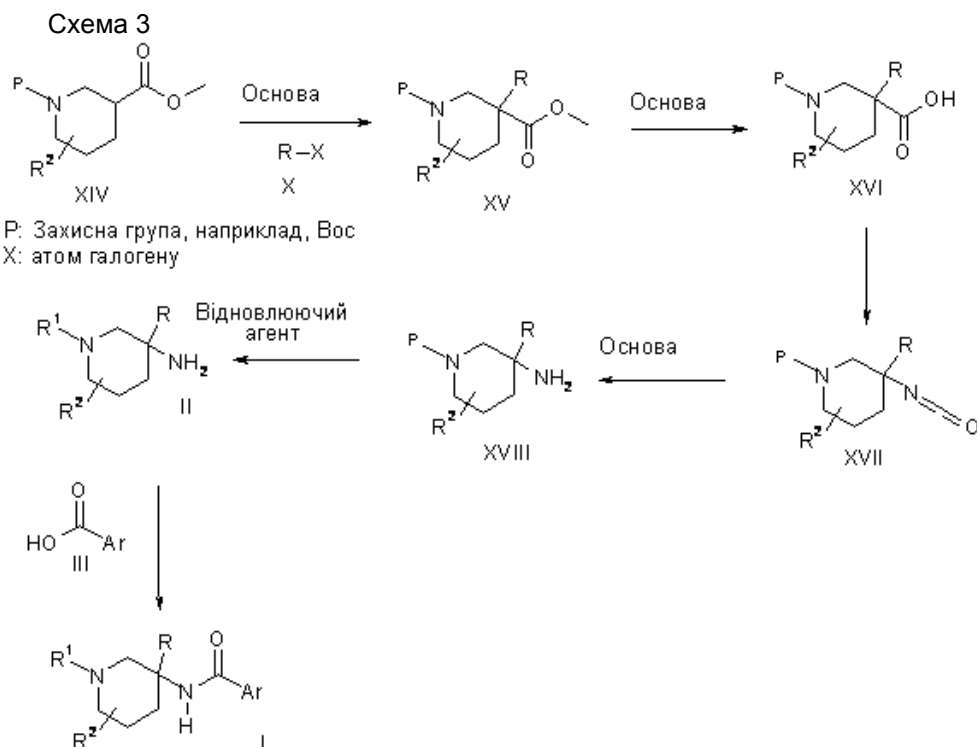
- 25 Сполуки загальної Формули I можуть бути отримані в результаті взаємодії піперидинових похідних Формули II з кислотою Формули III за наявності активуючого агента, такого як HATU (орто-(7-азабензотрізол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфат) або тіонілхлорид.
- 30 Піперидинові похідні Формули II можуть бути отримані в результаті взаємодії піперидинового

похідного VI з металоорганічним реагентом, таким як реагент Грін'яра, наступної обробки отриманого спирту VII азидом натрію за наявності кислоти, такої як ТФУ, і перетворення отриманого азидного похідного VIII в сполуку II за наявності відновлюючого агента, такого як алюмогідрид літію.

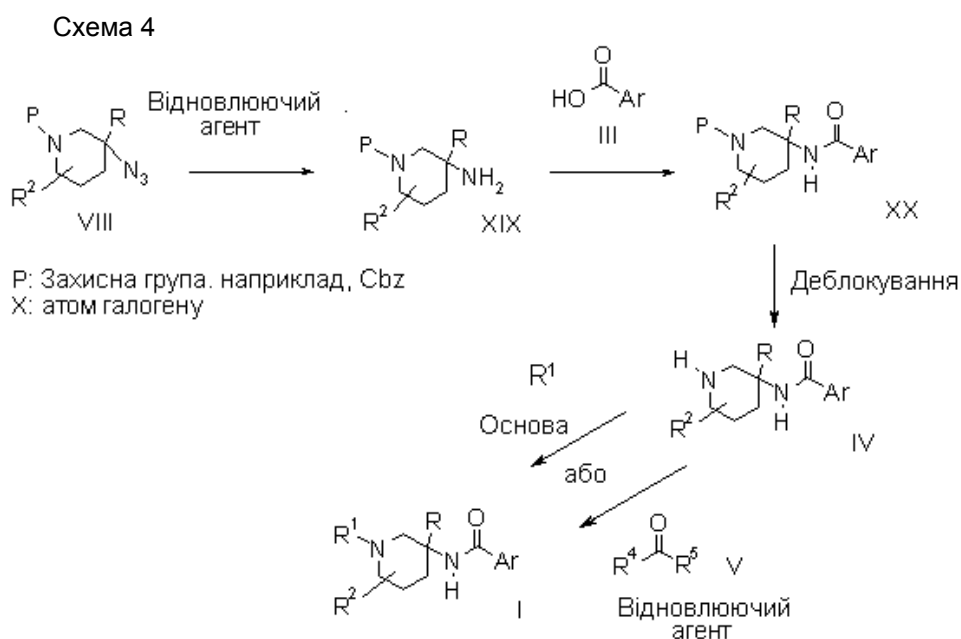
5



Альтернативно піперидинові похідні Формули II, де R² являє собою атом водню, можуть бути отримані із нітро-піперидонових похідних XII в результаті відновлення нітро-групи відновлюючим агентом, наприклад нікелем Ренея в атмосфері водню або цинком за наявності кислоти, такої як соляна кислота, і наступного відновлення отриманих аміно-піперидонових похідних XIII до сполуки II, яке може бути виконано за наявності відновлюючого агента, такого як алюмогідрид літію. Нітро-піперидонові похідні XII можуть бути отримані із нітро-похідних XI з використанням внутрішньомолекулярної реакції Манніха, виконуваної за наявності аміну R¹NH₂ і альдегіду, такого як формальдегід. Сполуки XI можуть бути отримані шляхом приєднання нітро-метил-арильних похідних IX до метилакрилату за наявності основи, такої як Amberlyst A21 або Тритон В, з використанням реакції Міхаеля або в результаті взаємодії арилгалогенідних похідних X з метил 4-нітробутиратом за наявності паладієвого каталізатора, такого як Pd₂dba₃, ліганду, такого як 2-(ди-трет-бутилфосфіно)-2'-метилбифеніл, і основи, такої як карбонат цезію, у відповідності з методикою, описаною Buchwald et al. в J. Org. Chem. 2002, 106.



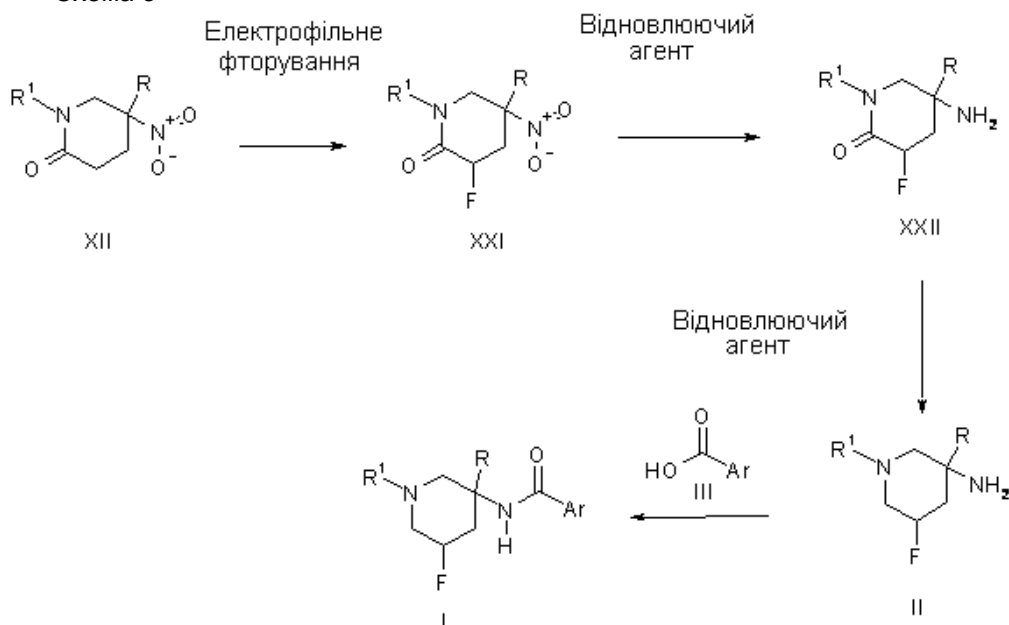
- 5 Альтернативно піперидинові похідні Формули II, де R являє собою алکیلну групу, можуть бути одержані з кислоти XVI з використанням перегрупування Курціуса за наявності такого реагенту, як DPPA (дифенілфосфоразидат), і наступного гідролізу отриманого ізоціанату XVII за наявності основи, такої як гідроксид натрію, до захищеного піперидину XVIII, який відновлюють до сполуки II за наявності відновлюючого агента, такого як алюмогідрид літію. Кислота XVI може
- 10 бути одержана з ефіру XIV в результаті обробки основою, такою як діізопропіламід літію, і алкілюючим агентом R-X і наступного омилення отриманої проміжної сполуки, ефіру XV, до сполуки XVI за наявності основи, такої як гідроксид літію.



Замісники є такими, як описано вище, R^4 і R^5 представляють собою нижчий алкіл або разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклоалکیلну або гетероциклоалکیلну групу.

Альтернативно сполуки загальної Формули I можуть бути одержані в результаті взаємодії піперидинового похідного IV або з алкілюючим агентом R^4X за наявності основи, такої як N-етилдіізопропіламін, або з карбонільним реагентом V за наявності відновлюючого агента, такого як ціаноборгідрид натрію. Піперидинове похідне IV може бути отримане в результаті відновлення азиду VIII таким реагентом, як боргідрид натрію, з одержанням амінного похідного XIX, яке потім може бути піддане взаємодії з кислотою III за наявності активуючого агента, такого як HATU або тіонілхлорид, і наступного перетворення отриманого амідного похідного XX в сполуку IV шляхом видалення N-захисної групи.

Схема 5

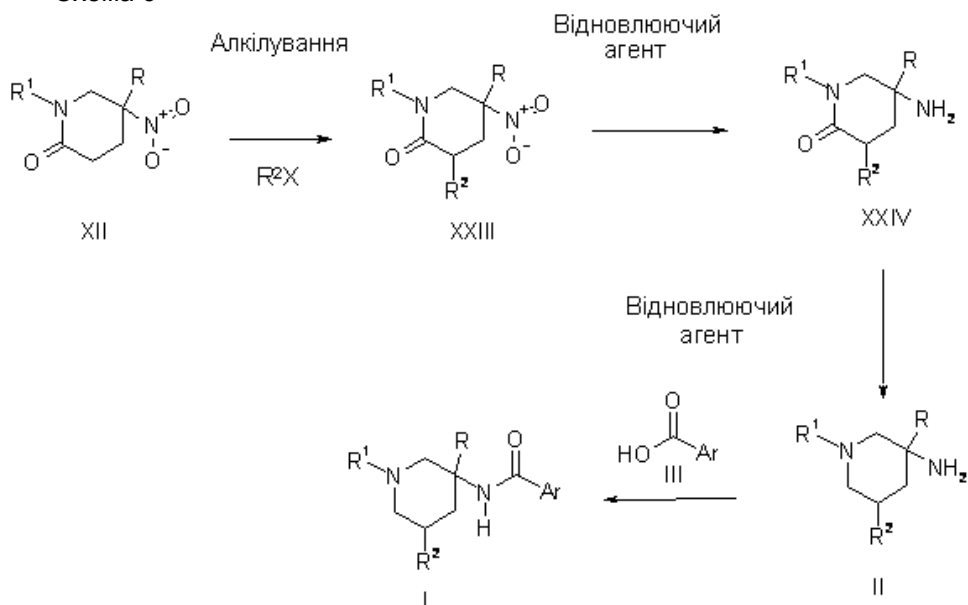


15

Альтернативно піперидинові похідні Формули II, де R^2 являє собою атом фтору, можуть бути одержані із фторованого нітро-піперидону XXI шляхом двох послідовних відновлень, спочатку з використанням такого агента, як нікель Ренея, і потім з використанням такого агента, як алюмогідрид літію. Сполука XXI може бути отримана в результаті взаємодії нітро-піперидину XII з основою, такою як діізопропіламін літію, і наступної обробки електрофільним фторуючим агентом, таким як N-фторбензолсульфонімід.

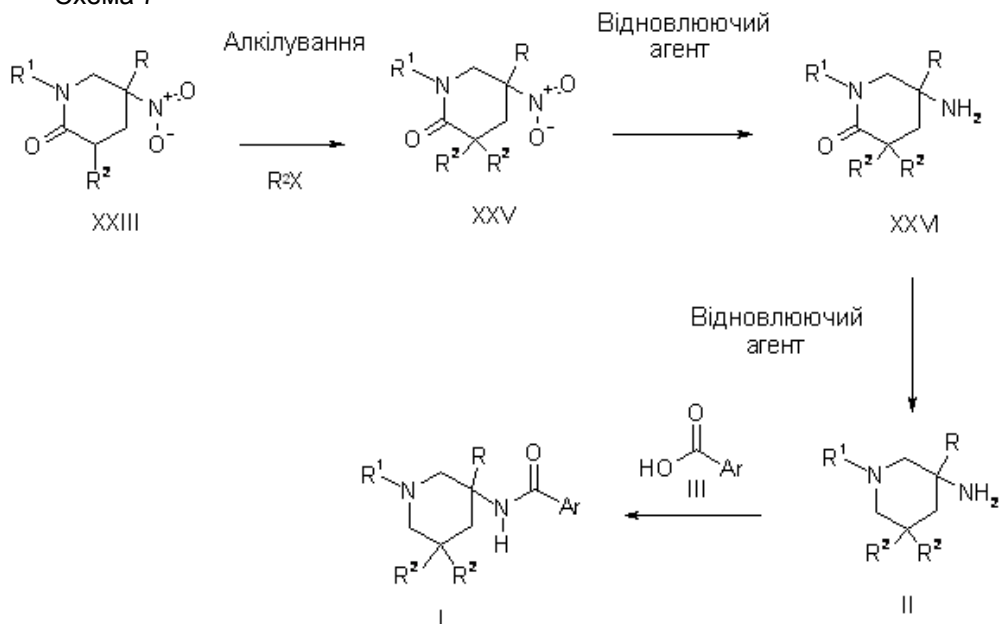
20

Схема 6



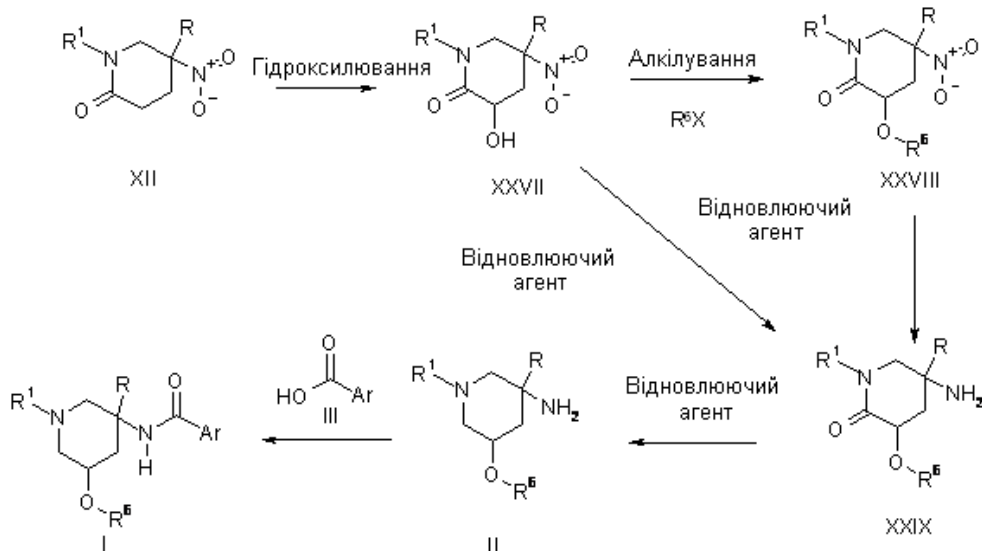
- 5 Альтернативно піперидинові похідні Формули II, де R^2 являє собою алкіл, можуть бути одержані з алкілірованого нітро-піперидону XXIII шляхом двох послідовних відновлень, спочатку з використанням такого агента, як нікель Ренея, і потім з використанням такого агента, як алюмогідрид літію. Сполука XXIII може бути отримана в результаті взаємодії нітро-піперидину XII з основою, такою як діізопропіламін літію, і наступної обробки електрофільним алкілюючим агентом, таким як R^2X , де X являє собою атом галогену.
- 10

Схема 7



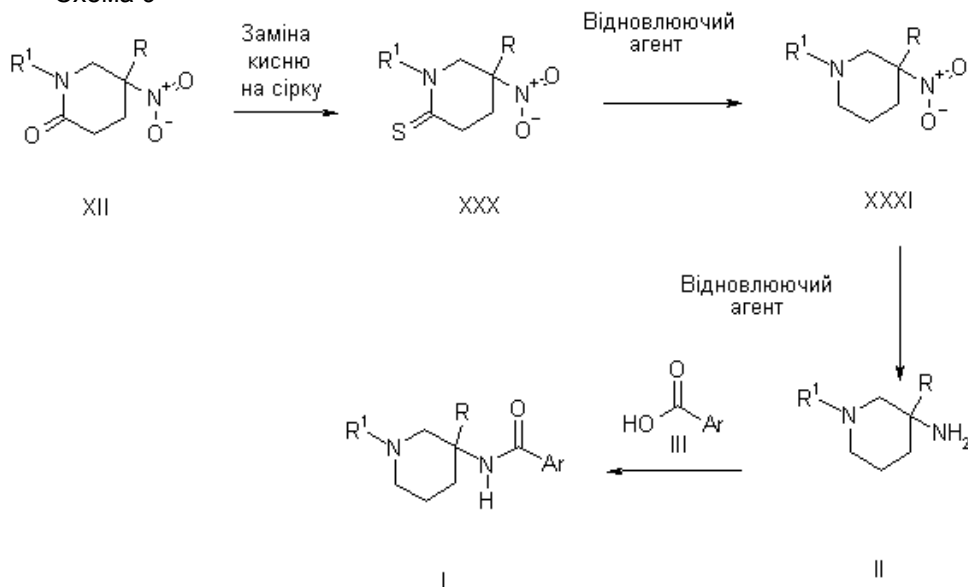
- 15 Альтернативно піперидинові похідні Формули II, які містить дві гемінальних алкільних групи R^2 , можуть бути одержані із біс-алкілованого нітро-піперидону XXV шляхом двох послідовних відновлень, спочатку з використанням такого агента, як нікель Ренея, і потім з використанням такого агента, як алюмогідрид літію. Сполука XXV може бути отримана в результаті взаємодії моно-алкілованого нітро-піперидину XXIII з основою, такою як діізопропіламін літію, за наявності TMEDA (тетраметилетилендіаміну) і наступної обробки електрофільним алкілюючим агентом, таким як R^2X , де X являє собою атом галогену.
- 20

Схема 8



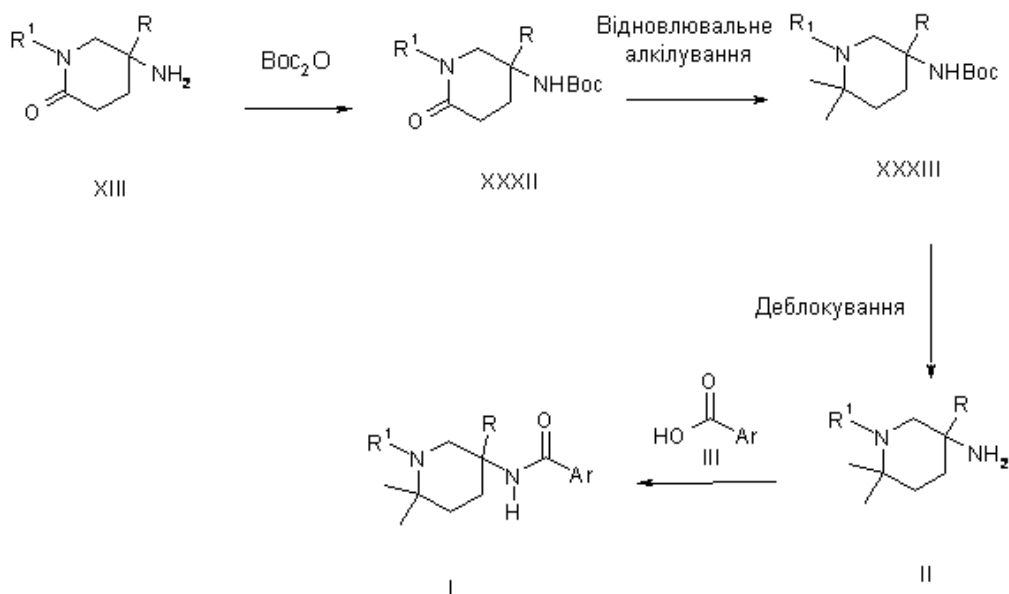
- Альтернативно піперидинові похідні Формули II, де R^2 являє собою гідроксил ($R^6 = H$) або алкокси-групу ($R^6 = \text{Алкіл}$), можуть бути одержані з гідрокси нітро-піперидону XXVII або алкокси нітро-піперидону XXVIII шляхом двох послідовних відновлень, спочатку з використанням такого агента, як нікель Ренея, і потім з використанням такого агента, як алюмогідрид літію. Сполука XXVIII може бути отримана із сполуки XXVII в результаті взаємодії з основою, такою як гідрид натрію, і електрофільним алкілюючим агентом, таким як R^6X , де X являє собою атом галогену.
- Сполука XXVII може бути отримана в результаті взаємодії нітро-піперидину XII з основою, такою як дізопропіламін літію, і наступної обробки електрофільним гідроксиліруючим агентом, таким як (оксидиперокси(піридин) (1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідон)молібден(IV)) або біс(триметилсиліл)пероксид.

Схема 9



- Альтернативно піперидинові похідні Формули II, де R являє собою гетероарильну групу, таку як піридин, можуть бути одержані із нітро-піперидинтіону XXX шляхом двох послідовних відновлень, спочатку з використанням такого агента, як боргідрид натрію, і потім з використанням такого агента, як нікель Ренея. Сполука XXX може бути отримана із нітро-піперидиону XII в результаті взаємодії з реагентом Лавессона.

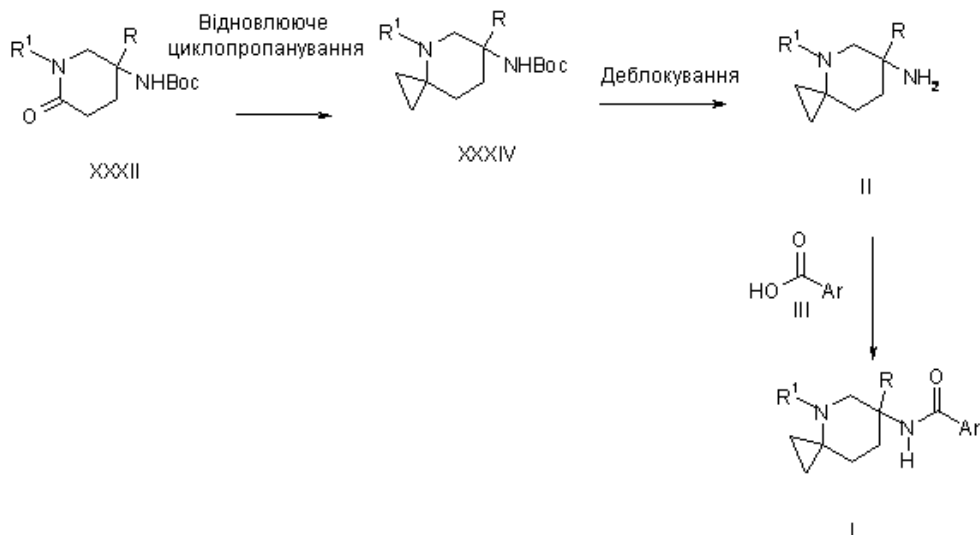
Схема 10



5 Альтернативно піперидинові похідні Формули II, які містить дві гемінальні метильні групи, можуть бути одержані із Вос-захищеного аміно-піперидинону XXXII в результаті взаємодії з бромідом метилмагнію і хлоридом цирконію (IV) і наступного видалення Вос-групи в кислих умовах. Сполука XXXII може бути отримана в результаті взаємодії аміно-піперидинону XIII з ди-трет-бутил дикарбонатом.

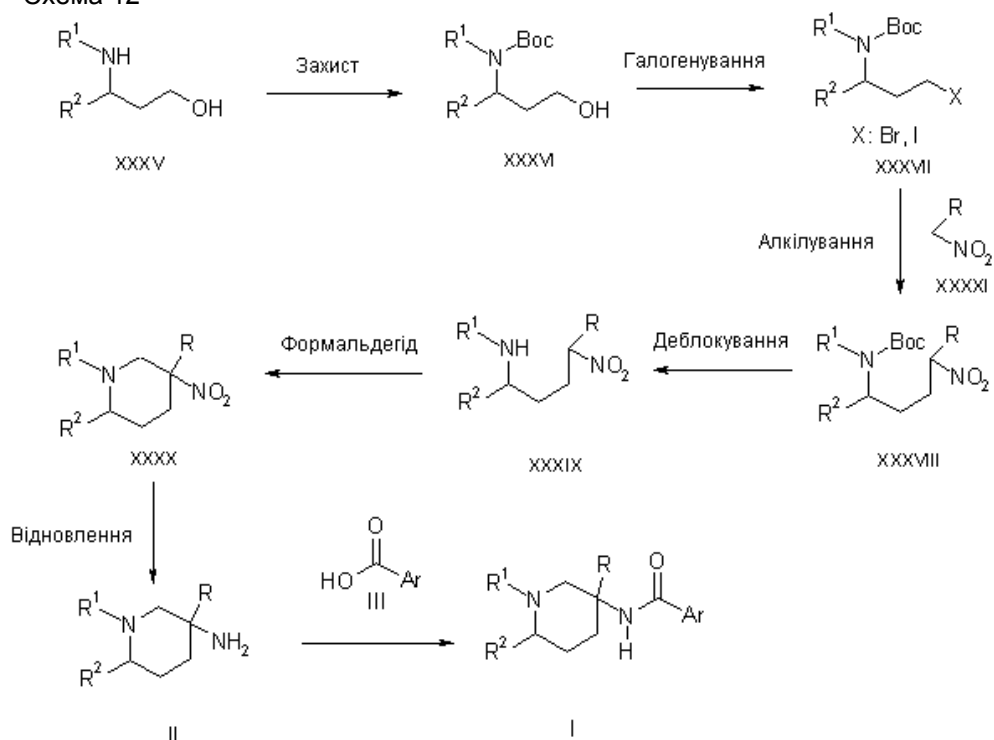
10

Схема 11



15 Альтернативно піперидинові похідні Формули II, які містять циклопропіл, можуть бути одержані із Вос-захищеного аміно-піперидинону XXXII в результаті взаємодії з бромідом етилмагнію та ізопропоксидом титану і наступного видалення Вос-групи в кислих умовах.

Схема 12



- 5 Альтернативно піперидинові похідні Формули II, де R^2 являє собою алкільну групу, можуть бути одержані із нітро-похідного **XXXIX** з використанням внутрішньомолекулярної реакції Манніха, виконуваний за наявності альдегіду, такого як формальдегід, і наступної обробки отриманого нітро-піперидину **XXXX** відновлюючим агентом, таким як нікель Ренея. Сполука **XXXIX** може бути отримана шляхом деблокування Boc -захищеного нітро-похідного **XXXVIII**, яке може бути отримане в результаті взаємодії нітро-похідного **XXXI** з галогенованою сполукою **XXXVII** за наявності основи, такої як *n*-бутиллітій. Сполука **XXXVII** може бути отримана в результаті введення захисної групи в аміноспирт **XXXV** і наступного галогенування.

Рацемічні суміші хіральних сполук **I** можуть бути розділені з використанням хіральної РХВД.

- 15 Солі приєднання кислот основних сполук Формули **I** можуть бути перетворені в відповідні вільні основи шляхом обробки щонайменше стехіометричним еквівалентом підходящої основи, такої як гідроксид натрію або калію, карбонат калі., бікарбонат натрію, аміак і тому подібне.

Експериментальна частина

Абревіатури

НАТУ О-(7-азабензотріазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфат

- 20 ДМФА Диметилформамід

ДМСО Диметилсульфоксид

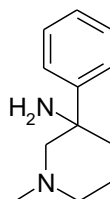
ТГФ Тетрагідрофуран

TMEDA Тетраметилетилендіамін

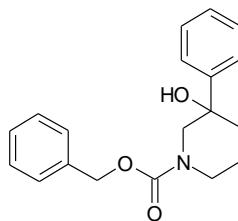
Одержання проміжних сполук

- 25 Приклад А.1

Одержання рац-1-Метил-3-феніл-піперидин-3-іламіну

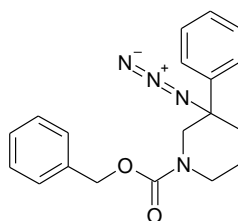


- 30 а) Стадія 1: рац-3-Гідрокси-3-феніл-піперидин-1-карбонової кислоти бензиловий ефір



До розчину 9 мл (9 ммоль) броміду фенілмагнію (1 М розчин в ТГФ) в ТГФ (13 мл) додавали протягом 15 хв розчин 1,5 г (6,00 ммоль) 3-оксо-піперидин-1-карбонової кислоти бензильного ефіру (є у продажі) в ТГФ (5 мл) при кімнатній температурі. Дану суміш перемішували протягом 30 хв і потім гасили 20% розчином хлориду амонію (4 мл), використовуючи охолодження в крижаній бані. Органічний шар декантували, і залишок один раз екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під вакуумом. Отриману неочищену олію очищали на силікагелі (елюент: гептан/етилацетат 0-50%) з виходом вказаної в заголовку сполуки (0,55 г, 30%) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр (m/z): 312,0 (M+H⁺).

б) Стадія 2: рац-3-Азидо-3-феніл-піперидин-1-карбонової кислоти бензильний ефір



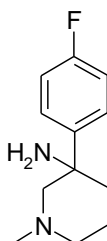
1,0 г (3,212 ммоль) 3-гідрокси-3-феніл-піперидин-1-карбонової кислоти бензильного ефіру розчиняли в холодній суміші (10°C) трифтороцтової кислоти (12,3 мл) і води (2,0 мл). Даний розчин охолоджували до 0°C? і додавали порціями азид натрію (1,46 г, 22,48 ммоль). Температура піднімалася до 10°C. Крижану баню видаляли, і суміш перемішували протягом 3 г при кімнатній температурі. Потім суміш охолоджували в крижаній бані і підлужували, додаючи по краплям 25% розчин гідроксиду амонію (13,0 мл), підтримуючи температуру нижче 20°C. Суміш розбавляли водою (45 мл) і 3 рази екстрагували дихлорметаном. Об'єднані екстракти один раз промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під вакуумом з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої олії, яку використовували на наступній стадії без додаткової очистки.

с) Стадія 3: рац-1-Метил-3-феніл-піперидин-3-іламін

До суспензії 126 мг (3,15 ммоль) LiAlH₄ в ТГФ (2,7 мл) при температурі нижче 10°C додавали по краплям розчин 530 мг (1,576 ммоль) рац-3-азидо-3-феніл-піперидин-1-карбонової кислоти бензильного ефіру в ТГФ (5,3 мл). Крижану баню видаляли. Температура піднімалася до 35°C. Потім суміш нагрівали протягом 1 г при 65°C в масляній бані. Потім суміш охолоджували до 0°C. Додавали по краплям воду (125 мкл), 5 н. NaOH (125 мкл) і знову воду (0,375 мл), підтримуючи температуру нижче 10°C. Суміш розбавляли етилацетатом. Додавали сульфат натрію. Дану суміш фільтрували, і фільтрат концентрували під вакуумом. Отриману неочищену олію очищали на силікагелі (елюент: гептан/етилацетат 0-100%) з виходом вказаної в заголовку сполуки (0,14 г, 47%) у вигляді жовтої олії. Мас-спектр (m/z): 191,5 (M+H⁺).

Приклад А.2

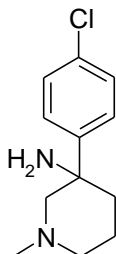
Одержання рац-3-(4-Фтор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іламіну



Вказану в заголовку сполуку одержували з 3-оксо-піперидин-1-карбонової кислоти бензилового ефіру (є у продажі) і броміду 4-фтор-фенілмагнію з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі А.1 (стадії 1-3). Мас-спектр (m/z): 209,2 (M+H⁺).

Приклад А.3

Одержання рац-3-(4-Хлор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іламіну



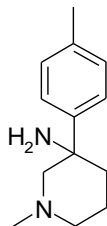
10

Вказану в заголовку сполуку одержували з 3-оксо-піперидин-1-карбонової кислоти бензилового ефіру (є в продажі) і броміду 4-хлор-фенілмагнію з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі А.1 (стадії 1-3). Мас-спектр (m/z): 225,3 (M+H⁺).

15

Приклад А.4

Одержання рац-1-Метил-3-пара-толіл-піперидин-3-іламіну



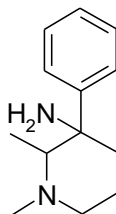
20

Вказану в заголовку сполуку одержували з 3-оксо-піперидин-1-карбонової кислоти бензилового ефіру (є в продажі) і броміду 4-метил-фенілмагнію з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі А.1 (стадії 1-3). Мас-спектр (m/z): 205,3 (M+H⁺).

Приклад А.5

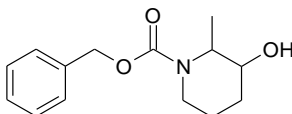
25

Одержання рац-1,2-Диметил-3-феніл-піперидин-3-іламіну



а) Стадія 1: 3-Гідрокси-2-метил-піперидин-1-карбонової кислоти бензиловий ефір

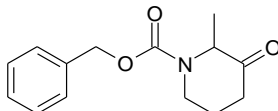
30



До розчину 1,4 г (9,232 ммоль) 2-метил-піперидин-3-ола (CAS: 4766-56-7) в 9,8 мл дихлорметану в атмосфері аргону при кімнатній температурі додавали 2,57 мл (18,46 ммоль)

триетиламіну. Дану суміш перемішували протягом 15 хв і потім охолоджували до 0°C. Додавали по краплям 1,37 мл (9,232 ммоль) хлормурашиної кислоти бензиловий ефір. Дану реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури, і перемішування продовжували протягом ночі. Потім суміш три рази екстрагували водою, і об'єднані екстракти сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений продукт очищали шляхом колоночної флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: гептан/етилацетат 0-30) з виходом вказаної в заголовку сполуки (800 мг, 34,8%) у вигляді безбарвної олії. Мас-спектр (m/z): 272,4 (M+Na⁺).

b) Стадія 2: рац-2-Метил-3-оксо-піперидин-1-карбонової кислоти бензиловий ефір



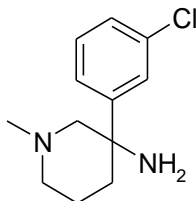
До розчину, що перемішується 309,5 мкл (3,530 ммоль) оксалілхлориду в 3 мл дихлорметану при температурі від -50°C до -60°C додавали розчин 873 мкл ДМСО в 2 мл дихлорметану. Дану реакційну суміш перемішували протягом 10 хв, потім протягом 10 хв додавали розчин 800 мг (3,209 ммоль) 3-гідрокси-2-метил-піперидин-1-карбонової кислоти бензилового ефіру в 3 мл дихлорметану. Перемішування продовжували додатково протягом 30 хв. Потім до суміші додавали 2,24 мл (16,05 ммоль) триетиламіну. Дану реакційну суміш перемішували протягом 15 хв, потім залишали нагріватися до кімнатної температури, суспендували у воді, шари розділяли, і водний шар екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари двічі промивали водою, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений продукт очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: гептан/етилацетат 0-40) з виходом вказаної в заголовку сполуки (600 мг, 76%) у вигляді світло-жовтої олії. Мас-спектр (m/z): 270,2 (M+Na⁺).

c) Стадія 3: рац-1,2-Диметил-3-феніл-піперидин-3-іламін

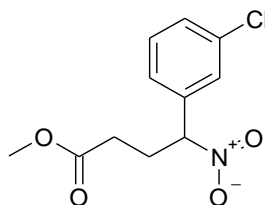
Вказану в заголовку сполуку одержували з рац-2-метил-3-оксо-піперидин-1-карбонової кислоти бензилового ефіру і броміду фенілмагнію з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі А.1 (стадії 1-3). Мас-спектр (m/z): 205,2 (M+H⁺).

Приклад А.6

Одержання рац-3-(3-Хлор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іламіну

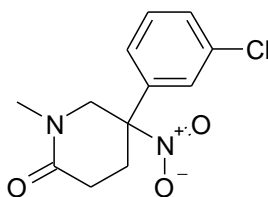


a) Стадія 1: рац-4-(3-Хлор-феніл)-4-нітро-масляної кислоти метиловий ефір

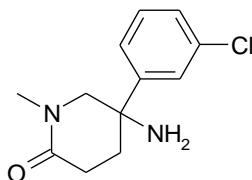


До розчину 1 г (5,828 ммоль) 1-хлор-3-нітрометил-бензолу (CAS: 38362-91-3) при 0°C в 2 мл діоксану додавали 0,512 г (5,828 ммоль) метилакрилата і потім 3,3 г Amberlyst A-21. Дану реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, фільтрували, і фільтрат сушили над сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Отриманий неочищений продукт очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: гептан/етилацетат 0-10%) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (980 мг, 65%) у вигляді безбарвної олії.

b) Стадія 2: рац-5-(3-Хлор-феніл)-1-метил-5-нітро-піперидин-2-он



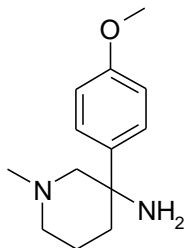
- До розчину, який перемішується при кімнатній температурі 164 мкл (1,940 ммоль) метиламіну (41% розчин у воді) в 1 мл діоксану додавали по краплям 141 мкл (1,940 ммоль) формальдегіду (37% розчин у воді) (екзотермічна реакція). Дану суміш перемішували протягом 5 хв, і потім додавали за один прийом розчин 0,5 г (1,940 ммоль) рац-4-(3-хлор-феніл)-4-нітро-масляної кислоти метилового ефіру в 1,5 мл діоксану. Дану суміш перемішували протягом 6 г при 65°C. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали етилацетат і насичений розчин NaCl. Водну фазу екстрагували 2 рази етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали насиченим розчином NaCl, сушили над сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Одержаний неочищений продукт очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: гептан/етилацетат 0-100%) з виходом вказаної в заголовку сполуки (395 мг, 76%) у вигляді безбарвної олії. Мас-спектр (m/z): 269,2 (MH⁺).
- с) Стадія 3: рац-5-Аміно-5-(3-хлор-феніл)-1-метил-піперидин-2-он



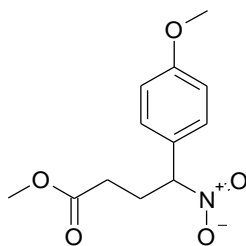
- До розчину 115 мг (0,428 ммоль) 5-(3-хлор-феніл)-1-метил-5-нітро-піперидин-2-она в 0,5 мл діоксану додавали 2 мл 3 н. HCl і 280 мг (4,28 ммоль) цинкового пилу. Дану суміш перемішували протягом 30 хв при кімнатній температурі. Потім суміш фільтрували, і одержаний фільтрат підлужували 5 н. розчином NaOH. Додавали етилацетат. Суміш фільтрували через подушку дикаліту. Органічний шар відокремлювали, і водний шар двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під вакуумом з одержанням вказаної в заголовку сполуки (88 мг, 86%) у вигляді світло-жовтої олії. Мас-спектр (m/z): 239,0 (MH⁺).
- д) Стадія 4: рац-3-(3-Хлор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іламін
- До суспензії 20 мг (0,494 ммоль) LiAlH₄ в 0,5 мл ТГФ додавали по краплям розчин 59 мг (0,247 ммоль) рац-5-аміно-5-(3-хлор-феніл)-1-метил-піперидин-2-она в 0,6 мл ТГФ при кімнатній температурі. Дану суміш піддавали дефлегмації протягом 30 хв. Потім суміш охолоджували в крижаній бані і обережно гасили шляхом додавання 20 мкл води, 20 мкл 5 н. NaOH і потім 60 мкл води. Додавали етилацетат. Суміш фільтрували, і фільтрат концентрували під вакуумом з одержанням вказаної в заголовку сполуки (48 мг, 86%) у вигляді безбарвної олії. Мас-спектр (m/z): 225,2 (MH⁺).

Приклад А.7

Одержання рац-3-(4-Метокси-феніл)-1-метил-піперидин-3-іламіну



- а) Стадія 1: рац-4-(4-Метокси-феніл)-4-нітро-масляної кислоти метиловий ефір



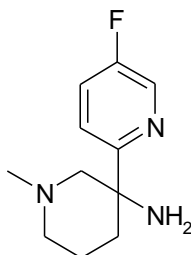
У відповідності з методикою, описаною Buchwald et al. (J. Org. Chem. 2002, 106), в реакційну колбу додавали послідовно 187 мг (0,198 ммоль) Pd_2dba_3 , 247 мг (0,791 ммоль) 2-(ди-трет-бутилфосфіно)-2'-метилбіфеніла і 1,555 г (4,747 ммоль) карбонату цезію. Дану суміш поміщали в атмосферу аргону, і додавали послідовно 740 мг (3,956 ммоль) 4-броманізолу, 15 мл ДМЕ (диметилетану) і потім 600 мг (3,956 ммоль) метил 4-нітробутирату. Дану суміш інтенсивно перемішували протягом 1 хв при кімнатній температурі, потім колбу поміщали в попередньо нагріту до 50°C масляну баню і перемішували при цій же температурі протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, і додавали насичений розчин NH_4Cl і етилацетат. Водну фазу екстрагували 3 рази етилацетатом, і об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином і концентрували під вакуумом. Одержаний неочищений продукт очищали шляхом колонкової флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: гептан/етилацетат 0-20%) з виходом вказаної в заголовку сполуки (897 мг, 90%) у вигляді помаранчевої олії.

б) Стадія 2: рац-3-(4-Метокси-феніл)-1-метил-піперидин-3-іламін

Вказану в заголовку сполуку одержували з рац-4-(4-метокси-феніл)-4-нітро-масляної кислоти метилового ефіру з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі А.6 (стадії: 2-4). Мас-спектр (m/z): 221,2 (MH^+).

Приклад А.8

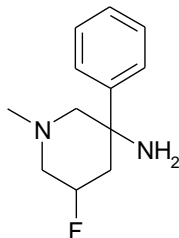
Одержання рац-5-Фтор-1'-метил-1',4',5',6'-тетрагідро-2Н-[2,3']бупуридинул-3'-іламіну



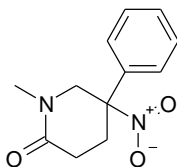
Вказану в заголовку сполуку одержували з метил 4-нітробутирату і 2-бром-5-фторпіридину з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі А.7 (стадії: 1-2). Мас-спектр (m/z): 210,2 (MH^+).

Приклад А.9

Одержання рац-5-Фтор-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іламіну

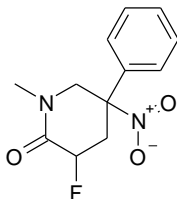


а) Стадія 1: рац-1-Метил-5-нітро-5-феніл-піперидин-2-он



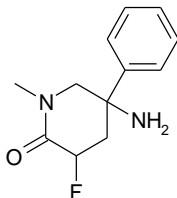
Вказану в заголовку сполуку одержували з нітрометил-бензолу (CAS: 622-42-4) з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі А.6 (стадії 1-2).
5 Мас-спектр (m/z): 235,2 (M⁺).

б) Стадія 2: рац-3-Фтор-1-метил-5-нітро-5-феніл-піперидин-2-он



10 До розчину 78,4 мкл (0,555 ммоль) діізопропіламіну в 2 мл ТГФ додавали 347 мкл (0,555 ммоль) 1,6 М розчину n-BuLi в гексані при температурі -5°C. Даний розчин перемішували протягом 15 хв при 0°C і потім охолоджували до -70°C. Додавали по краплям розчин 100 мг (0,427 ммоль) рац-1-метил-5-нітро-5-феніл-піперидин-2-она в 1 мл ТГФ. Одержаний коричневий розчин перемішували при -70°C протягом 45 хв. Додавали по краплям розчин 180 мг (0,555
15 ммоль) N-фторбензолсульфоніміду в 1 мл ТГФ. Дану суміш перемішували протягом 1,5 г при -70°C, гасили шляхом додавання 2 мл 20% розчину NH₄Cl і залишали нагріватися до кімнатної температури. Додавали воду і етилацетат. Водний шар двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під вакуумом. Отриману неочищену олію очищали на силікагелі (елюент: гептан/етилацетат 0-
20 100%) з виходом вказаної в заголовку сполуки (58 мг, 54%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. Мас-спектр (m/z): 253,2 (M+H).

с) Стадія 3: рац-5-Аміно-3-фтор-1-метил-5-феніл-піперидин-2-он



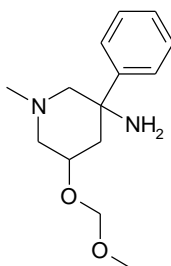
25 До розчину 55 мг (0,218 ммоль) рац-3-фтор-1-метил-5-нітро-5-феніл-піперидин-2-она в 1,5 мл ТГФ при 0°C додавали 100 мкл нікеля Ренея (50% у воді). Дану суміш перемішували в атмосфері водню протягом 2 г при 0°C. Потім суміш фільтрували, і катализатор промивали, використовуючи ТГФ. Фільтрат концентрували під вакуумом з одержанням вказаної в заголовку
30 сполуки (48 мг, 99%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. Мас-спектр (m/z): 223,3 (M+H).

d) Стадія 4: рац-5-Фтор-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іламін

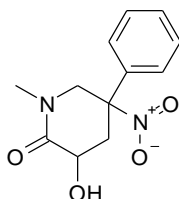
Вказану в заголовку сполуку одержували з рац-5-аміно-3-фтор-1-метил-5-феніл-піперидин-2-она з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі А.6 (стадія 4). Мас-спектр (m/z): 192,3 (M-NH₂).

35 Приклад А.10

Одержання рац-5-Метоксиметокси-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іламіну



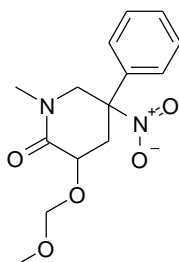
а) Стадія 1: рац-3-Гідрокси-1-метил-5-нітро-5-феніл-піперидин-2-он



5

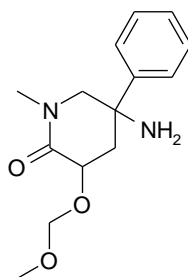
До розчину 118 мкл (0,833 ммоль) діізопропіламіну в 3 мл ТГФ додавали 520 мкл (0,833 ммоль) 1,6 М розчину n-BuLi в гексані при температурі -5°C. Даний розчин перемішували протягом 15 хв при 0°C і потім охолоджували до -70°C. Додавали по краплям розчин 150 мг (0,641 ммоль) рац-1-метил-5-нітро-5-феніл-піперидин-2-она (Приклад А.9, стадія 1) в 1,5 мл ТГФ. Одержаний коричневий розчин перемішували протягом 45 хв при -70°C. При -70°C додавали порціями 517 мг (1,282 ммоль) (оксодиперокси(піридин)(1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідон)молібдену (IV)). Дану суміш перемішували протягом 1 г при -70°C і потім залишали нагріватися до 0°C. Суміш витримували протягом 1 г при 0°C і потім гасили шляхом додавання 2,5 мл насиченого розчину сульфата натрію. Додавали воду і етилацетат. Водний шар один раз екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під вакуумом. Отриману неочищену олію очищали на силікагелі (елюент: гептан/етилацетат 0-100%) з виходом вказаної в заголовку сполуки (82 мг, 51%) у вигляді світло-коричневої олії. Мас-спектр (m/z): 251,1 (MH⁺).

б) Стадія 2: рац-3-Метоксиметокси-1-метил-5-нітро-5-феніл-піперидин-2-он



До розчину 50 мг (0,2 ммоль) рац-3-гідрокси-1-метил-5-нітро-5-феніл-піперидин-2-она і 52 мкл (0,3 ммоль) N-етил діізопропіламіну в 1,2-диметоксиетані додавали 23 мкл (0,3 ммоль) хлорметилметилового ефіру при кімнатній температурі. Через 1 г розчин нагрівали в масляній бані при 60°C протягом 20 г. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури. Додавали 52 мкл (0,3 ммоль) N-етил діізопропіламіну і 23 мкл (0,3 ммоль) хлорметилметилового ефіру. Дану суміш нагрівали в масляній бані при 60°C протягом 4 г. Розчинник видаляли під вакуумом. Залишок переносили в етилацетат. Дану суміш один раз промивали водою. Водний шар один раз екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під вакуумом. Отриману неочищену олію очищали на силікагелі (елюент: гептан/етилацетат 0-100%) з виходом вказаної в заголовку сполуки (30 мг, 51%) у вигляді жовтої олії. Мас-спектр (m/z): 295,2 (MH⁺).

с) Стадія 3: рац-5-Аміно-3-метоксиметокси-1-метил-5-феніл-піперидин-2-он



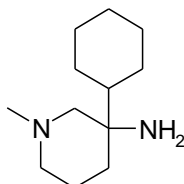
Вказану в заголовку сполуку одержували з рац-3-метоксиметокси-1-метил-5-нітро-5-феніл-піперидин-2-она з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі А.9 (стадія 3). Мас-спектр (m/z): 265,1 (MH^+).

d) Стадія 4: рац-5-Метоксиметокси-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іламін

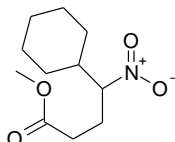
Вказану в заголовку сполуку одержували з рац-5-аміно-3-метоксиметокси-1-метил-5-феніл-піперидин-2-она з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі А.6 (стадія 4). Мас-спектр (m/z): 251,2 (MH^+).

Приклад А.11

Одержання рац-3-Циклогексил-1-метил-піперидин-3-іламіну

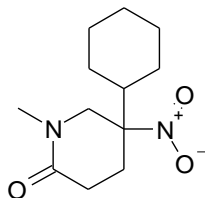


a) Стадія 1: рац-4-Циклогексил-4-нітро-масляної кислоти метиловий ефір



До розчину 3,18 г (22,2 ммоль) нітрометил-циклогексану (CAS: 2625-30-1) в 1 мл трет-бутанола і 0,12 мл 35% гідроксиду бензилтриметиламонію в метанолі, нагрітому до 40°C, додавали 1,99 мл (22,2 ммоль) метилакрилата. Отриману жовту суміш перемішували протягом 2 г при 40°C, потім розбавляли водою і екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і упарювали. Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді жовтуватої олії: Мас-спектр (EI): 198 ($M^{++}-MeO$), 183 ($M^{++}-NO_2$), 151 ($M-(MeO+NO_2+H)^{++}$) (100%).

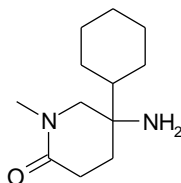
b) Стадія 2: рац-5-Циклогексил-1-метил-5-нітро-піперидин-2-он



До 4,25 г (18,5 ммоль) рац-4-циклогексил-4-нітро-масляної кислоти метилового ефіру додавали 4,56 мл (32,5 ммоль) 1,3,5-триметилгексагідро-1,3,5-тріазину, і дану суміш нагрівали до 100°C протягом 4 г. Потім реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища і адсорбували на силікагелі, який наносили на колонку силікагеля. В результаті очистки шляхом флеш-хроматографії з використанням градієнта 10-75% етилацетата в гептані

одержували 2,55 г вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної олії. Мас-спектр (m/z): 240 (MH⁺).

с) Стадія 3: рац-5-Аміно-5-циклогексил-1-метил-піперидин-2-он



5

До розчину 500 мг (2,08 ммоль) рац-5-циклогексил-1-метил-5-нітро-піперидин-2-она в 5 мл метанола додавали 500 мг вологого нікеля Ренея, і дану суміш перемішували в атмосфері водню при нормальному тиску і температурі навколишнього середовища протягом 22 г. Потім реакційну суміш фільтрували через подушку дикаліту, осад промивали метанолом, і фільтрат упарювали з одержанням 452 мг вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної олії, яку використовували без очистки на наступній стадії.

10

d) Стадія 4: рац- 3-Циклогексил-1-метил-піперидин-3-іл-амін

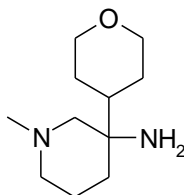
До 2,06 мл 2,5 М розчину алюмогідриду літію в тетрагідрофурані, охолодженого до 0°C, додавали по краплям розчин 452 мг (2,15 ммоль) рац-5-аміно-5-циклогексил-1-метил-піперидин-2-она в 6 мл тетрагідрофурану. Потім даний розчин нагрівали до 65°C протягом 1 г. Отриману мутну реакційну суміш охолоджували за допомогою крижаної бані до температури нижче 12°C, і додавали по краплям 0,13 мл води, 0,32 мл 2 н. NaOH і потім 0,19 мл води. Дану суспензію розбавляли трет-бутилметиловим ефіром, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і упарювали з одержанням 368 мг вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної олії, яку використовували без очистки на наступній стадії.

15

20

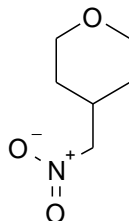
Приклад А.12

Одержання рац-1-Метил-3-(тетрагідро-піран-4-ил)-піперидин-3-іламіну



25

а) Стадія 1: 4-Нітрометил-тетрагідро-піран



30

До охолодженої до 0°C суспензії, що перемішується 1,81 г (11,8 ммоль) нітрату срібла в 6 мл ацетонітрилу, поміщеної в реакційну колбу, загорнену в алюмінієву фольгу, по краплям протягом 5 хв додавали 1,60 г (8,93 ммоль) 4-бромметил-тетрагідро-пірану. Перемішування продовжували протягом 93 г при температурі навколишнього середовища. Потім реакційну суміш фільтрували і ретельно промивали діетиловим ефіром. Одержаний фільтрат змішували з силікагелем і упарювали. Залишок наносили на колонку силікагелю і очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі (елюент: гептан/етилацетат 9:1) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (441 мг) у вигляді безбарвної олії.

35

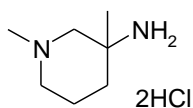
б) Стадія 2: рац-1-Метил-3-(тетрагідро-піран-4-ил)-піперидин-3-іламін

Вказану в заголовку сполуку одержували з 4-нітрометил-тетрагідро-пірану з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі А.11 (стадії 1-4).

40

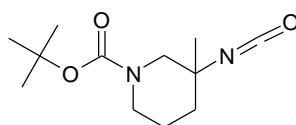
Приклад А.13

Одержання рац-1,3-Диметил-піперидин-3-іламіну дигідрохлориду



5

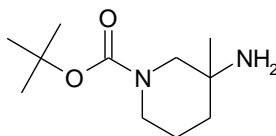
а) Стадія 1: рац-3-Ізоціанато-3-метил-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір



10 До суспензії 727 мг (3,0 ммоль) рац-3-метил-піперидин-1,3-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилового ефіру (CAS: 534602-47-6) в 8 мл толуола додавали при температурі навколишнього середовища 0,42 мл (3,0 ммоль) триетиламіну. до отриманого розчину додавали при перемішуванні 0,72 мл (3,3 ммоль) дифенілфосфорилазиду, і дану суміш нагрівали до 90°C (виділення газу) протягом 90 хв. Потім реакційну суміш виливали на суміш крига/вода і 3 рази екстрагували трет-бутилметиловим ефіром. Об'єднані екстракти промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і упарювали. Вказану в заголовку сполуку одержували у вигляді жовтуватої олії, яку використовували на наступній стадії без очистки. Мас-спектр (m/z): 240 (M).

20

b) Стадія 2: рац-3-Аміно-3-метил-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір



25

30

До розчину 812 мг (3,38 ммоль) рац-3-ізоціанато-3-метил-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру в 17 мл ТГФ додавали 16,9 мл 2 н. NaOH, і отриману емульсію інтенсивно перемішували протягом 20 г при температурі навколишнього середовища. Потім емульсію розбавляли трет-бутилметиловим ефіром і три рази екстрагували. Об'єднані екстракти промивали сольовим розчином до одержання нейтрального pH, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і упарювали. Одержаний неочищений продукт очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням градієнта 10-100% етилацетату в гептані, потім суміші етилацетат /MeOH з виходом 232 мг вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної олії, яка кристалізувалася при температурі навколишнього середовища. Мас-спектр (m/z): 215,2 (M+H).

с) Стадія 3: рац-1,3-Диметил-піперидин-3-іламіну дигідрохлорид

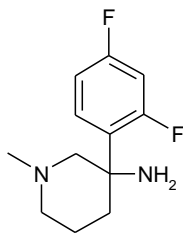
35

40

До 3,15 мл 1 М алюмогідриду літію в ТГФ додавали по краплям при 5-10°C розчин 225 мг (1,05 ммоль) рац-3-аміно-3-метил-піперидин-1-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру в 4 мл сухого ТГФ. Дану реакційну суміш нагрівали до 65°C протягом 1 г. Отриману мутну реакційну суміш охолоджували за допомогою крижаної бані до температури нижче 12°C, додавали по краплям 0,13 мл води, 0,32 мл 2 н. NaOH і потім ще 0,19 мл води. Дану суспензію розбавляли трет-бутилметиловим ефіром, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і підкисляли шляхом додавання 2 н. HCl в діетиловому ефірі. В результаті випарювання одержували 210 мг вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної напівтвердої речовини. Мас-спектр (m/z): 129,3 (M+H).

Приклад А.14

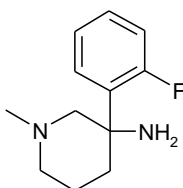
Одержання рац-3-(2,4-Дифторфеніл)-1-метил-піперидин-3-іламіну



Вказану в заголовку сполуку одержували з 2,4-дифтор-1-нітрометил-бензолу з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі А.6 (стадії 1-4).

5 Приклад А.15

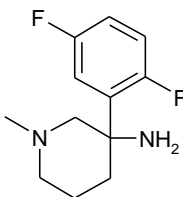
Одержання рац-3-(2-Фтор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іламіну



10 Вказану в заголовку сполуку одержували з 1-фтор-2-нітрометил-бензолу з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі А.6 (стадії 1-4).

Приклад А.16

Одержання рац-3-(2,5-Дифтор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іламіну

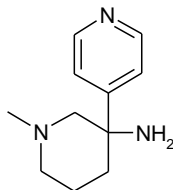


15

Вказану в заголовку сполуку одержували з 1,4-дифтор-2-нітрометил-бензолу з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі А.6 (стадії 1-4).

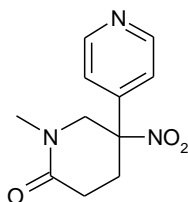
Приклад А.17

20 Одержання рац-1-Метил-1,4,5,6-тетрагідро-2Н-[3,4']біпіридиніл-3-іламіну



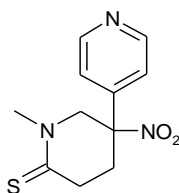
а) Стадія 1: рац-1-Метил-3-нітро-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-[3,4']біпіридиніл-6-он

25

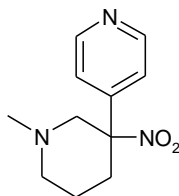


Вказану в заголовку сполуку одержували з 4-нітрометил-піридину (CAS: 22918-06-5) з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі А.6 (стадії 1-2).

b) Стадія 2: рац-1-Метил-3-нітро-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-[3,4']біпіридиніл-6-тіон



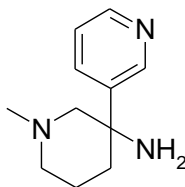
- 5 До розчину 125 мг (0,531 ммоль) рац-1-метил-3-нітро-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-[3,4']біпіридиніл-6-она в 2,5 мл толуола додавали 240 мг (0,584 ммоль) реагенту Лавессона. Отриману суспензію нагрівали при 80°C в масляній бані протягом 30 хв. Потім суміш концентрували під вакуумом. Отриману неочищену олію очищали на силікагелі (елюент: гептан/етилацетат 0-100%) з виходом вказаної в заголовку сполуки (105 мг, 79%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.
- 10 Мас-спектр (m/z): 252,1 (M+H).
 c) Стадія 3: рац-1-Метил-3-нітро-1,2,3,4,5,6-гексагідро-[3,4']біпіридиніл



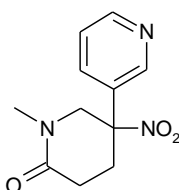
- 15 До розчину 105 мг (0,418 ммоль) рац-1-метил-3-нітро-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-[3,4']біпіридиніл-6-тіона в 2,1 мл метанолу додавали 144 мг (3,8 ммоль) NaBH₄. Дану суміш перемішували протягом 20 хв при кімнатній температурі. Додавали воду (1,0 мл). Суміш перемішували протягом 1 г. Метанол видаляли під вакуумом. Залишок розбавляли водою і 3 рази екстрагували дихлорметаном. Об'єднані екстракти сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під вакуумом. Отриману неочищену олію очищали на силікагелі (елюент: гептан/етилацетат 0-100%) з виходом вказаної в заголовку сполуки (53 мг, 57%) у вигляді жовтої олії. Мас-спектр (m/z): 222,3 (M+H).
- 20 d) Стадія 4: рац-1-Метил-1,4,5,6-тетрагідро-2Н-[3,4']біпіридиніл-3-іламін
 До охолодженого до 0°C розчину 52 мг (0,235 ммоль) рац-1-метил-3-нітро-1,2,3,4,5,6-гексагідро-[3,4']біпіридиніла в 2,0 мл ТГФ додавали 150 мкл нікеля Ренея (50% у воді). Дану суміш перемішували при 0°C в атмосфері водню протягом 7 г. Каталізатор відфільтровували, і фільтрат концентрували під вакуумом з одержанням вказаної в заголовку сполуки (45 мг, 88%) у вигляді світло-жовтої олії. Мас-спектр (m/z): 192,4 (M+H).

Приклад А.18

- 30 Одержання рац- 1-Метил-1,4,5,6-тетрагідро-2Н-[3,3']біпіридиніл-3-іламіну



а) Стадія 1: рац-1-Метил-3-нітро-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-[3,3']біпіридиніл-6-он



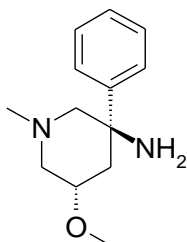
Вказану в заголовку сполуку одержували з 3-нітрометил-піридину (CAS: 69966-29-6) з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі А.7 (стадії 1-2).

б) Стадія 2: рац- 1-Метил-1,4,5,6-тетрагідро-2Н-[3,3']біпіридиніл-3-іламін

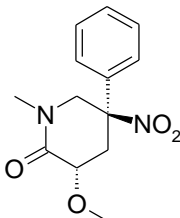
Вказану в заголовку сполуку одержували з рац-1-метил-3-нітро-2,3,4,5-тетрагідро-1Н-[3,3']біпіридиніл-6-она з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі А.17 (стадії 2-4).

Приклад А.19

Одержання (3RS,5SR)-5-Метокси-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іламіну

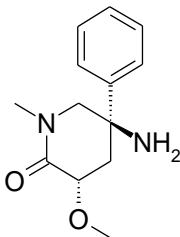


а) Стадія 1: (3SR,5RS)-3-Метокси-1-метил-5-нітро-5-феніл-піперидин-2-он



Розчин 1,15 г (4,595 ммоль) рац-3-гідрокси-1-метил-5-нітро-5-феніл-піперидин-2-она (Приклад А.10, стадія 1) в 11,5 мл ДМФА охолоджували до 0°C. Додавали 220 мг (5,514 ммоль) NaN (60% в олії). Температура піднімалася до 3°C. Суміш перемішували протягом 15 хв при 0°C. Додавали 430 мкл (6,893 ммоль) йодметану, і дану суміш перемішували протягом 30 хв при 0°C. Додавали 6,5 мл води, і розчинник видаляли під вакуумом. Залишок переносили в етилацетат. Одержаний розчин двічі промивали водою. Водні шари, отримані після промивання, повторно екстрагували один раз етилацетатом. Об'єднані екстракти сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під вакуумом. Отриману неочищену олію очищали на силікагелі (елюент: гептан/етилацетат 0-100%) з виходом вказаної в заголовку сполуки (500 мг, 42%) у вигляді світло-коричневої твердої речовини. Мас-спектр (m/z): 265,1 (M+H).

б) Стадія 2: (3SR,5RS)-5-Аміно-3-метокси-1-метил-5-феніл-піперидин-2-он



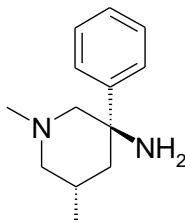
Вказану в заголовку сполуку одержували з (3SR,5RS)-3-метокси-1-метил-5-нітро-5-феніл-піперидин-2-она з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі А.17 (стадія 4).

с) Стадія 3: (3RS,5SR)-5-Метокси-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іламін

Вказану в заголовку сполуку одержували з (3SR,5RS)-5-аміно-3-метокси-1-метил-5-феніл-піперидин-2-она з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі А.6 (стадія 4).

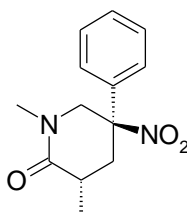
Приклад А.20

Одержання (3RS,5SR)-1,5-Диметил-3-феніл-піперидин-3-іламіну



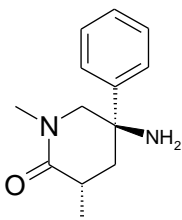
5

а) Стадія 1: (3SR,5RS)-1,3-Диметил-5-нітро-5-феніл-піперидин-2-он



- 10 До розчину 1,6 мл (11,1 ммоль) діізопропіламіну в 40 мл ТГФ додавали 7 мл (11,1 ммоль) 1,6 М розчину n-BuLi в гексані при -5°C. Даний розчин перемішували протягом 15 хв при 0°C і потім охолоджували до -70°C. Додавали по краплям розчин 2 г (8,538 ммоль) рац-1-метил-5-нітро-5-феніл-піперидин-2-она (Приклад А9, стадія 1) в 20 мл ТГФ. Одержаний коричневий розчин перемішували протягом 45 хв при -70°C. Додавали по краплям при -70°C 639 мкл (10,25 ммоль) метилйодиду в ТГФ (8 мл). Дану суміш перемішували протягом 1 г при -70°C і потім залишали нагріватися до 0°C. Суміш витримували протягом 30 хв при 0°C і потім гасили шляхом додавання 30 мл 20% розчину NH₄Cl. Додавали воду і етилацетат. Водний шар один раз екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під вакуумом. Одержаний неочищений продукт очищали на силікагелі (елюент: гептан/етилацетат 0-100%) з виходом вказаної в заголовку сполуки (1,72 г, 81%) у вигляді жовтої олії. Мас-спектр (m/z): 249,2 (M+H)

b) Стадія 2: (3SR,5RS)-5-Аміно-1,3-диметил-5-феніл-піперидин-2-он



25

Вказану в заголовку сполуку одержували з (3SR,5RS)-1,3-диметил-5-нітро-5-феніл-піперидин-2-она з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі А.17, (стадія 4.). Мас-спектр (m/z): 202,2 (M-NH₂)

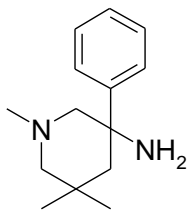
с) Стадія 3: (3RS,5SR)-1,5-Диметил-3-феніл-піперидин-3-іламін

- 30 Вказану в заголовку сполуку одержували з (3SR,5RS)-5-аміно-1,3-диметил-5-феніл-піперидин-2-она з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі А.6, (стадія 4). Мас-спектр (m/z): 205,3 (M+H).

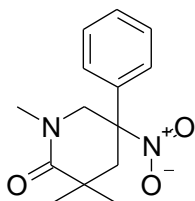
Приклад А.21

Одержання рац-1,5,5-Триметил-3-феніл-піперидин-3-іламіну

35



а) Стадія 1: 1,3,3-Триметил-5-нітро-5-феніл-піперидин-2-он



5

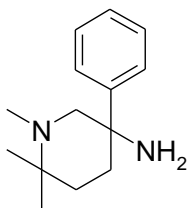
До розчину 170,7 мкл (1,208 ммоль) діізопропіламіну в 4 мл ТГФ додавали 755 мкл (1,208 ммоль) 1,6 М розчину *n*-BuLi в гексані при -5°C. Даний розчин перемішували протягом 15 хв при 0°C і потім охолоджували до -70°C. Потім додавали 300 мкл розчину HMPA (триаміду гексаметилфосфорної кислоти). Додавали по краплям 200 мг (0,805 ммоль) (3SR,5RS)-1,3-диметил-5-нітро-5-феніл-піперидин-2-она (Приклад А.20, стадія а) в 2 мл ТГФ. Одержаний коричневий розчин перемішували протягом 45 хв при -70°C. Додавали по краплям 151 мкл (2,415 ммоль) метилйодиду в ТГФ (1 мл) при -70°C. Суміш перемішували протягом 1 г при -70°C і потім залишали нагріватися до 0°C. Суміш витримували протягом 1 г при 0°C, потім гасили шляхом додавання 7 мл 20% розчину NH₄Cl. Додавали воду і етилацетат. Водний шар один раз екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під вакуумом. Одержаний неочищений продукт очищали на силікагелі (елюент: гептан/етилацетат 0-100%) з виходом вказаної в заголовку сполуки (131 мг, 62%) у вигляді жовтої олії. Мас-спектр (*m/z*): 263,2 (*M*+*H*).

б) Стадія 2: рац-1,5,5-Триметил-3-феніл-піперидин-3-іламін

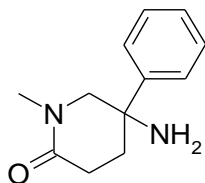
Вказану в заголовку сполуку одержували з 1,3,3-триметил-5-нітро-5-феніл-піперидин-2-она з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі А.20, (стадії 2-3.). Мас-спектр (*m/z*): 219,4 (*M*+*H*).

Приклад А.22

Одержання рац-1,6,6-Триметил-3-феніл-піперидин-3-іламіну

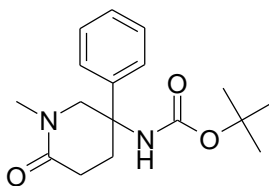


а) Стадія 1: 5-Аміно-1-метил-5-феніл-піперидин-2-он



Вказану в заголовку сполуку одержували з 1-метил-5-нітро-5-феніл-піперидин-2-она (Приклад А.9, стадія 1) з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі А.6 (стадія 3). Мас-спектр (*m/z*): 205,2 (*M*+*H*).

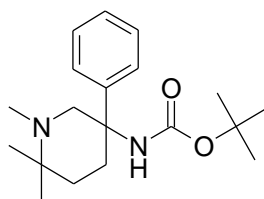
б) Стадія 2: (1-Метил-6-оксо-3-феніл-піперидин-3-іл)-карбамінової кислоти трет-бутиловий ефір



5

До розчину 1,5 г (7,35 ммоль) 5-аміно-1-метил-5-феніл-піперидин-2-она в 30 мл ТГФ в атмосфері азоту при кімнатній температурі додавали 2,1 мл (14,7 ммоль) триетиламіну. Додавали по краплям розчин 3,24 г (14,7 ммоль) ди-трет-бутил-дикарбонату в 15 мл ТГФ. Дану реакційну суміш перемішували в масляній бані при 55°C протягом 7 г і потім протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали 100 мл води. Дану суміш 3 рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під вакуумом. Одержаний неочищений продукт очищали на силікагелі (елюент: гептан/етилацетат 0-100%) з виходом вказаної в заголовку сполуки (1,21 г, 54%) у вигляді жовтої олії. Мас-спектр (m/z): 305,3 (M+H).

15 с) Стадія 3: (1,6,6-Триметил-3-феніл-піперидин-3-іл)-карбамінової кислоти трет-бутиловий ефір



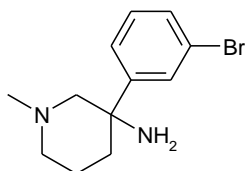
20 Розчин 61 мг (0,2 ммоль) (1-метил-6-оксо-3-феніл-піперидин-3-іл)-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру в 2 мл ТГФ охолоджували до -20°C. Додавали за один прийом 48 мг (0,2 ммоль) хлориду цирконію (IV). Температура піднімалася до -12°C. Суміш перемішували протягом 30 хв при -10°C. Додавали по краплям 400 мкл (1,2 ммоль) 3 М розчину броміду метилмагнію в диетиловому ефірі, підтримуючи температуру нижче -10°C. Через 10 хв суміш залишали нагріватися до кімнатної температури. Через 2 г суміш охолоджували в крижаній бані і гасили шляхом додавання 2 мл насиченого розчину NH₄Cl. Додавали етилацетат і воду. Органічний шар відокремлювали, і водний шар двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під вакуумом з одержанням вказаної в заголовку сполуки (50 мг, 80%) у вигляді жовтої олії. Мас-спектр (m/z): 319,3 (M+H).

30 d) Стадія 4: рац-1,6,6-Триметил-3-феніл-піперидин-3-іламін

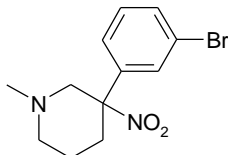
До розчину 50 мг (0,157 ммоль) (1,6,6-триметил-3-феніл-піперидин-3-іл)-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру в 0,3 мл діоксану додавали 0,39 мл (1,57 ммоль) 4 М розчину HCl в діоксані при кімнатній температурі. Через 30 хв додавали 0,3 мл метанола, щоб розчинити продукт. Потім суміш перемішували протягом 5 г при кімнатній температурі. Розчинник видаляли під вакуумом. Залишок розчиняли у воді. Водний шар двічі екстрагували етилацетатом і потім підлужували 2 М розчином карбонату натрію. Водний шар екстрагували 3 рази дихлорметаном. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під вакуумом з одержанням вказаної в заголовку сполуки (22 мг, 64%) у вигляді коричневої олії. Мас-спектр (m/z): 219,4 (M+H).

40 Приклад А.23

Одержання рац-3-(3-Бром-феніл)-1-метил-піперидин-3-іламіну



а) Стадія 1: рац-3-(3-Бром-феніл)-1-метил-3-нітро-піперидин

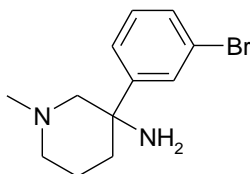


5

Вказану в заголовку сполуку одержували з 1-бром-3-нітрометил-бензолу (CAS:854634-33-6) з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі А.17 (стадії 1-3). Мас-спектр (m/z): 300,3 (M+H).

10

б) Стадія 2: рац-3-(3-Бром-феніл)-1-метил-піперидин-3-іамін

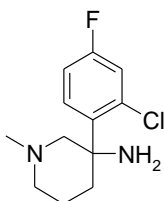


15

Вказану в заголовку сполуку одержували з рац-3-(3-бром-феніл)-1-метил-3-нітро-піперидину з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі А.6 (стадія 3). Мас-спектр (m/z): 269,2 (M+H).

Приклад А.24

Одержання рац-3-(2-Хлор-4-фтор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іаміну



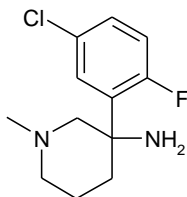
20

Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-хлор-4-фтор-1-нітрометил-бензола з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі А.6 (стадії 1-4).

Приклад А.25

25

Одержання рац-3-(5-Хлор-2-фтор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іаміну

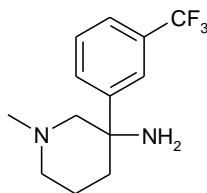


30

Вказану в заголовку сполуку одержували з 4-хлор-1-фтор-2-нітрометил-бензолу з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі А.6 (стадії 1-4).

Приклад А.26

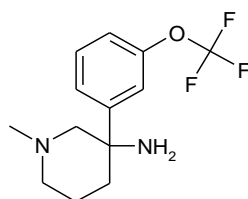
Одержання рац-1-Метил-3-(3-трифторметил-феніл)-піперидин-3-іаміну



5 Вказану в заголовку сполуку одержували з 1-нітрометил-3-трифторметил-бензолу з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі А.6 (стадії 1-4).

Приклад А.27

Одержання рац-1-Метил-3-(3-трифторметокси-феніл)-піперидин-3-іламіну



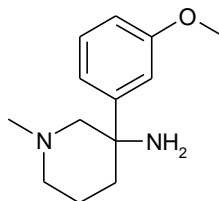
10

Вказану в заголовку сполуку одержували з 1-нітрометил-3-трифторметокси-бензолу з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі А.6 (стадії 1-4).

Приклад А.28

Одержання рац-3-(3-Метокси-феніл)-1-метил-піперидин-3-іламіну

15

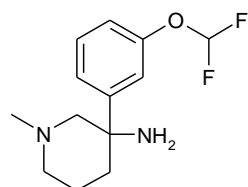


Вказану в заголовку сполуку одержували з 1-метокси-3-нітрометил-бензолу з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі А.6 (стадії 1-4).

20

Приклад А.29

Одержання рац-3-(3-Дифторметокси-феніл)-1-метил-піперидин-3-іламіну

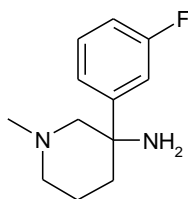


25

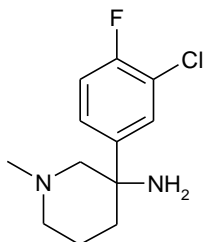
Вказану в заголовку сполуку одержували з 1-дифторметокси-3-нітрометил-бензолу з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі А.6 (стадії 1-4).

Приклад А.30

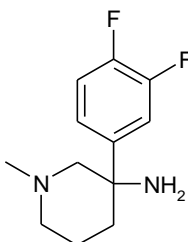
Одержання рац-3-(3-Фтор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іламіну



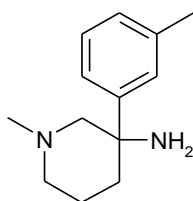
- 5 Вказану в заголовку сполуку одержували з 1-фтор-3-нітрометил-бензолу з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі А.6 (стадії 1-4).
 Приклад А.31
 Одержання рац-3-(3-Хлор-4-фтор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іламіну



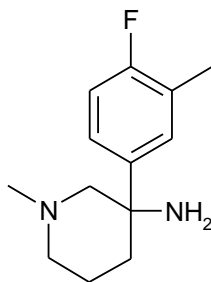
- 10 Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-хлор-1-фтор-4-нітрометил-бензолу з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі А.6 (стадії 1-4).
 Приклад А.32
 Одержання рац-3-(3,4-Дифтор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іламіну



- 15 Вказану в заголовку сполуку одержували з 1,2-дифтор-4-нітрометил-бензолу з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі А.6 (стадії 1-4).
 Приклад А.33
 Одержання рац-1-Метил-3-мета-толіл-піперидин-3-іламіну



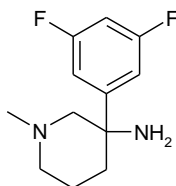
- 25 Вказану в заголовку сполуку одержували з 1-метил-3-нітрометил-бензолу з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі А.6 (стадії 1-4).
 Приклад А.34
 Одержання рац-3-(4-Фтор-3-метил-феніл)-1-метил-піперидин-3-іламіну



Вказану в заголовку сполуку одержували з 1-фтор-2-метил-4-нітрометил-бензолу з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі А.6 (стадії 1-4).

5 Приклад А.35

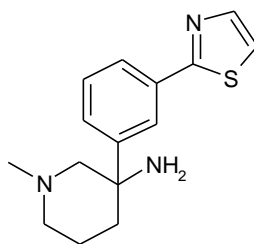
Одержання рац-3-(3,5-Дифтор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іламіну



10 Вказану в заголовку сполуку одержували з 1,3-дифтор-5-нітрометил-бензолу з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі А.6 (стадії 1-4).

Приклад А.36

Одержання рац-1-Метил-3-(3-тіазол-2-ил-феніл)-піперидин-3-іламіну

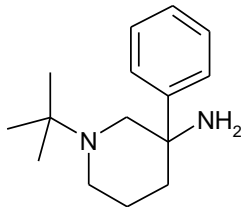


15

Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-(3-нітрометил-феніл)-тіазолу з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі А.6 (стадії 1-4).

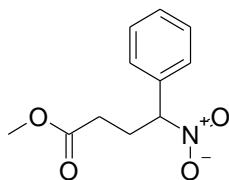
Приклад А.37

20 Одержання рац-1-трет-Бутил-3-феніл-піперидин-3-іламіну



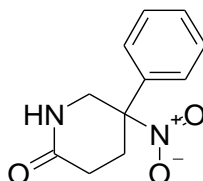
а) Стадія 1: рац-4-Нітро-4-феніл-масляної кислоти метиловий ефір

25



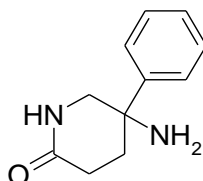
Вказану в заголовку сполуку одержували з нітрометил-бензолу (CAS: 622-42-4) з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі А.6 (стадія 1).

5 b) Стадія 2: рац-5-Нітро-5-феніл-піперидин-2-он



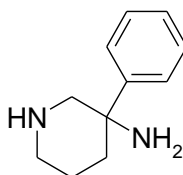
10 До розчину, що пермішується 2,11 г (26,88 ммоль) ацетату амонію в 15 мл етанолу в атмосфері азоту при кімнатній температурі додавали 980 мкл (13,44 ммоль) формальдегіду (37% у воді), і потім розчин 3 г (13,44 ммоль) рац-4-нітро-4-феніл-масляної кислоти метилового ефіру в 7,5 мл етанолу. Дану суміш піддавали дефлегмації протягом 26 г, потім охолоджували до кімнатної температури, і випарювали розчинник. Додавали воду. Отриману суспензію перемішували протягом 15 хв, фільтрували, промивали водою, потім діетиловим ефіром і сушили під вакуумом з виходом вказаної в заголовку сполуки (2,49 г, 84,1%) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр (m/z): 221,2 (M+H).

15 c) Стадія 3: рац-5-Аміно-5-феніл-піперидин-2-он



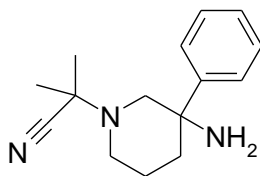
20 Вказану в заголовку сполуку одержували з рац-5-нітро-5-феніл-піперидин-2-она з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі А.17 (стадія 4). Мас-спектр (m/z): 191,4 (M+H).

25 d) Стадія 4: рац-3-Феніл-піперидин-3-іламін



30 Вказану в заголовку сполуку одержували з рац-5-аміно-5-феніл-піперидин-2-она з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі А.6 (стадія 4). Мас-спектр (m/z): 177,7 (M+H).

30 e) Стадія 5: рац-2-(3-Аміно-3-феніл-піперидин-1-іл)-2-метил-пропіонітрил



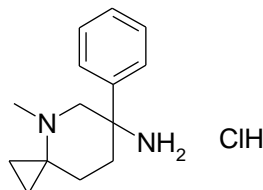
До розчину 300 мг (1,701 ммоль) рац-3-феніл-піперидин-3-іламіну в 1,3 мл оцтової кислоти додавали по краплям 188 мкл (2,553 ммоль) ацетону. Дану суміш перемішували протягом 5 хв при кімнатній температурі. Додавали по краплям 320 мкл (2,553 ммоль) триметилсилілціаніду. Температура піднімалася до 31°C. Суміш перемішували протягом 4 г при кімнатній температурі. Потім суміш розбавляли дихлорметаном і охолоджували до 0°C. Суміш підлужували, додаючи по краплям 2 н. NaOH. Органічний шар відокремлювали, і водний шар двічі екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під вакуумом з одержанням вказаної в заголовку сполуки (315 мг, 76,1%) у вигляді жовтої олії. Мас-спектр (m/z): 244,4 (M+H).

f) Стадія 6: рац-1-трет-Бутил-3-феніл-піперидин-3-іламін

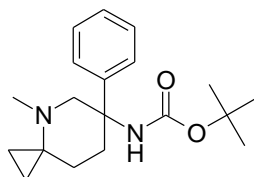
До розчину 100 мг (0,411 ммоль) рац-2-(3-аміно-3-феніл-піперидин-1-іл)-2-метилпропіонітрилу в 2,0 мл тетрагідрофурана над молекулярним ситом при 0°C в атмосфері азоту додавали по краплям 1,4 мкл (4,11 ммоль) 3 М розчину броміду метилмагнію в діетиловому ефірі. Дану суміш перемішували протягом 10 хв при 0°C і потім протягом 30 г при 60°C. Потім суміш охолоджували в крижаній бані і гасили шляхом додавання насиченого розчину хлориду амонію. Потім суміш 3 рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під вакуумом з одержанням вказаної в заголовку сполуки (60 мг, 63%) у вигляді жовтої смоли. Мас-спектр (m/z): 233,2 (M+H).

Приклад А.38

Одержання рац-4-Метил-6-феніл-4-аза-спіро[2,5]окт-6-іламіну гідро хлориду



а) Стадія 1: рац-(4-Метил-6-феніл-4-аза-спіро[2,5]окт-6-ил)-карбамінової кислоти трет-бутиловий ефір



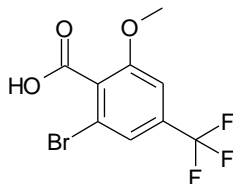
Розчин 333 мкл (1,0 ммоль) 3 М розчину броміду етилмагнію в діетиловому ефірі в 4 мл ТГФ охолоджували до -70°C. Додавали по краплям розчин 124 мкл (0,42 ммоль) ізопропоксиду титану в 0,4 мл ТГФ. Отриману світло-коричневу суміш перемішували протягом 2 хв. Додавали по краплям розчин 122 мг (0,4 ммоль) рац-(1-метил-6-оксо-3-феніл-піперидин-3-ил)-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру (Приклад А.22, стадія 2) в 2,4 мл ТГФ. Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 3 г. Потім суміш охолоджували в крижаній бані і гасили шляхом додавання 20% розчину хлориду амонію. Додавали воду і етилацетат. Отриману білу суспензію фільтрували через подушку дикаліту. Органічний шар відокремлювали, і водний шар двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під вакуумом. Одержаний неочищений продукт очищали на силікагелі (елюент: гептан/етилацетат 0-100%) з виходом вказаної в заголовку сполуки (14 мг, 11%) у вигляді безбарвної олії. Мас-спектр (m/z): 317,2 (M+H).

б) Стадія 2: рац-4-Метил-6-феніл-4-аза-спіро[2,5]окт-6-іламіну гідрохлорид

Вказану в заголовку сполуку одержували з рац-(4-метил-6-феніл-4-аза-спіро[2,5]окт-6-іл)-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаній в Прикладі А.22 (стадія 4). Мас-спектр (m/z): 217,4 (M+N).

5 Приклад В.1

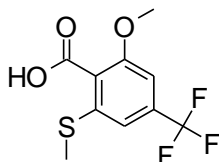
Одержання 2-бром-6-метокси-4-трифторметил-бензойної кислоти



10 До охолодженого до -75°C ТГФ (70 мл) протягом 5 хв додавали по краплям 36 мл (50,0 ммоль) 1,4 М розчину втор-BuLi в циклогексані, підтримуючи температуру нижче -70°C . Протягом 5 хв додавали по краплям 7,5 мл (50,0 ммоль) TMEDA при температурі нижче -70°C . Протягом 20 хв додавали по краплям розчин 5,0 г (22,71 ммоль) 2-метокси-4-(трифторметил)бензойної кислоти (є в продажі) в ТГФ (25 мл). Одержаний темно-зелений розчин перемішували протягом 2 г при -75°C . Додавали по краплям розчин 29,6 г (90,84 ммоль) 1,2-дибромтетрахлоретана в ТГФ (30 мл). Отриману жовтувату суспензію перемішували протягом 1 г при -75°C і потім залишали нагріватися до кімнатної температури. Одержаний жовтий розчин гасили, додавали по краплям 60 мл води, з використанням охолодження в крижаній бані. Суміш розбавляли етилацетатом (70 мл) і водою (30 мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (50 мл), підкисляли шляхом додавання 25% HCl і екстрагували етилацетатом (3 x 50 мл). Екстракти об'єднували, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під вакуумом. Одержаний неочищений продукт розтирали в гептані, фільтрували і сушили. Тверду речовину перекристалізовували з гептану (7 мл) і етилацетата (2 мл) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (815 мг, 12%) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр (m/z): 298,9 (M-H).

25 Приклад В.2

Одержання 2-Метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензойної кислоти

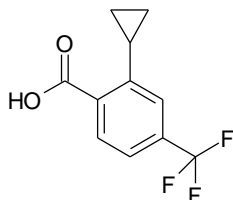


30

Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-метокси-4-(трифторметил)бензойної кислоти (є в продажі) і диметилдисульфідом з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаній в Прикладі В.1.

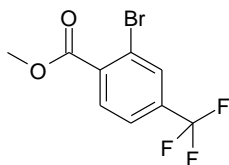
Приклад В.3

35 Одержання 2-Циклопропіл-4-трифторметил-бензойної кислоти



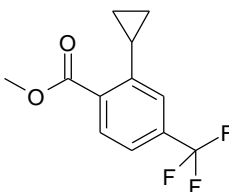
а) Стадія 1: 2-Бром-4-трифторметил-бензойної кислоти метиловий ефір

40



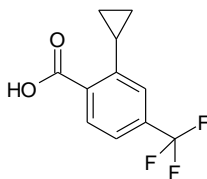
До розчину 2 г (7,434 ммоль) 2-бром-4-трифторметил-бензойної кислоти (CAS: 328-89-2) в 20 мл ДМФА в атмосфері азоту при кімнатній температурі додавали 1,13 г (8,177 ммоль) карбонату калію і 557 мкл (8,921 ммоль) йодистого метилу. Дану суміш перемішували протягом 5 ночі в атмосфері азоту. Потім суміш вливали у воду (300 мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (2 x 80 мл). Об'єднані екстракти сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під вакуумом. Отриману неочищену олію очищали на силікагелі (елюент: гептан/етилацетат 0-10%) з виходом вказаної в заголовку сполуки (1,75 г, 83%) у вигляді 10 помаранчевої олії.

b) Стадія 2: 2-Циклопропіл-4-трифторметил-бензойної кислоти метиловий ефір



До розчину 400 мг (1,413 ммоль) 2-бром-4-трифторметил-бензойної кислоти метилового ефіру, 146 мг (1,696 ммоль) циклопропілборонової кислоти, 1,21 г (4,946 ммоль) ортофосфату калію моногідрату, 40,9 мг (0,141 ммоль) трициклогексилфосфіну в 6 мл толуолу і 0,3 мл води в атмосфері азоту при кімнатній температурі додавали 15,9 мг (0,0707 ммоль) ацетату палладія. Дану суміш перемішували в масляній бані при 100°C протягом 4 г і протягом ночі при кімнатній 15 температурі в атмосфері азоту. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури. Додавали воду, і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар один раз промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під вакуумом. Отриману 20 неочищену сполуку очищали на силікагелі (елюент: гептан/етилацетат 0-10%) з виходом вказаної в заголовку сполуки (0,24 г, 71%) у вигляді жовтої олії.

25 c) Стадія 3: 2-Циклопропіл-4-трифторметил-бензойна кислота

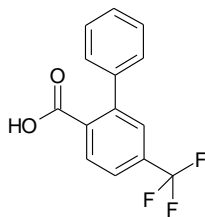


До суспензії 485 мг (1,986 ммоль) 2-циклопропіл-4-трифторметил-бензойної кислоти метилового ефіру в 8 мл етанолу при кімнатній температурі додавали 1,99 мл (3,972 ммоль) 2 н. NaOH. Дану суміш нагрівали при 80°C в масляній бані протягом 30 хв. Одержаний розчин охолоджували до кімнатної температури, і випарювали етанол. Залишок розбавляли водою, підкисляли шляхом додавання 2 н. HCl до pH 2, і додавали дихлорметан. Водну фазу двічі екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом натрію, 30 фільтрували і концентрували під вакуумом. Одержаний неочищений продукт очищали на силікагелі (елюент: гептан/етилацетат 0-100%) з виходом вказаної в заголовку сполуки (0,197 г, 27%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. Мас-спектр (m/z): 229,0 (M-H).

Приклад В.4

Одержання 5-Трифторметил-біфеніл-2-карбонової кислоти

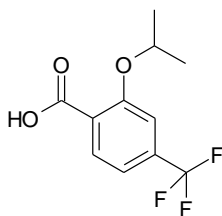
40



Суміш 300 мг (0,949 ммоль) 2-йод-4-трифторметил-бензойної кислоти (CAS: 54507-44-7), 239 мг (1,898 ммоль) фенілборонової кислоти, 302 мг (2,847 ммоль) карбонату натрію і 10,7 мг (0,0475 ммоль) ацетату палладія в 4,5 мл води перемішували протягом 48 г при кімнатній температурі. Потім суміш фільтрували, і одержаний фільтрат підкисляли шляхом додавання 37% HCl. Потім суміш перемішували протягом 30 хв при кімнатній температурі. Тверду речовину відфільтровували, промивали водою і сушили з одержанням вказаної в заголовку сполуки (225 мг, 89%) у вигляді коричневої твердої речовини. Мас-спектр (m/z): 264,9 (M+H⁺).

Приклад В.5

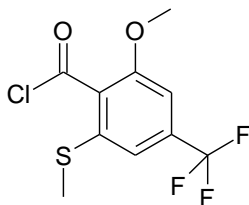
Одержання 2-Ізопропокси-4-трифторметил-бензойної кислоти



До розчину 500 мг (2,271 ммоль) 2-гідрокси-4-трифторметил-бензойної кислоти метилового ефіру (CAS: 345-28-8), 209 мкл (2,725 ммоль) 2-пропанолу і 706,2 мг (2,612 ммоль) трифенілфосфіну в 6,5 мл тетрагідрофурана в атмосфері азоту при 0°C додавали по краплям розчин 575,2 мг (2,498 ммоль) ди-трет-бутилазодикарбоксилату в 1 мл тетрагідрофурана. Дану реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 1,5 г. Додавали 8 мл (15,9 ммоль) 2 н. NaOH, і Дану реакційну суміш нагрівали протягом 5 г при 80°C. Потім реакційну суміш двічі екстрагували 5 мл діетилового ефіру. Водний шар підкисляли з використанням охолодження в крижаній бані 5 н. розчином HCl до pH 1. Осад, що утворився відфільтровували і сушили під вакуумом з одержанням 444 мг (вихід: 78,8%) бажаної сполуки у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр (m/z): 247,0 (M⁺)/

Приклад В.6

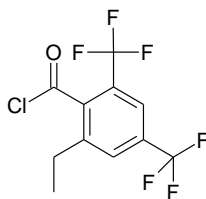
Одержання 2-Метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензоїл хлориду



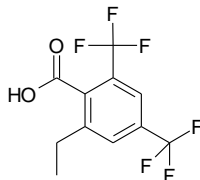
Суміш 51 мг (0,191 ммоль) 2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензойної кислоти (Приклад В.2) і 140 мкл (1,91 ммоль) тіонілхлориду в толуолі (0,5 мл) нагрівали при 80°C в масляній бані протягом 4 г. Розчинник видаляли під вакуумом з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

Приклад В.7

Одержання 2-Етил-4,6-біс-трифторметил-бензоїл хлориду



а) Стадія 1: 2-Етил-4,6-біс-трифторметил-бензойна кислота



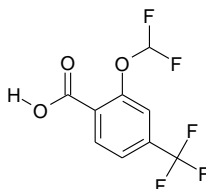
5

Вказану в заголовку сполуку одержували з 2,4-біс-трифторметил-бензойної кислоти (є в продажі) і етилідиду з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі В.1.

10

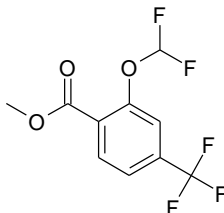
Приклад В.8

Одержання 2-Дифторметокси-4-трифторметил-бензойної кислоти



15

а) Стадія 1: 2-Дифторметокси-4-трифторметил-бензойної кислоти метиловий ефір



20

До розчину 500 мг (2,271 ммоль) 2-гідрокси-4-трифторметил-бензойної кислоти метилового ефіру (CAS: 345-28-8) в 5 мл N,N-диметилформаміду при кімнатній температурі додавали 470,8 мг (3,407 ммоль) карбонату калію, і потім додавали по краплям 293,4 мкл (2,725 ммоль) хлордифтороцтової кислоти метилового ефіру. Дану реакційну суміш нагрівали при 65°C в масляній бані протягом 22 г. Додавали воду і етилацетат. Органічну фазу промивали 3 рази водою. Органічну фазу сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під вакуумом з одержанням вказаної в заголовку сполуки (449 мг) у вигляді рожевої олії, яку використовували на наступній стадії без якої-небудь додаткової очистки.

25

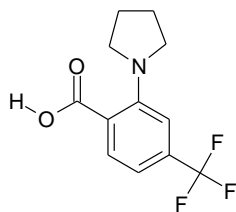
б) Стадія 2: 2-Дифторметокси-4-трифторметил-бензойна кислота

Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-дифторметокси-4-трифторметил-бензойної кислоти метилового ефіру з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі В.3 (стадія 3). Мас-спектр (m/z): 254,9 (M-H).

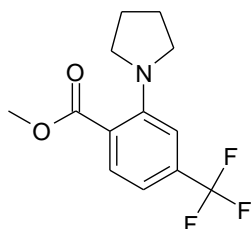
30

Приклад В.9

Одержання 2-Піролідин-1-іл-4-трифторметил-бензойної кислоти



а) Стадія 1: 2-Піролідин-1-іл-4-трифторметил-бензойної кислоти метиловий ефір



5

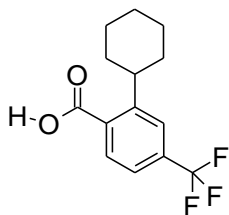
До 30 мг (0,0318 ммоль) Pd_2dba_3 , 37,9 мг (0,106 ммоль) 2-(дициклогексилфосфіно)біфенілу і 315 мг (1,484 ммоль) ортофосфату калію в атмосфері аргону при кімнатній температурі додавали розчин 105,2 мкл (1,272 ммоль) піролідину в 5,5 мл сухого толуолу і потім 300 мг (1,06 ммоль) 2-бром-4-трифторметил-бензойної кислоти метилового ефіру (CAS: 328-89-2). Дану реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом ночі. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли дихлорметаном. Дану суспензію фільтрували. Одержаний фільтрат концентрували під вакуумом. Залишок очищали на силікагелі (елюент: гептан/етилацетат 0-10%) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (88 мг, 30,4%) у вигляді помаранчевої олії. Мас-спектр (m/z): 274,3 (M^+).

б) Стадія 2: 2-Піролідин-1-іл-4-трифторметил-бензойна кислота

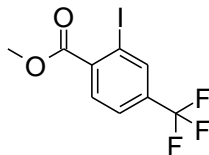
Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-піролідин-1-іл-4-трифторметил-бензойної кислоти метилового ефіру з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі В.3 (стадія 3). Мас-спектр (m/z): 258,0 ($\text{M}-\text{H}$).

Приклад В.10

Одержання 2-Циклогексил-4-трифторметил-бензойної кислоти

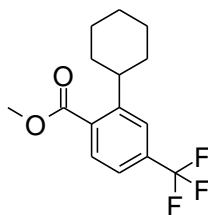


а) Стадія 1: 2-Йод-4-трифторметил-бензойної кислоти метиловий ефір



Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-йод-4-трифторметил-бензойної кислоти з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі В.3 (стадія 1).

б) Стадія 2: 2-Циклогексил-4-трифторметил-бензойної кислоти метиловий ефір



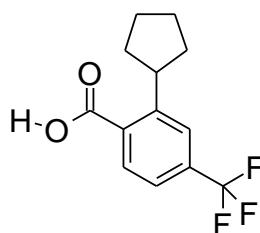
До розчину 300 мг (0,909 ммоль) 2-йод-4-трифторметил-бензойної кислоти метилового ефіру, 14,4 мг (0,0455 ммоль) Pd(dppf)Cl_2 і 10,6 мг (0,0545 ммоль) йодиду міді (I) в ТГФ (5 мл) додавали при кімнатній температурі 2,73 мл (1,364 ммоль) броміду циклогексилцинку (0,5 М). Дану суміш перемішували протягом 3 г. Потім суміш нагрівали до 50°C і перемішували протягом 4 г і при кімнатній температурі протягом ночі. Потім суміш концентрували під вакуумом і розчиняли в етилацетаті. Потім суміш двічі промивали 1 н. розчином HCl , двічі насиченим розчином бікарбонату натрію і один раз сольовим розчином. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під вакуумом. Залишок очищали на силікагелі (елюент: гептан/етилацетат 0-20%) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (176 мг, 68%) у вигляді світло-жовтої олії. Мас-спектр (m/z): 286 (MH^+).

с) Стадія 3: 2-Циклогексил-4-трифторметил-бензойна кислота

Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-циклогексил-4-трифторметил-бензойної кислоти метилового ефіру з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаній в Прикладі В.3 (стадія 3). Мас-спектр (m/z): 271,2 (M-H).

Приклад В.11

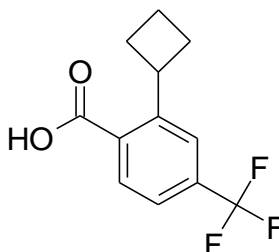
Одержання 2-циклопентил-4-трифторметил-бензойної кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-йод-4-трифторметил-бензойної кислоти метилового ефіру і броміду циклопентилцинку з наступним омиленням отриманого продукту гідроксидом натрію, відповідно до методики, аналогічній методиці синтезу, описаній в Прикладі В.10. Мас-спектр (m/z): 257,0 (M-H).

Приклад В.12

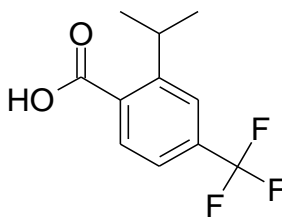
Одержання 2-циклобутил-4-трифторметил-бензойної кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-йод-4-трифторметил-бензойної кислоти метилового ефіру і броміду циклобутилцинку з наступним омиленням отриманого продукту гідроксидом натрію, відповідно до методики, аналогічній методиці синтезу, описаній в Прикладі В.10. Мас-спектр (m/z): 243,0 (M-H).

Приклад В.13

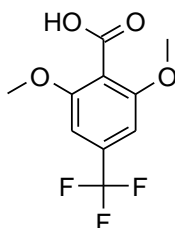
Одержання 2-ізопропіл-4-трифторметил-бензойної кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-йод-4-трифторметил-бензойної кислоти метилового ефіру і броміду 2-пропілцинку з наступним омиленням отриманого продукту гідроксидом натрію, відповідно до методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі В.10. Мас-спектр (m/z): 231,0 (M-H).

Приклад В.14

Одержання 2,6-Диметокси-4-трифторметил-бензойної кислоти

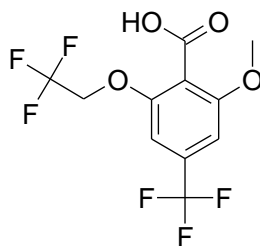


10

До розчину гідроксиду натрію (5,66 г, 141,4 ммоль) в 33 мл води і 33 мл етанолу при кімнатній температурі в атмосфері азоту додавали 2,6-диметокси-4-трифторметил-бензонітрил (CAS: 51271-36-4) (3,27 г, 14,14 ммоль). Дану реакційну суміш нагрівали при 90°C в масляній бані протягом 37 г. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, і додавали 130 мл води. Продукт збирали шляхом фільтрування і сушили з одержанням жовтуватої твердої речовини (3,05 г). до розчину нітрозілсірчаної кислоти (15,6 г, 110,2 ммоль) в 9,5 мл води при 0°C в атмосфері азоту додавали по краплям суспензію отриманої вище речовини в 19 мл дихлорметану. Реакційну суміш перемішували протягом 4,5 г при 0°C. Потім реакційну суміш виливали на лід і екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували і сушили з одержанням 1,51 г продукта. Водну фазу фільтрували, і білу тверду речовину сушили з одержанням 1,36 г продукта. Обидві порції продукта змішували з одержанням вказаної в заголовку сполуки (2,87 г, 93,7%) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр (m/z): 249,1 (M-H).

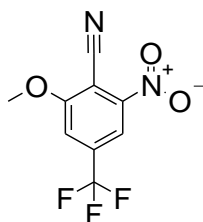
25 Приклад В.15

Одержання 2-Метокси-6-(2,2,2-трифтор-етокси)-4-трифторметил-бензойної кислоти



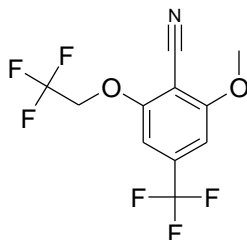
30

а) Стадія 1: 2-Метокси-6-нітро-4-трифторметил-бензонітрил



До розчину 3 г (11,49 ммоль) 2,6-динітро-4-трифторметил-бензонітрилу (CAS: 35213-02-6) в 30 мл метанола при 0°C в атмосфері азоту додавали 2,3 мл (11,49 ммоль) 5 М метилату натрію в метанолі. Дану реакційну суміш перемішували протягом 1,5 г при 0°C, потім вливали в крижану воду, перемішували протягом 60 хв, і продукт збирали шляхом фільтрування. Отриману неочищену тверду речовину очищали на силікагелі (елюент: гептан/етилацетат 0-30%) з виходом вказаної в заголовку сполуки (2,24 г, 79%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

b) Стадія 2: 2-Метокси-6-(2,2,2-трифтор-етокси)-4-трифторметил-бензонітрил



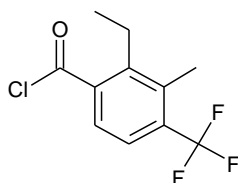
До розчину 200 мг (0,804 ммоль) 2-метокси-6-нітро-4-трифторметил-бензонітрилу в 2,4 мл 2,2,2-трифторетанолу в атмосфері аргону при 0°C додавали по краплям розчин 81,3 мг (1,246 ммоль) гідроксиду калію в 600 мкл води. Дану суміш піддавали дефлегмації протягом 2 доби, потім охолоджували до кімнатної температури і вливали в суміш лід/вода. Отриману суспензію фільтрували і сушили під вакуумом з виходом вказаної в заголовку сполуки (112 мг, 47%) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр (m/z): 317,2 (M+H).

с) Стадія 3: 2-Метокси-6-(2,2,2-трифтор-етокси)-4-трифторметил-бензойна кислота

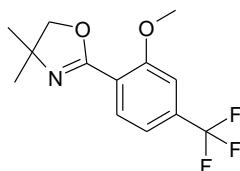
Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-метокси-6-(2,2,2-трифтор-етокси)-4-трифторметил-бензонітрилу з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі В.14. Мас-спектр (m/z): 316,9 (M-H).

Приклад В.16

Одержання 2-Етил-3-метил-4-трифторметил-бензоїл хлориду



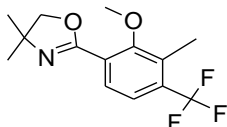
а) Стадія 1: 2-(2-Метокси-4-трифторметил-феніл)-4,4-диметил-4,5-дигідро-оксазол



До розчину 24,98 г (113 ммоль) 4-(трифторметил)-2-метокси-бензойної кислоти в 220 мл толуолу додавали 82 мл (1,13 моль) тіонілхлориду і 5 крапель диметилформаміду. Дану суміш нагрівали до 80°C протягом 3 г. Потім реакційну суміш концентрували при 50°C/10 мбар (100 Па). Хлорангідрид, що залишився, 27,9 г світло-жовтої рідини, розчиняли в 160 мл охолодженого до 0°C дихлорметану, і додавали розчин 20,34 г (228 ммоль) 2-аміно-2-метилпропан-1-олу в 60 мл дихлорметану. Дану суміш залишали перемішуватися протягом 16 г при температурі навколишнього середовища. Отриману жовтувату суспензію розбавляли водою, водну фазу упарювали, і органічну фазу 3 рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Одержаний неочищений продукт, N-(2-гідрокси-1,1-диметил-етил)-2-метокси-4-трифтор-метил-бензамід (33,2 г, світло-жовту олію)

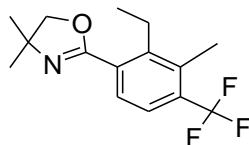
розчиняли в 220 мл дихлорметану і охолоджували до 0°C. Потім додавали по краплям 24,7 мл (340 ммоль) тіонілхлориду, і одержаний світло-жовтий розчин перемішували протягом 16 г при температурі навколишнього середовища. Потім рН доводили до 10 шляхом додавання насиченого водного розчину Na₂CO₃. Водний шар відокремлювали і 3 рази екстрагували трет-бутилметиловим ефіром. Об'єднані органічні фази двічі промивали сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої олії, яку використовували без додаткової очистки. Мас-спектр (m/z): 274,1 (M+H⁺).

b) Стадія 2: 2-(2-Метокси-3-метил-4-трифторметил-феніл)-4,4-диметил-4,5-дигідро-оксазол



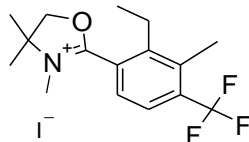
До розчину 5,465 г (20 ммоль) 2-(2-метокси-4-трифторметил-феніл)-4,4-диметил-4,5-дигідро-оксазолу в 60 мл сухого ТГФ при температурі < -60°C додавали 11,0 мл (22 ммоль) 2 М розчину діізопропіламіді літію в суміші ТГФ/гептани/етилбензол, і Дану суміш перемішували протягом 1,5 г при температурі < -60°C. до отриманого темно-коричневого розчину по краплям протягом 10 хв додавали 2,5 мл (40 ммоль) йодметану (екзотермічна реакція, Ті < -48°C). Одержаний світло-коричневий розчин перемішували при температурі < -50°C протягом 2,5 г, потім гасили шляхом додавання насиченого водного розчину NH₄Cl і три рази екстрагували трет-бутилметиловим ефіром. Об'єднані органічні фази промивали 3 рази сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і упарювали з одержанням 7,002 г жовтої твердої речовини, яку очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі (5-10% AcOEt в гептані протягом 25 хв і гептан/AcOEt 90:10 протягом 20 хв) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої олії. Мас-спектр (m/z): 288,12 (M+H⁺).

с) Стадія 3: 2-(2-Етил-3-метил-4-трифторметил-феніл)-4,4-диметил-4,5-дигідро-оксазол



До охолодженого розчину 355 мг (1,17 ммоль) 2-(2-метокси-3-метил-4-трифторметил-феніл)-4,4-диметил-4,5-дигідро-оксазолу в 4 мл ТГФ по краплям протягом 20 хв при температурі < 10°C додавали 2,35 мл (4,7 ммоль) 2 М розчину хлориду етилмагнію в ТГФ. Одержаний коричневий розчин перемішували протягом 1 г при температурі навколишнього середовища, потім гасили шляхом додавання насиченого водного розчину NH₄Cl (з використанням охолодження в крижаній бані) і три рази екстрагували трет-бутилметиловим ефіром. Об'єднані органічні фази промивали три рази сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і упарювали з одержанням 2-(2-етил-3-метил-4-трифторметил-феніл)-4,4-диметил-4,5-дигідро-оксазолу у вигляді жовтої олії. Мас-спектр (ISP (іонорозпилення в режимі позитивних іонів)): 286,1 ((M+H)⁺).

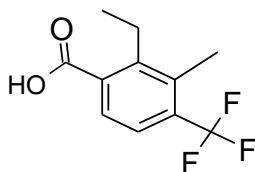
d) Стадія 4: 2-(2-Етил-3-метил-4-трифторметил-феніл)-3,4,4-триметил-4,5-дигідро-оксазол-3-ія йодид



До розчину 837 мг (2,9 ммоль) 2-(2-етил-3-метил-4-трифторметил-феніл)-4,4-диметил-4,5-дигідро-оксазолу в 8 мл нітрометану додавали 1,47 мл (23,5 ммоль) йодистого метилу, і дану суміш нагрівали в герметично закритій пробірці до 70°C протягом 18 г. Одержаний коричневий розчин розбавляли трет-бутилметиловим ефіром, дану суспензію фільтрували, і осад промивали трет-бутилметиловим ефіром і сушили з одержанням 2-(2-етил-3-метил-4-

трифторметил-феніл)-3,4,4-триметил-4,5-дигідро-оксазол-3-ія йодиду у вигляді безбарвної твердої речовини. Мас-спектр (ISP): 300,1 (M^+).

е) Стадія 5: 2-Етил-3-метил-4-трифторметил-бензойна кислота



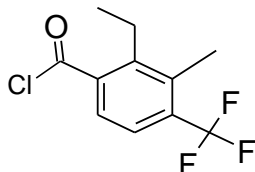
5

Розчин 960 мг (2,25 ммоль) 2-(2-етил-3-метил-4-трифторметил-феніл)-3,4,4-триметил-4,5-дигідро-оксазол-3-ія йодиду в 10 мл MeOH і 5 мл 20% NaOH нагрівали до 70°C протягом 17 г. Одержаний жовтий розчин охолоджували до кімнатної температури, відганяли MeOH, і залишок підкисляли до pH 1 шляхом додавання концентрованої HCl і три рази екстрагували трет-бутилметиловим ефіром. Об'єднані органічні фази двічі промивали сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і упарювали з одержанням 2-етил-3-метил-4-трифторметил-бензойної кислоти у вигляді жовтої твердої речовини. Мас-спектр (ISN (іонорозпилення в режимі негативних іонів)): 231,06 ((M-H)).

10

15

f) Стадія 6: 2-Етил-3-метил-4-трифторметил-бензоїл хлорид

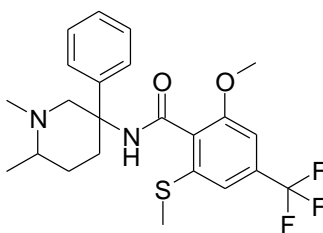


Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-етил-3-метил-4-трифторметил-бензойної кислоти з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі В.6.

20

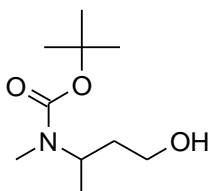
Приклад С.1

Одержання N-(1,6-Диметил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензаміду



25

а) Стадія 1: (3-Гідрокси-1-метил-пропіл)-метил-карбамінової кислоти трет-бутиловий ефір



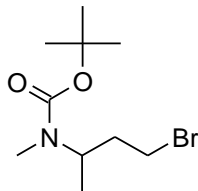
30

До розчину 2 г (19,39 ммоль) 3-(метиламіно)-1-бутанолу (є в продажі, CAS: 89585-18-2) в 15 мл дихлорметану в атмосфері азоту при кімнатній температурі додавали 3,24 мл (23,27 ммоль) триетіламіну. Дану реакційну суміш охолоджували до 0°C, і додавали по краплям розчин 5,13 г (23,27 ммоль) ди-трет-бутил-дикарбонату в 5 мл дихлорметану. Дану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів, потім гасили шляхом додавання

35

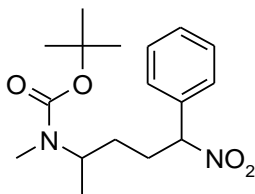
насиченого розчину бікарбонату натрію. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під вакуумом. Залишок очищали на силікагелі (елюент: гептан/етилацетат 0-40%) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (3,3 г, 84%) у вигляді безбарвної олії. Мас-спектр (m/z): 204,3 ($M+H$).

5 b) Стадія 2: (3-Бром-1-метил-пропіл)-метил-карбамінової кислоти трет-бутиловий ефір



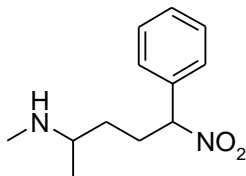
10 До розчину 1 г (4,919 ммоль) (3-гідрокси-1-метил-пропіл)-метил-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру в 12,5 мл дихлорметану в атмосфері азоту при 0°C додавали 1,46 г (5,411 ммоль) трифенілфосфіну і потім розчин 1,79 г (5,411 ммоль) тетрабромід вуглецю в 3,5 мл дихлорметану. Дану реакційну суміш перемішували протягом 3 г при кімнатній температурі. Отриману суспензію концентрували під вакуумом. Залишок очищали на силікагелі (елюент: гептан/етилацетат 0-15%) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (0,74 г, 57%) у вигляді безбарвної олії. Мас-спектр (m/z): 210,1 ($M-56$).

15 c) Стадія 3: Метил-(1-метил-4-нітро-4-феніл-бутил)-карбамінової кислоти трет-бутиловий ефір



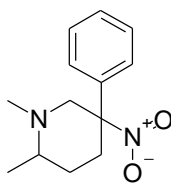
20 До розчину 304 мг (2,219 ммоль) нітрометил-бензолу (CAS: 622-42-4) в 5 мл тетрагідрофурана над молекулярним ситом і 1,29 мл HMPA, що має температуру -78°C, додавали по 2,91 мл (4,654 ммоль) $n\text{-BuLi}$ (1,6 M в гексані). Розчин витримували протягом 45 хв при -78°C, потім додавали по краплям розчин 590,7 мг (2,219 ммоль) (3-бром-1-метил-пропіл)-метил-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру в 1,5 мл тетрагідрофурана над молекулярним ситом. Реакційну суміш витримували протягом 1 г при -78°C, потім залишали повільно, протягом 2 г, нагріватися до -15°C. Потім суміш знову охолоджували до -78°C і гасили шляхом додавання 0,75 мл оцтової кислоти, потім додавали 13 мл насиченого хлориду амонію. Суміш знову нагрівали до кімнатної температури, і водну фазу екстрагували два рази етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під вакуумом. Залишок очищали на силікагелі (елюент: гептан/етилацетат 0-10%) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (201 мг, 28%) у вигляді безбарвної олії. Мас-спектр (m/z): 323,3 ($M+H$).

35 d) Стадія 4: Метил-(1-метил-4-нітро-4-феніл-бутил)-амін



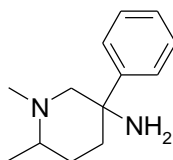
40 Вказану в заголовку сполуку одержували з метил-(1-метил-4-нітро-4-феніл-бутил)-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі А.22 (стадія 4). Мас-спектр (m/z): 223,3 ($M+H$).

е) Стадія 5: 1,2-Диметил-5-нітро-5-феніл-піперидин



До суспензії 138 мг (0,621 ммоль) метил-(1-метил-4-нітро-4-феніл-бутил)-аміну в 2,2 мл діоксану в атмосфері аргону при кімнатній температурі додавали 49,8 мкл (0,683 ммоль) формальдегіду (37% у воді). Дану суміш перемішували протягом 30 хв при кімнатній температурі і потім протягом 4,5 г при 65°C. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли етилацетатом. Додавали сульфат натрію. Суміш фільтрували, і одержаний фільтрат концентрували під вакуумом. Залишок очищали на силікагелі (елюент: гептан/етилацетат 0-20%) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (76 мг, 52%) у вигляді безбарвної олії. Мас-спектр (m/z): 235,3 (M+H).

f) Стадія 6: 1,6-Диметил-3-феніл-піперидин-3-іламін



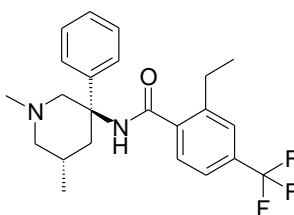
Вказану в заголовку сполуку одержували з 1,2-диметил-5-нітро-5-феніл-піперидину з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі А.17 (стадія 4). Мас-спектр (m/z): 205,3 (M+H).

g) Стадія 7: N-(1,6-Диметил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід

Вказану в заголовку сполуку одержували з 1,6-диметил-3-феніл-піперидин-3-іламіну і 2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензоїл хлориду (Приклад В.6) з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі 16. Мас-спектр (m/z): 453,2 (M+H).

Приклад С.2

Одержання N-((3R,5SR)-1,5-Диметил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-етил-4-трифторметил-бензаміду

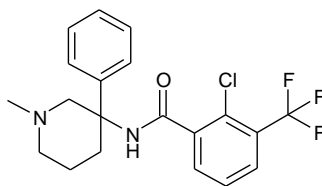


Вказану в заголовку сполуку одержували з (3R,5SR)-1,5-диметил-3-феніл-піперидин-3-іламіну (Приклад А.20) і 2-етил-4-трифторметил-бензойної кислоти (CAS: 854531-63-8) з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі 1. Мас-спектр (m/z): 405,4 (M+H).

Опис прикладів одержання сполук

Приклад 1

рац-2-Хлор-N-(1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-3-трифторметил-бензамід



До розчину 33 мг (0,144 ммоль) 2-хлор-3-(трифторметил)бензойної кислоти (є у продажі), 75 мг (0,197 ммоль) НАТУ і 90 мкл (0,524 ммоль) N-етилдіізопропіламіну в ДМФА (1 мл) додавали розчин 25 мг (0,131 ммоль) рац-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іламіну (Приклад А.1) в ДМФА (0,25 мл). Дану суміш перемішували протягом 22 г при кімнатній температурі. Розчинник видаляли під вакуумом. Залишок розчиняли в етилацетаті. Одержаний розчин один раз промивали водою і двічі насиченим розчином карбонату натрію. Водний шар один раз екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під вакуумом. Одержаний неочищений продукт очищали на силікагелі (елюент: гептан/етилацетат 0-100%) з виходом вказаної в заголовку сполуки (27 мг, 52%) у вигляді світло-жовтої олії. Мас-спектр (m/z): Мас-спектр (m/z): 397,2 (M+H).

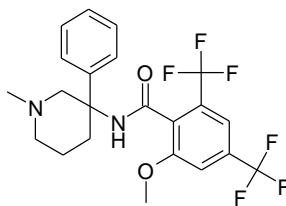
За аналогією зі сполукою Приклада 1 сполуки 2-15, приведені в наступній Таблиці, одержували з відповідних кислотних похідних і піперидинових похідних.

Приклад №	Структура	Систематична назва	Вихідні речовини	Знайдено: ММ (МН ⁺)
2		рац-N-(1-Метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2,4-біс-трифторметил-бензамід	рац-1-Метил-3-феніл-піперидин-3-іламін (Приклад А.1) і 2,4-біс(трифторметил)бензойна кислота (є в продажі)	431,3
3		рац-2-Бром-N-(1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензамід	рац-1-Метил-3-феніл-піперидин-3-іламін (Приклад А.1) і 2-Бром-4-трифторметил-бензойна кислота (CAS: 328-89-2)	441,2
4		рац-2-Етил-N-(1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензамід	рац-1-Метил-3-феніл-піперидин-3-іламін (Приклад А.1) і 2-Етил-4-трифторметил-бензойна кислота (CAS: 854531-63-8)	391,2
5		рац-2-Фтор-N-(1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4,6-біс-трифторметил-бензамід	рац-1-Метил-3-феніл-піперидин-3-іламін (Приклад А.1) і 2-фтор-4,6-біс(трифторметил)бензойна кислота (є в продажі)	449,2
6		рац-2-Хлор-N-(1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4,6-біс-трифторметил-бензамід	рац-1-Метил-3-феніл-піперидин-3-іламін (Приклад А.1) і 2-хлор-4,6-біс(трифторметил)бензойна кислота (є в продажі)	465,1
7		рац-2-Бром-6-метокси-N-(1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензамід	рац-1-Метил-3-феніл-піперидин-3-іламін (Приклад А.1) і 2-Бром-6-метокси-4-трифторметил-бензойна кислота (Приклад В1)	471,1

8		рац-2-Метокси-6-метилсульфаніл-N-(1-метил-3-пара-толіл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензамід	рац-1-Метил-3-пара-толіл-піперидин-3-іламін (Приклад А.4) і 2-Метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензойна кислота (Приклад В.2)	453,3
9		рац-4'-Фтор-біфеніл-2-карбонової кислоти (1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-амід	рац-1-Метил-3-феніл-піперидин-3-іламін (Приклад А.1) і 4'-фторбіфеніл-2-карбонова кислота (є в продажі)	389,1
10		рац-N-(1-Метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-піридин-3-іл-бензамід	рац-1-Метил-3-феніл-піперидин-3-іламін (Приклад А.1) і 2-піридин-3-іл-бензойна кислота (є в продажі)	372,2
11		рац-N-(1,2-Диметил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід	рац-1,2-Диметил-3-феніл-піперидин-3-іламін (Приклад А.5) і 2-Метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензойна кислота (Приклад В.2)	453,2
12		рац-2-Етоксид-N-(1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензамід	рац-1-Метил-3-феніл-піперидин-3-іламін (Приклад А.1) і 2-Етоксид-4-трифторметил-бензойна кислота (CAS: 334018-39-2)	407,4
13		рац-2-Циклопропіл-N-(1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензамід	рац-1-Метил-3-феніл-піперидин-3-іламін (Приклад А.1) і 2-Циклопропіл-4-трифторметил-бензойна кислота (Приклад В.3)	403,3
14		рац-5-Трифторметил-біфеніл-2-карбонової кислоти (1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-амід	рац-1-Метил-3-феніл-піперидин-3-іламін (Приклад А.1) і 5-Трифторметил-біфеніл-2-карбонова кислота (Приклад В.4)	439,4
15		рац-2-Ізопропокси-N-(1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензамід	рац-1-Метил-3-феніл-піперидин-3-іламін (Приклад А.1) і 2-Ізопропокси-4-трифторметил-бензойна кислота (Приклад В.5)	421,2

Приклад 16

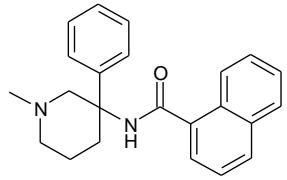
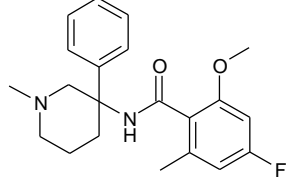
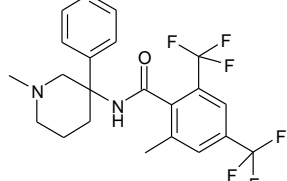
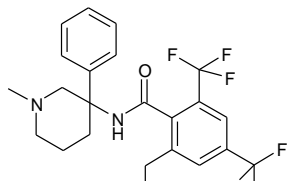
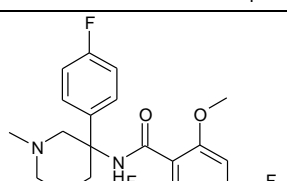
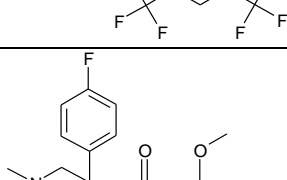
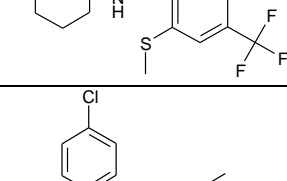
рац-2-Метокси-N-(1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4,6-біс-трифторметил-бензамід



До розчину 205 мг (1,077 ммоль) рац-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іламіну (Приклад А.1) і 369 мкл (2,154 ммоль) N-етилдіізопропіламіну в дихлорметані (2,5 мл) додавали по краплям розчин 430 мг (1,4 ммоль) 2-метокси-4,6-біс-трифторметил-бензоїл хлориду (CAS: 886503-47-5) в дихлорметані (2,0 мл) при кімнатній температурі. Дану суміш перемішували протягом 16 г при кімнатній температурі. Розчинник видаляли під вакуумом. Одержаний неочищений продукт очищали на силікагелі (елюент: гептан/етилацетат 0-100%) з виходом вказаної в заголовку сполуки (340 мг, 69%) у вигляді світло-жовтої піни. Мас-спектр (m/z): 461,4 (M+H).

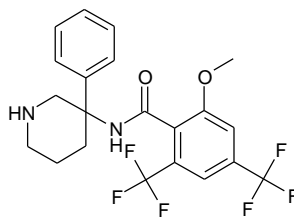
За аналогією зі сполукою Приклада 16, сполуки 17-28, приведені в наступній Таблиці, одержували з відповідних ацилхлоридних похідних і відповідних піперидинових похідних.

Приклад №	Структура	Систематична назва	Вихідні речовини	Знайдено: MM (MН ⁺)
17		рац-2,4-Дихлор-N-(1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-бензамід	рац-1-Метил-3-феніл-піперидин-3-іламін (Приклад А.1) і 2,4-дихлор-бензоїл хлорид (CAS: 98499-66-2)	363,1
18		рац-2-Метокси-N-(1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід	рац-1-Метил-3-феніл-піперидин-3-іламін (Приклад А.1) і 2-Метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензоїл хлорид (Приклад В.6)	439,4
19		рац-N-(1-Метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід	рац-1-Метил-3-феніл-піперидин-3-іламін (Приклад А.1) і 2-Метилсульфаніл-4-трифторметил-бензоїл хлорид (CAS: 956830-68-5)	409,3
20		рац-2-Метил-N-(1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензамід	рац-1-Метил-3-феніл-піперидин-3-іламін (Приклад А.1) і 2-Метил-4-трифторметил-бензоїл хлорид (CAS: 98499-66-2)	377,3
21		рац-2-Хлор-N-(1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-5-трифторметил-бензамід	рац-1-Метил-3-феніл-піперидин-3-іламін (Приклад А.1) і 2-Хлор-5-трифторметил-бензоїл хлорид (CAS: 657-05-6)	397,2

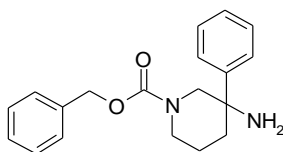
22		рац-Нафталін-1-карбонової кислоти (1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-амід	рац-1-Метил-3-феніл-піперидин-3-іламін (Приклад А.1) і 1-Нафтоїл хлорид (є в продажі)	345,3
23		рац-4-Фтор-2-метокси-6-метил-N-(1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-бензамід	рац-1-Метил-3-феніл-піперидин-3-іламін (Приклад А.1) і 4-Фтор-2-метокси-6-метил-бензоїл хлорид (CAS: 960531-76-4)	357,4
24		рац-2-Метил-N-(1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4,6-біс-трифторметил-бензамід	рац-1-Метил-3-феніл-піперидин-3-іламін (Приклад А.1) і 2-Метил-4,6-біс-трифторметил-бензоїл хлорид (CAS: 895580-42-4)	445,4
25		рац-2-Етил-N-(1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4,6-біс-трифторметил-бензамід	рац-1-Метил-3-феніл-піперидин-3-іламін (Приклад А.1) і 2-Етил-4,6-біс-трифторметил-бензоїл хлорид (Приклад В.7)	459,4
26		рац-N-[3-(4-Фтор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іл]-2-метокси-4,6-біс-трифторметил-бензамід	рац-3-(4-Фтор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іламін (Приклад А.2) і 2-Метокси-4,6-біс-трифторметил-бензоїл хлорид (CAS: 886503-47-5)	479,1
27		рац-N-[3-(4-Фтор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іл]-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід	рац-3-(4-Фтор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іламін (Приклад А.2) і 2-Метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензоїл хлорид (Приклад В1)	457,2
28		рац-N-[3-(4-Хлор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іл]-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід	рац-3-(4-Хлор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іламін (Приклад А.3) і 2-Метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензоїл хлорид (Приклад В1)	473,3

Приклад 29

рац-2-Метокси-N-(3-феніл-піперидин-3-іл)-4,6-біс-трифторметил-бензамід



а) Стадія 1: рац-3-Аміно-3-феніл-піперидин-1-карбонової кислоти бензиловий ефір



5

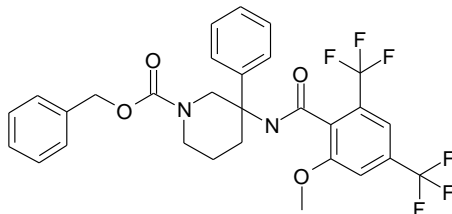
До киплячого розчину 500 мг (1,486 ммоль) рац-3-азидо-3-феніл-піперидин-1-карбонової кислоти бензилового ефіру (Приклад А.1, стадія 2) і 281 мг (7,43 ммоль) NaBH_4 в ТГФ (5 мл) по краплям протягом 1,5 г додавали 2,0 мл метанола. Дану суміш піддавали дефлегмації додатково протягом 1 г і потім перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали ще 114 мг (3 ммоль) NaBH_4 , і суміш піддавали дефлегмації протягом 2 г. Потім суміш охолоджували в крижаній бані і підкисляли шляхом додавання 1 н. HCl . Суміш підлужували шляхом додавання 1 н. NaOH і три рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під вакуумом. Одержаний неочищений продукт очищали на силікагелі (елюент: гептан/етилацетат 0-100%) з виходом вказаної в заголовку сполуки (220 мг, 48%) у вигляді безбарвної олії. Мас-спектр (m/z): 311,4 ($M+H$).

10

15

б) Стадія 2: рац- 3-(2-Метокси-4,6-біс-трифторметил-бензоіламіно)-3-феніл-піперидин-1-карбонової кислоти бензиловий ефір

20



25

Вказану в заголовку сполуку одержували з рац-3-аміно-3-феніл-піперидин-1-карбонової кислоти бензилового ефіру і 2-метокси-4,6-біс-трифторметил-бензоїл хлориду (CAS: 886503-47-5) з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі 16.

с) Стадія 3: рац-2-Метокси-N-(3-феніл-піперидин-3-іл)-4,6-біс-трифторметил-бензамід

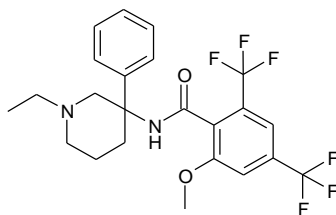
30

До розчину 445 мг (0,767 ммоль) рац-3-(2-метокси-4,6-біс-трифторметил-бензоіламіно)-3-феніл-піперидин-1-карбонової кислоти бензилового ефіру в метанолі (4,5 мл) додавали 44 мг 10%. Pd/C Дану суміш перемішували протягом 1,5 г при кімнатній температурі в атмосфері водню. Реактор продували аргоном. Каталізатор відфільтровували, і фільтрат концентрували під вакуумом з одержанням вказаної в заголовку сполуки (330 мг, 96%) у вигляді білої піни. Мас-спектр (m/z): 447,3 ($M+H$).

Приклад 30

рац-N-(1-Етил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-метокси-4,6-біс-трифторметил-бензамід

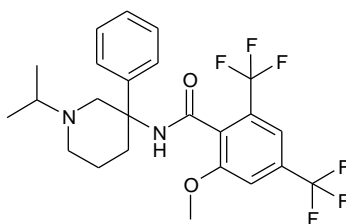
35



До розчину 25. мг (0,056 ммоль) рац-2-метокси-N-(3-феніл-піперидин-3-іл)-4,6-біс-трифторметил-бензаміду в 0,25 мл дихлорметану додавали 19,7 мкл (0,112 ммоль) N-етилдіізопропіламіну і потім 6,0 мкл (0,0728 ммоль) йодетану. Розчин перемішували протягом 20 г при кімнатній температурі. Розчинник видаляли під вакуумом. Одержаний неочищений продукт очищали на силікагелі (елюент: гептан/етилацетат 0-100%) з виходом вказаної в заголовку сполуки (15 мг, 58%) у вигляді безбарвної олії. Мас-спектр (m/z): 475,2 (M+H).

Приклад 31

рац-N-(1-Ізопропил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-метокси-4,6-біс-трифторметил-бензамід



До розчину 35,7 мг (0,08 ммоль) рац-2-метокси-N-(3-феніл-піперидин-3-іл)-4,6-біс-трифторметил-бензаміду в метанолі додавали 28 мкл (0,48 ммоль) оцтової кислоти, 59 мкл (0,8 ммоль) ацетону і потім 30 мг (0,4 ммоль) ціаноборгідриду натрію. Дану суміш перемішували протягом 4 г при кімнатній температурі. Розчинник видаляли під вакуумом. Залишок переносили в етилацетат. Дану суміш один раз промивали 1 н. розчином NaOH, один раз водою і один раз сольовим розчином. Водний шар один раз екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під вакуумом. Одержаний неочищений продукт очищали на силікагелі (елюент: гептан/етилацетат 0-100%) з виходом вказаної в заголовку сполуки (33 мг, 85%) у вигляді білої піни. Мас-спектр (m/z): 489,4 (M+H).

За аналогією зі сполукою Приклада 31 сполуки 32-34, приведені в наступній Таблиці, одержували з рац-2-метокси-N-(3-феніл-піперидин-3-іл)-4,6-біс-трифторметил-бензаміду і карбонільних похідних.

Приклад №	Структура	Систематична назва	Вихідні речовини	Знайдено: ММ (МН ⁺)
32		рац-N-(1-Циклопентил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-метокси-4,6-біс-трифторметил-бензамід	циклопентанон	515,5
33		рац-N-(1-Циклопропилметил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-метокси-4,6-біс-трифторметил-бензамід	циклопропанкар-боксальдегід	501,3
34		рац-2-Метокси-N-[3-феніл-1-(тетрагідро-піран-4-іл)-піперидин-3-іл]-4,6-біс-трифторметил-бензамід	тетрагідро-4Н-піран-4-он	531,3

Сполуки Прикладів 35-38 одержані шляхом розділення рацемічної суміші з використанням хіральної РХВД.

Приклад №	Структура	Систематична назва	Вихідна рацемічна суміш	Час утримання (хв)*	Знайдено: ММ (МН ⁺)
35		2-Метокси-N-((S)-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4,6-біс-трифторметил-бензамід	рац-2-Метокси-N-(1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4,6-біс-трифторметил-бензамід (Приклад 16)	5,4	461,4
36		2-Метокси-N-((R)-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4,6-біс-трифторметил-бензамід	рац-2-Метокси-N-(1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4,6-біс-трифторметил-бензамід (Приклад 16)	10,3	461,4
37		2-Метокси-N-((S)-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензаміда гідрохлорид	рац-2-Метокси-N-(1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід (Приклад 18)	7,3	439,3
38		2-Метокси-N-((R)-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензаміда гідрохлорид	рац-2-Метокси-N-(1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід (Приклад 18)	14,1	439,3

*Умови аналітичного розділення:

Колонка: Chiralpak AD; Елюент: 15% Ізопропанол/Гептан; потік: 35 мл, УФ реєстрація: 254 нм

- 5 За аналогією зі сполукою Прикладу 1 сполуки 39-44, приведені в наступній Таблиці, одержували з відповідних кислотних похідних і відповідних піперидинових похідних.

Приклад №	Структура	Систематична назва	Вихідні речовини	Знайдено: ММ (МН ⁺)
39		рац-2-Дифторметокси-N-(1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензамід	рац-1-Метил-3-феніл-піперидин-3-іламін (Приклад А.1) і 2-Дифторметокси-4-трифторметил-бензойна кислота (Приклад В.8)	429,2
40		рац-2-Хлор-N-(1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-6-трифторметил-нікотинаміду гідрохлорид	рац-1-Метил-3-феніл-піперидин-3-іламін (Приклад А.1) і 2-хлор-6-(трифторметил)нікотинова кислота (є в продажі)	398,1

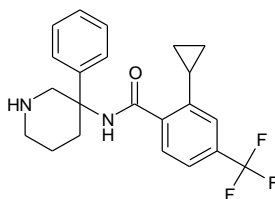
41		рац-2-Хлор-N-(1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-6-трифторметил-нікотинаміду гідрохлорид	рац-1-Метил-3-феніл-піперидин-3-іламін (Приклад А.1) і 2-Піролідін-1-іл-4-трифторметил-бензойна кислота (Приклад В.9)	432,4
42		рац-4-Циклопропіл-2-трифторметил-піримідин-5-карбоної кислоти (1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-амід	рац-1-Метил-3-феніл-піперидин-3-іламін (Приклад А.1) і 4-циклопропіл-2-трифторметилпіримідин-5-карбонова кислота (є в продажі)	405,4
43		рац-2-Циклогексил-N-(1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензамід	рац-1-Метил-3-феніл-піперидин-3-іламін (Приклад А.1) і 2-Циклогексил-4-трифторметил-бензойна кислота (Приклад В.10)	445,4
44		рац-2-Циклопентил-N-(1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензамід	рац-1-Метил-3-феніл-піперидин-3-іламін (Приклад А.1) і 2-Циклопентил-4-трифторметил-бензойна кислота (Приклад В.11)	431,3

За аналогією зі сполукою Прикладу 16 сполуки 45-48, приведені в наступній Таблиці, одержували з відповідних ацилхлоридних похідних і піперидинових похідних.

Приклад №	Структура	Систематична назва	Вихідні речовини	Знайдено: ММ (МН ⁺)
45		рац-N-[3-(3-Хлор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іл]-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензаміду гідрохлорид	рац-3-(3-Хлор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іламін (Приклад А.6) і 2-Метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензоїл хлорид (Приклад В.6)	473,2
46		рац-2-Метокси-N-[3-(4-метокси-феніл)-1-метил-піперидин-3-іл]-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід	рац-3-(4-Метокси-феніл)-1-метил-піперидин-3-іламін (Приклад А.7) і 2-Метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензоїл хлорид (Приклад В.6)	469,2
47		рац-N-(5-Фтор-1'-метил-1',4',5',6'-тетрагідро-2`H-[2,3']біпіридиніл-3'-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід	рац-5-Фтор-1'-метил-1',4',5',6'-тетрагідро-2H-[2,3']біпіридиніл-3'-іламін (Приклад А.8) і 2-Метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензоїл хлорид (Приклад В.6)	458,2
48		рац-N-(5-Фтор-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід	рац-5-Фтор-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іламін (Приклад А.9) і 2-Метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензоїл хлорид (Приклад В.6)	457,2

Приклад 49

рац-2-Циклопропіл-N-(3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензамід



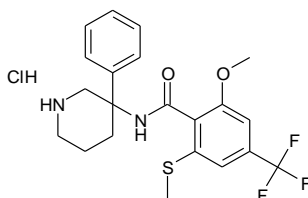
5

Вказану в заголовку сполуку одержували з рац-3-аміно-3-феніл-піперидин-1-карбонової кислоти бензилового ефіру і 2-циклопропіл-4-трифторметил-бензойної кислоти (Приклад В.3) з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі 29. Мас-спектр (m/z): 389,1 (MH⁺).

10

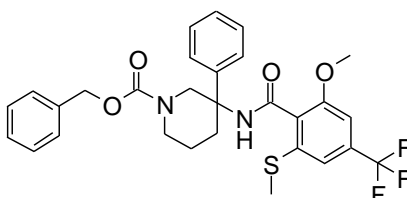
Приклад 50

рац-2-Метокси-6-метилсульфаніл-N-(3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензаміду гідро хлорид



15

а) Стадія 1: рац-3-(2-Метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензоіламіно)-3-феніл-піперидин-1-карбонової кислоти бензиловий ефір



20

Вказану в заголовку сполуку одержували з рац-3-аміно-3-феніл-піперидин-1-карбонової кислоти бензилового ефіру (Приклад 29, стадія 1) і 2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензоіл хлориду (Приклад В.6) з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі 16. Мас-спектр (m/z): 559,1 (MH⁺).

25

б) Стадія 2: рац-2-Метокси-6-метилсульфаніл-N-(3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензаміду гідрохлорид

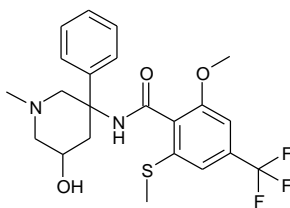
До розчину 50 мг (0,0895 ммоль) рац-3-(2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензоіламіно)-3-феніл-піперидин-1-карбонової кислоти бензилового ефіру в 1 мл етанолу в атмосфері аргону при кімнатній температурі додавали 57 мг (0,895 ммоль) формиату амонію і 50 мг 10% Pd/C. Дану суміш піддавали дефлегмації протягом 20 хв, фільтрували, і одержаний фільтрат концентрували під вакуумом. Залишок переносили у воду. Водний шар підлужували 2 М розчином Na₂CO₃ і 3 рази екстрагували дихлорметаном. Об'єднані екстракти сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під вакуумом. Одержаний неочищений продукт очищали на силікагелі (елюент: гептан/етилацетат 0-100%) з виходом 13,4 мг продукту, який розчиняли в метанолі. Даний розчин підкисляли 1,6 М розчином HCl в метанолі. Розчинник видаляли під вакуумом з одержанням 13 мг вказаної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини. Мас-спектр (m/z): 425,1 (MH⁺).

35

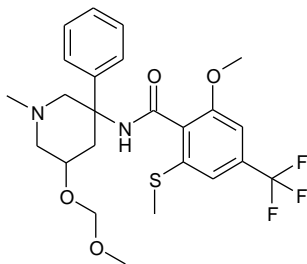
Приклад 51

рац-N-(5-Гідрокси-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід

40



- а) Стадія 1: рац-2-Метокси-N-(5-метоксиметокси-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід



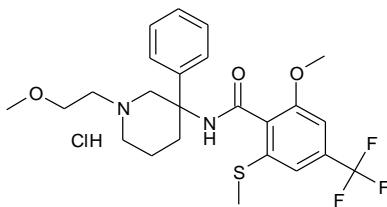
Вказану в заголовку сполуку одержували з рац-5-метоксиметокси-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іламіну (Приклад А.10) і 2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензоїл хлориду (Приклад В.6) з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі 16. Мас-спектр (m/z): 499,3 (MH^+).

б) Стадія 2: рац-N-(5-Гідрокси-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід

До розчину 17 мг (0,0341 ммоль) рац-2-метокси-N-(5-метоксиметокси-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензаміду в 0,5 мл метанолу додавали 102 мкл (0,102 ммоль) 1 н. розчину HCl у воді. Дану суміш перемішували протягом 30 хв при кімнатній температурі і потім при 65°C в масляній бані протягом 24 г. Розчинник видаляли під вакуумом. Залишок переносили у воду. Водний шар підлучували 2 М розчином Na_2CO_3 і 3 рази екстрагували дихлорметаном. Об'єднані екстракти сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під вакуумом. Одержаний неочищений продукт очищали на силікагелі (елюент: гептан/етилацетат 0-100%) з виходом вказаної в заголовку сполуки (8 мг, 52%) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр (m/z): 455,2 (MH^+).

Приклад 52

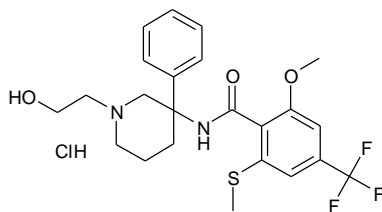
рац-2-Метокси-N-[1-(2-метокси-етил)-3-феніл-піперидин-3-іл]-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензаміду гідрохлорид



Вказану в заголовку сполуку одержували з рац-2-метокси-6-метилсульфаніл-N-(3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензаміду гідрохлориду (Приклад 50) і 2-бромметилметилового ефіру з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі 30. Мас-спектр (m/z): 483,2 (MH^+).

Приклад 53

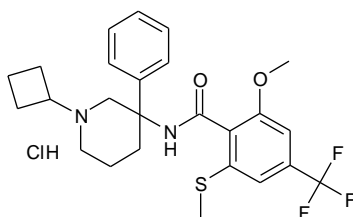
рац-N-[1-(2-Гідрокси-етил)-3-феніл-піперидин-3-іл]-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензаміду гідро хлорид



Вказану в заголовку сполуку одержували з рац-2-метокси-6-метилсульфаніл-N-(3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензаміду гідрохлориду (Приклад 50) і 2-йодетанолу з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі 30. Мас-спектр (m/z): 469,2 (MH⁺).

Приклад 54

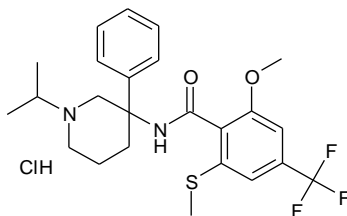
рац-N-(1-Циклобутил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензаміду гідро хлорид



Вказану в заголовку сполуку одержували з рац-2-метокси-6-метилсульфаніл-N-(3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензаміду гідрохлориду (Приклад 50) і циклобутанону з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі 31. Мас-спектр (m/z): 479,1 (MH⁺).

Приклад 55

рац-N-(1-Ізопропіл-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензаміду гідрохлорид



Вказану в заголовку сполуку одержували з рац-2-метокси-6-метилсульфаніл-N-(3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензаміду гідрохлориду (Приклад 50) і ацетону з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі 31. Мас-спектр (m/z): 467,2 (MH⁺).

Сполуки Прикладов 56-57 одержані шляхом розділення рацемічної суміші з використанням хіральної РХВД і наступного перетворення в гідрохлоридну сіль з використанням HCl/Метанол.

Приклад №	Структура	Систематична назва	Вихідна рацемічна суміш	Час утримання (хв)*	Знайдено: ММ (MH ⁺)
56		2-Циклопропіл-N-((S)-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензаміду гідрохлорид	рац-2-Циклопропіл-N-(1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензамід (Приклад 13)	5,6	403,3

57		2-Циклопропіл-N-((R)-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензаміду гідрохлорид	рац-2-Циклопропіл-N-(1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензамід (Приклад 13)	18,8	403,3
----	--	---	---	------	-------

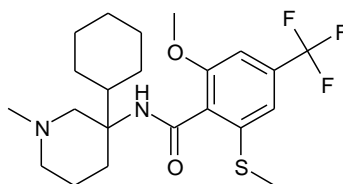
*Умови аналітичного розділення:

Колонка: Chiralpak AD; Елюент: 15% Ізопропанол/Гептан; потік 35 мл, УФ-реєстрація: 254 нм

Приклад 58

рац-N-(3-Циклогексил-1-метил-піперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід

5

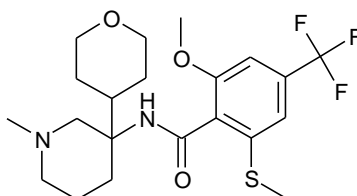


Вказану в заголовку сполуку одержували з рац-3-циклогексил-1-метил-піперидин-3-іламіну (Приклад А.11) і 2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензоїл хлориду (Приклад В6) з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі 16. Мас-спектр (m/z): 445,2 (M⁺).

Приклад 59

рац-2-Метокси-6-метилсульфаніл-N-[1-метил-3-(тетрагідро-піран-4-іл)-піперидин-3-іл]-4-трифторметил-бензамід

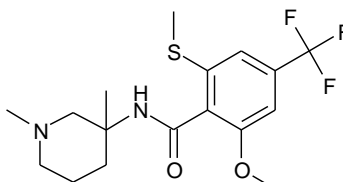
15



Вказану в заголовку сполуку одержували з рац-1-метил-3-(тетрагідро-піран-4-іл)-піперидин-3-іламіну (Приклад А.12) і 2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензоїл хлориду (Приклад В6) з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі 16. Мас-спектр (m/z): 447,2 (M⁺).

Приклад 60

рац-N-(1,3-Диметил-піперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід

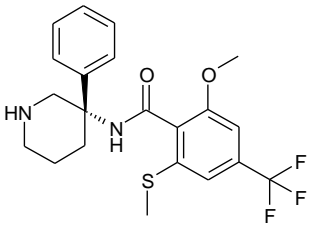
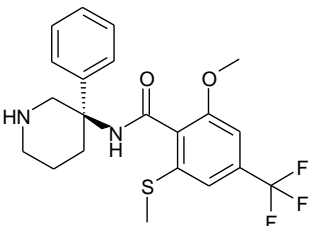


25

Вказану в заголовку сполуку одержували з рац-1,3-диметил-піперидин-3-іламін дигідрохлориду (Приклад А.13) і 2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензоїл хлориду (Приклад В6) з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі 16. Мас-спектр (m/z): 377,3 (M⁺).

30

Сполуки Прикладів 61-62 одержані шляхом розділення рацемічної суміші з використанням хіральної РХВД.

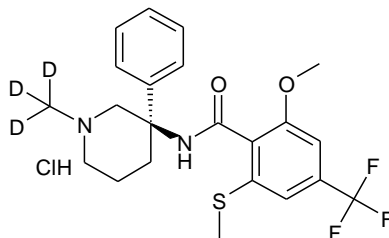
Приклад №	Структура	Систематична назва	Вихідна рацемічна суміш	Час утримання (хв)*	Знайдено: ММ (МН ⁺)
61		2-Метокси-6-метилсульфаніл-N-((S) або (R))-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензамід	рац-2-Метокси-6-метилсульфаніл-N-(3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензамід (Приклад 50)	11,0	425,1
62		2-Метокси-6-метилсульфаніл-N-((R) або (S))-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензамід	рац-2-Метокси-6-метилсульфаніл-N-(3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензамід (Приклад 50)	13,5	425,1

*Умови аналітичного розділення:

Колонка: Chiralpak AD; Елюент: 15% Ізопропанол/Гептан

5 Приклад 63

[2H-метил]-2-Метокси-N-(R) або (S)-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензаміду гідро хлорид



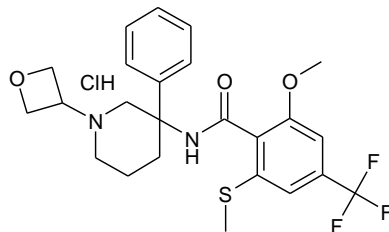
10

Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-метокси-6-метилсульфаніл-N-((R) або (S))-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензаміду (Приклад 62) і три-дейтеріометил йодиду з використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі 30. Мас-спектр (m/z): 442,3 (МН⁺).

15

Приклад 64

рац-2-Метокси-6-метилсульфаніл-N-(1-оксетан-3-іл-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензаміду гідрохлорид



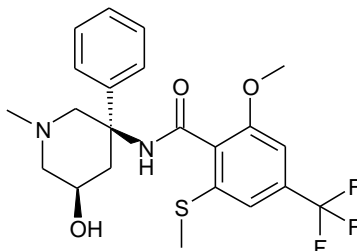
20

Вказану в заголовку сполуку одержували з рац-2-метокси-6-метилсульфаніл-N-(3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензаміду гідрохлориду (Приклад 50) і оксетанону з

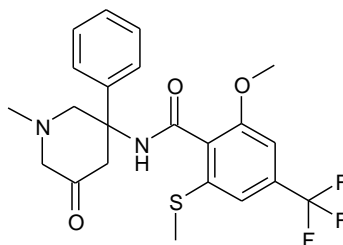
використанням методики, аналогічній методиці синтезу, описаної в Прикладі 31. Мас-спектр (m/z): 481,1 (MH^+).

Приклад 65

5 N-((3RS,5RS)-5-Гідрокси-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід



10 а) Стадія 1: рац-2-Метокси-N-(1-метил-5-оксо-3-феніл-піперидин-3-іл)-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід



15 До розчину 11 мкл (0,21 ммоль) оксалілхлориду в 0,8 мл дихлорметану, що має температуру -50°C , протягом 15 хв додавали розчин 17,2 мкл ДМСО в 0,2 мл дихлорметану. Дану реакційну суміш перемішували протягом 10 хв, потім додавали протягом 15 хв розчин 50 мг (0,11 ммоль) рац-N-(5-гідрокси-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензаміду (Приклад 51) в 0,8 мл дихлорметану. Після перемішування протягом 30 хв додавали 77 мкл (0,55 ммоль) триетиламіну. Реакційну суміш перемішували протягом 15 хв, потім залишали нагріватися до кімнатної температури і гасили водою, водний шар екстрагували дихлорметаном. Об'єднані екстракти сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під вакуумом. Одержаний неочищений продукт очищали на силікагелі (елюент: гептан/етилацетат 0-15%) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (44 мг, 89%) у вигляді білої піни. Мас-спектр (m/z): 453,1 (MH^+).

25 б) Стадія 2: N-((3RS,5RS)-5-Гідрокси-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід

30 До розчину 23 мг (0,0508 ммоль) рац-2-метокси-N-(1-метил-5-оксо-3-феніл-піперидин-3-іл)-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензаміду в 0,46 мл метанолу додавали 3,9 мг (0,102 ммоль) боргідриду натрію. Дану суміш перемішували протягом 30 хв при кімнатній температурі, гасили шляхом додавання 1,0 мл 1 н. HCl і перемішували протягом 15 хв. Додавали воду, і отриману суміш підлужували 2 М розчином карбонату натрію. Потім суміш 3 рази екстрагували дихлорметаном. Об'єднані екстракти сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під вакуумом. Одержаний неочищений продукт очищали на силікагелі (елюент: гептан/етилацетат 0-100%) з виходом вказаної в заголовку сполуки (4,5 мг, 20%) у вигляді білої твердої речовини. Мас-спектр (m/z): 455,2 (MH^+).

35 За аналогією зі сполукою Прикладу 1 сполуки 66-84, приведені в наступній Таблиці, одержували з відповідних кислотних похідних і відповідних піперидинових похідних.

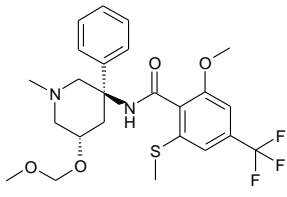
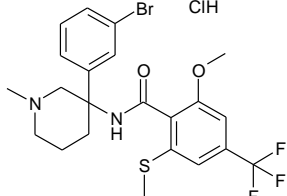
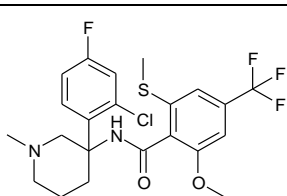
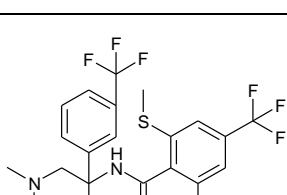
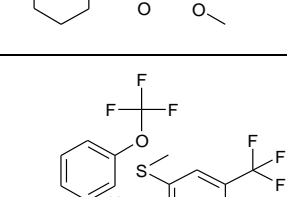
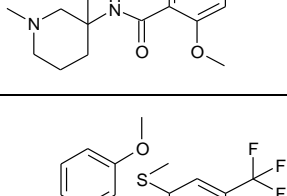
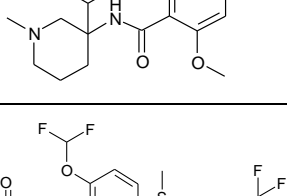
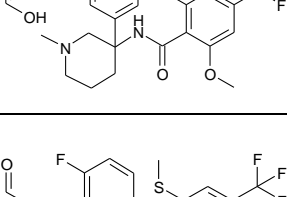
Приклад №	Структура	Систематична назва	Вихідні речовини	Знай- дено: ММ (МН ⁺)
66		рац-2-Циклобутил-N-(1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензаміду гідрохлорид	рац-1-Метил-3-феніл-піперидин-3-іламін (Приклад А.1) і 2-Циклобутил-4-трифторметил-бензойна кислота (Приклад В.12)	417,3
67		рац-N-[3-(2,4-Дифтор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іл]-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід	рац-3-(2,4-Дифторфеніл)-1-метил-піперидин-3-іламін (Приклад А.14) і 2-Метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензойна кислота (Приклад В.2)	475,5
68		рац-N-[3-(2-Фтор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іл]-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід	рац-3-(2-Фтор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іламін (Приклад А.15) і 2-Метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензойна кислота (Приклад В.2)	457,6
69		рац-N-[3-(2,5-Дифтор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іл]-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід	рац-3-(2,5-Дифтор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іламін (Приклад А.16) і 2-Метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензойна кислота (Приклад В.2)	475,5
70		рац-2-Ізопропіл-N-(1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензаміду гідрохлорид	рац-1-Метил-3-феніл-піперидин-3-іламін (Приклад А.1) і 2-Ізопропіл-4-трифторметил-бензойна кислота (Приклад В.13)	405,4
71		рац-2-Метокси-6-метилсульфаніл-N-(1-метил-1,4,5,6-тетрагідро-2Н-[3,4']біпіридиніл-3-іл)-4-трифторметил-бензамід	рац-1-Метил-1,4,5,6-тетрагідро-2Н-[3,4']біпіридиніл-3-іламін (Приклад А.17) і 2-Метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензойна кислота (Приклад В.2)	440,2
72		рац-2-Етил-N-(1-метил-1,4,5,6-тетрагідро-2Н-[3,4']біпіридиніл-3-іл)-4-трифторметил-бензаміду гідрохлорид	рац-1-Метил-1,4,5,6-тетрагідро-2Н-[3,4']біпіридиніл-3-іламін (Приклад А.17) і 2-Етил-4-трифторметил-бензойна кислота (CAS: 854531-63-8)	392,2

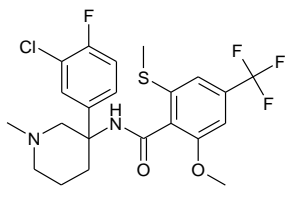
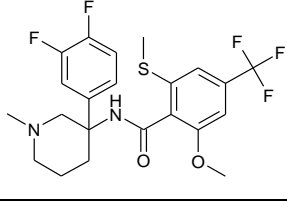
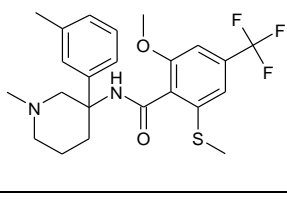
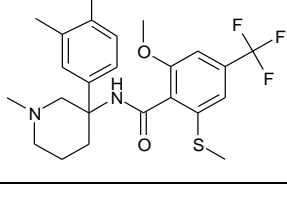
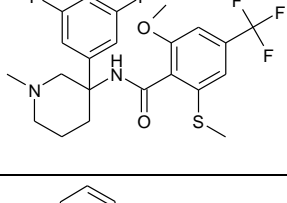
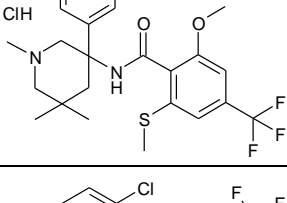
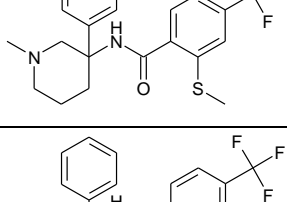
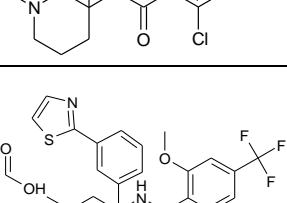
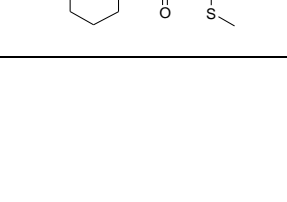
73		рац-2-Метокси-6-метилсульфаніл-N-(1-метил-1,4,5,6-тетрагідро-2Н-[3,3']біпіридиніл-3-іл)-4-трифторметил-бензамід	рац-1-Метил-1,4,5,6-тетрагідро-2Н-[3,3']біпіридиніл-3-іламін (Приклад А.18) і 2-Метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензойна кислота (Приклад В.2)	440,2
74		рац-2-Етил-N-(1-метил-1,4,5,6-тетрагідро-2Н-[3,3']біпіридиніл-3-іл)-4-трифторметил-бензаміду гідрохлорид	рац-1-Метил-1,4,5,6-тетрагідро-2Н-[3,3']біпіридиніл-3-іламін (Приклад А.18) і 2-Етил-4-трифторметил-бензойна кислота (CAS: 854531-63-8)	392,2
75		2-Метокси-N-((3R,5SR)-5-метокси-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід	(3R,5SR)-5-Метокси-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іламін (Приклад А.19) і 2-Метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензойна кислота (Приклад В.2)	469,2
76		2-Циклопропіл-N-((3R,5SR)-5-метокси-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензамід	(3R,5SR)-5-Метокси-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іламін (Приклад А.19) і 2-Циклопропіл-4-трифторметил-бензойна кислота (Приклад В.3)	433,4
77		2-Етил-N-((3R,5SR)-5-метокси-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензамід	(3R,5SR)-5-Метокси-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іламін (Приклад А.19) і 2-Етил-4-трифторметил-бензойна кислота (CAS: 854531-63-8)	421,1
78		рац-2,4-Дихлор-6-метокси-N-(1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-бензаміду гідрохлорид	рац-1-Метил-3-феніл-піперидин-3-іламін (Приклад А.1) і 2,4-Дихлор-6-метокси-бензойна кислота (CAS: 92294-09-4)	393
79		рац-4-Метокси-2,6-диметил-N-(1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-бензамід	рац-1-Метил-3-феніл-піперидин-3-іламін (Приклад А.1) і 4-Метокси-2,6-диметил-бензойна кислота (CAS: 37934-89-7)	353,3

80		рац-2,6-Диметокси-N-(1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензамід	рац-1-Метил-3-феніл-піперидин-3-іламін (Приклад А.1) і 2,6-Диметокси-4-трифторметил-бензойна кислота (Приклад В.14)	423,2
81		рац-2-Метокси-N-(1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-6-(2,2,2-трифтор-етокси)-4-трифторметил-бензамід	рац-1-Метил-3-феніл-піперидин-3-іламін (Приклад А.1) і 2-Метокси-6-(2,2,2-трифтор-етокси)-4-трифторметил-бензойна кислота (Приклад В.15)	491,2
82		2-Циклопропіл-N-((3RS,5SR)-1,5-диметил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензаміду гідрохлорид	(3RS,5SR)-1,5-Диметил-3-феніл-піперидин-3-іламін (Приклад А.20) і 2-Циклопропіл-4-трифторметил-бензойна кислота (Приклад В.3)	417,3
83		рац-2-Циклопропіл-4-трифторметил-N-(1,5,5-триметил-3-феніл-піперидин-3-іл)-бензамід	рац-1,5,5-Триметил-3-феніл-піперидин-3-іламін (Приклад А.21) і 2-Циклопропіл-4-трифторметил-бензойна кислота (Приклад В.3)	431,3
84		рац-2-Метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-N-(1,6,6-триметил-3-феніл-піперидин-3-іл)-бензаміду гідрохлорид	рац-1,6,6-Триметил-3-феніл-піперидин-3-іламін (Приклад А.22) і 2-Метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензойна кислота (Приклад В.2)	467,2

За аналогією зі сполукою Прикладу 16 сполуки 85-105, приведені в наступній Таблиці, одержували з відповідних ацилхлоридних похідних і відповідних піперидинових похідних.

Приклад №	Структура	Систематична назва	Вихідні речовини	Знайдено: ММ (МН ⁺)
85		N-((3RS,5SR)-1,5-Диметил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензаміду гідрохлорид	(3RS,5SR)-1,5-Диметил-3-феніл-піперидин-3-іламін (Приклад А.20) і 2-Метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензоїл хлорид (Приклад В.6)	453,5

86		2-Метокси-N-((3RS,5SR)-5-метоксиметокси-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід	рац-5-Метоксиметокси-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іламін (Приклад А.10) і 2-Метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензоїл хлорид (Приклад В.6)	499,3
87		рац-N-[3-(3-Бром-феніл)-1-метил-піперидин-3-іл]-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензаміду гідрохлорид	рац-3-(3-Бром-феніл)-1-метил-піперидин-3-іламін (Приклад А.23) і 2-Метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензоїл хлорид (Приклад В.6)	517,2
88		рац-N-[3-(2-Хлор-4-фтор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іл]-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід	рац-3-(2-Хлор-4-фтор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іламін (Приклад А.24) і 2-Метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензоїл хлорид (Приклад В.6)	491,1
89		рац-2-Метокси-6-метилсульфаніл-N-[1-метил-3-(3-трифторметил-феніл)-піперидин-3-іл]-4-трифторметил-бензамід	рац-1-Метил-3-(3-трифторметил-феніл)-піперидин-3-іламін (Приклад А.26) і 2-Метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензоїл хлорид (Приклад В.6)	507,2
90		рац-2-Метокси-6-метилсульфаніл-N-[1-метил-3-(3-трифторметокси-феніл)-піперидин-3-іл]-4-трифторметил-бензамід	рац-1-Метил-3-(3-трифторметокси-феніл)-піперидин-3-іламін (Приклад А.27) і 2-Метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензоїл хлорид (Приклад В.6)	523,1
91		рац-2-Метокси-N-[3-(3-метокси-феніл)-1-метил-піперидин-3-іл]-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід	рац-3-(3-Метокси-феніл)-1-метил-піперидин-3-іламін (Приклад А.28) і 2-Метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензоїл хлорид (Приклад В.6)	469,2
92		рац-N-[3-(3-Дифторметокси-феніл)-1-метил-піперидин-3-іл]-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід, сіль мурашиної кислоти	рац-3-(3-Дифторметокси-феніл)-1-метил-піперидин-3-іламін (Приклад А.29) і 2-Метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензоїл хлорид (Приклад В.6)	505,2
93		рац-N-[3-(3-Фтор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іл]-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід, сіль мурашиної кислоти	рац-3-(3-Фтор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іламін (Приклад А.30) і 2-Метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензоїл хлорид (Приклад В.6)	457,2

94		рац-N-[3-(3-Хлор-4-фтор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іл]-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід	рац-3-(3-Хлор-4-фтор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іламін (Приклад А.31) і 2-Метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензоїл хлорид (Приклад В.6)	491,1
95		рац-N-[3-(3,4-Дифтор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іл]-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід	рац-3-(3,4-Дифтор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іламін (Приклад А.32) і 2-Метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензоїл хлорид (Приклад В.6)	475,1
96		рац-2-Метокси-6-метилсульфаніл-N-(1-метил-3-мета-толіл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензамід	рац-1-Метил-3-мета-толіл-піперидин-3-іламін (Приклад А.33) і 2-Метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензоїл хлорид (Приклад В.6)	453,2
97		рац-N-[3-(4-Фтор-3-метил-феніл)-1-метил-піперидин-3-іл]-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід	рац-3-(4-Фтор-3-метил-феніл)-1-метил-піперидин-3-іламін (Приклад А.34) і 2-Метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензоїл хлорид (Приклад В.6)	471,2
98		рац-N-[3-(3,5-Дифтор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іл]-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід	рац-3-(3,5-Дифтор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іламін (Приклад А.35) і 2-Метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензоїл хлорид (Приклад В.6)	475,1
99		рац-2-Метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-N-(1,5,5-триметил-3-феніл-піперидин-3-іл)-бензаміду гідрохлорид	рац-1,5,5-Триметил-3-феніл-піперидин-3-іламін (Приклад А.21) і 2-Метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензоїл хлорид (Приклад В.6)	467,2
100		рац-N-[3-(3-Хлор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іл]-2-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід	рац-3-(3-Хлор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іламін (Приклад А.6) і 2-Метилсульфаніл-4-трифторметил-бензоїл хлорид (CAS: 956830-68-5)	443,1
101		рац-2-Хлор-N-(1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензамід	рац-1-Метил-3-феніл-піперидин-3-іламін (Приклад А.1) і 2-Хлор-4-трифторметил-бензоїл хлорид (CAS: 76286-03-8)	397,1
102		рац-2-Метокси-6-метилсульфаніл-N-[1-метил-3-(3-тіазол-2-іл-феніл)-піперидин-3-іл]-4-трифторметил-бензамід, сіль мурашиної кислоти	рац-1-Метил-3-(3-тіазол-2-іл-феніл)-піперидин-3-іламін (Приклад А.36) і 2-Метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензоїл хлорид (Приклад В.6)	522,1

103		рац-2-Етил-3-метил-N-(1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензамід, сіль мурашиної кислоти	рац-1-Метил-3-феніл-піперидин-3-іламін (Приклад А.1) і 2-Етил-3-метил-4-трифторметил-бензоїл хлорид (Приклад В.16)	405,2
104		рац-N-(1-трет-бутил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід	рац-1-трет-Бутил-3-феніл-піперидин-3-іламін (Приклад А.37) і 2-Метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензоїл хлорид (Приклад В.6)	481,2
105		рац-2-Метокси-N-(4-метил-6-феніл-4-аза-спіро[2,5]окт-6-іл)-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід	рац-4-Метил-6-феніл-4-аза-спіро[2,5]окт-6-іламіну гідрохлорид (Приклад А.38) і 2-Метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензоїл хлорид (Приклад В.6)	465,2

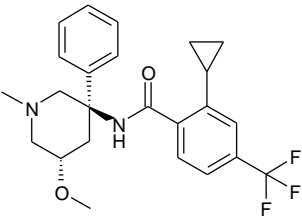
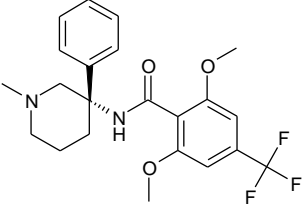
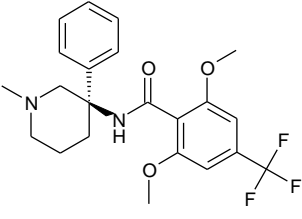
Сполуки Прикладів 106-128 одержані шляхом розділення рацемічної суміші з використанням хіральної РХВД.

Приклад №	Структура	Систематична назва	Вихідна рацемічна суміш	Тип колонки	Час утримання (хв)*	Знайдено: ММ (МН ⁺)
106		N-((3S,5R) або (3R,5S))-5-Гідрокси-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензаміду гідрохлорид	рац-N-(5-Гідрокси-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід (Приклад 51)	A	6,9	455,2
107		N-((3R,5S) або (3S,5R))-5-Гідрокси-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензаміду гідрохлорид	рац-N-(5-Гідрокси-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід (Приклад 51)	A	10,2	455,2
108		2-Метокси-N-((3R,5S) або (3S,5R))-5-метокси-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід	2-Метокси-N-((3RS,5SR))-5-метокси-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід (Приклад 75)	B	22,7	469,2

109		2-Метокси-N-((3S,5R)-5-метокси-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід	2-Метокси-N-((3RS,5SR)-5-метокси-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід (Приклад 75)	B	31,4	469,2
110		N-[(S або R)-3-(2-Фтор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іл]-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід	рац-N-[3-(2-Фтор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іл]-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід (Приклад 68)	A	8,0	457,2
111		N-[(R або S)-3-(2-Фтор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іл]-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід	рац-N-[3-(2-Фтор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іл]-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід (Приклад 68)	A	14,6	457,2
112		N-[(S або R)-3-(2,5-Дифтор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іл]-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід	рац-N-[3-(2,5-Дифтор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іл]-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід (Приклад 69)	A	14,6	475,1
113		N-[(R або S)-3-(2,5-Дифтор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іл]-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід	рац-N-[3-(2,5-Дифтор-феніл)-1-метил-піперидин-3-іл]-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід (Приклад 69)	A	15,8	475,1

114		2-Етил-N-((S або R)-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензаміду гідрохлорид	рац-2-Етил-N-(1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензамід (Приклад 4)	A	5,4	391,2
115		2-Етил-N-((R або S)-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензаміду гідрохлорид	рац-2-Етил-N-(1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензамід (Приклад 4)	A	9,9	391,1
116		2-Метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-N-((S або R)-1,5,5-триметил-3-феніл-піперидин-3-іл)-бензамід	рац-2-Метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-N-(1,5,5-триметил-3-феніл-піперидин-3-іл)-бензаміду гідрохлорид (Приклад 99)	C	9,8	467,2
117		N-((3S,6S) або (3R,6R))-1,6-Диметил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід	N-(1,6-Диметил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід (Приклад С.1)	A	7,5	453,2
118		N-((3S,6R) або (3R,6S))-1,6-Диметил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід	N-(1,6-Диметил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід (Приклад С.1)	A	8,9	453,2
119		N-((3R,6R) або (3S,6S))-1,6-Диметил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід	N-(1,6-Диметил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід (Приклад С.1)	A	10,8	453,2

120		N-((3R,6S) або (3S,6R))-1,6-Диметил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід	N-(1,6-Диметил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід (Приклад С.1)	A	15,7	453,2
121		N-((3S,5R) або (3R,5S))-1,5-Диметил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід	N-((3RS,5SR))-1,5-Диметил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензаміду гідрохлорид (Приклад 85)	C	14,4	453,2
122		N-((3R,5S) або (3S,5R))-1,5-Диметил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензамід	N-((3RS,5SR))-1,5-Диметил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-бензаміду гідрохлорид (Приклад 85)	C	17,7	453,2
123		N-((3S,5R) або (3R,5S))-1,5-Диметил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-етил-4-трифторметил-бензамід	N-((3RS,5SR))-1,5-Диметил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-етил-4-трифторметил-бензамід (Приклад С.2)	A	5,6	405,2
124		N-((3R,5S) або (3S,5R))-1,5-Диметил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-етил-4-трифторметил-бензамід	N-((3RS,5SR))-1,5-Диметил-3-феніл-піперидин-3-іл)-2-етил-4-трифторметил-бензамід (Приклад С.2)	A	17,8	405,2
125		2-Етил-N-((3R,5S) або (3S,5R))-5-метокси-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензамід	2-Етил-N-((3RS,5SR))-5-метокси-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензамід (Приклад 77)	B	7,1	421,2

126		2-Циклопропіл-N-((3R,5S)-5-метокси-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензамід	2-Циклопропіл-N-((3R,5S)-5-метокси-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензамід (Приклад 76)	C	18	433,4
127		2,6-Диметокси-N-((S) або (R))-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензамід	рац-2,6-Диметокси-N-(1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензамід (Приклад 80)	B	9,7	423,2
128		2,6-Диметокси-N-(R або (S))-1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензамід	рац-2,6-Диметокси-N-(1-метил-3-феніл-піперидин-3-іл)-4-трифторметил-бензамід (Приклад 80)	B	20,7	423,2

*Умови аналітичного розділення:

Колонка: A: Chiralpak AD; B: Lux 2 cellulose; C: Reprosil chiral NR. Елюент: 15% Ізопропанол/Гептан

Сполуки Формули I і їх фармацевтично прийнятні солі приєднання мають корисні фармакологічні властивості. Конкретно, знайдено, що сполуки по даному винаходу є гарними інгібіторами гліцинового переносника I (GlyT-1).

Дані сполуки були досліджені з використанням тестів, приведених в даному описі нижче.

Розчини і речовини

Повне середовище DMEM: живильна суміш F-12 (Gibco Life-technologies), ембріональна теляча сироватка (FBS) 5%, (Gibco life technologies), пеніцилін/стрептоміцин 1% (Gibco life technologies), гідроміцин 0,6 мг/мл (Gibco life technologies), глутамін 1 мМ (Gibco life technologies).

Буфер для поглинання (UB): 150 мМ NaCl, 10 мМ Hepes (N-2-гідроксиетилпіперазин-N'-2-етансульфонова кислота)-Tris, pH 7,4, 1 мМ CaCl₂, 2,5 мМ KCl, 2,5 мМ MgSO₄, 10 мМ (+)D-глюкоза.

Клітини Flp-inTM-CHO (Invitrogen, Кат. № R758-07), стабільно трансфіковані mGlyT1b кДНК.

Аналіз інгібування поглинання гліцину (mGlyT-1b)

У перший день клітини ссавця (Flp-inTM-CHO), трансфіковані mGlyT-1b кДНК, засівали із щільністю 40000 клітин/лунку у повне середовище F-12 без гідроміцину в 96-лункові культуральні планшети. На другий день середовище відсмоктували і клітини двічі промивали буфером для поглинання. Потім клітини інкубували протягом 20 хв при 22°C або без потенційного інгібітору (1), або з 10 мМ нерадіоактивного гліцину (2), або з потенційним інгібітором в якій-небудь концентрації (3). Для того щоб одержати дані для обчислення концентрації інгібітору, яким приводить до 50%-ого інгібування (наприклад значення ІК₅₀, концентрації конкуруючої сполуки, яка забезпечує 50%-е інгібування поглинання гліцину), використовували діапазон концентрацій потенційного інгібітору. Відразу після цього додавали розчин, що містить 60 нМ [³H]-гліцин (11-16 Сі/ммоль) і 25 мкМ нерадіоактивний гліцин. Планшети інкубували при слабкому погойдуванні, реакцію зупиняли шляхом відсмоктування суміші і промивання (три рази) охолодженим до 0°C UB. Клітини лізували сцинтиляційною

рідиною, погойдували протягом 3 годин, підраховували радіоактивність клітин з використанням сцинтиляційного лічильника.

Сполуки, описані в Прикладах 1–60, мають значення $IK_{50} < 1,0$ мкМ. Бажані значення IK_{50} ($< 0,2$ мкМ) для сполук 1–128 приведені в Таблиці 1.

5

Таблиця 1

Приклад	IK_{50} (мкМ)	Приклад	IK_{50} (мкМ)
4	0,0264	77	0,0881
5	0,1074	80	0,1759
7	0,0854	82	0,0253
11	0,0202	83	0,03
13	0,013	84	0,0173
16	0,1379	85	0,0313
18	0,0244	86	0,0715
19	0,0672	87	0,0396
25	0,1256	88	0,1457
26	0,0593	89	0,107
27	0,0262	91	0,1132
28	0,0277	93	0,0479
36	0,0839	94	0,0596
37	0,1817	95	0,0515
38	0,0101	96	0,0682
39	0,1843	97	0,1851
45	0,0245	98	0,0622
46	0,1693	99	0,0366
47	0,1811	103	0,0773
48	0,1973	104	0,1734
51	0,0582	105	0,0293
55	0,0777	107	0,0312
56	0,1617	108	0,0409
57	0,0227	109	0,1507
58	0,1561	111	0,0573
63	0,0100	113	0,0564
66	0,243	115	0,0259
67	0,1289	116	0,0358
68	0,1746	117	0,0324
69	0,1175	119	0,0139
70	0,1973	120	0,0127
71	0,0559	121	0,0165
72	0,0369	124	0,0127
73	0,0544	125	0,1761
74	0,1226	126	0,0312
75	0,0538	128	0,1255
76	0,0929		

Сполуки Формули I і фармацевтично прийнятні солі сполук Формули I можуть бути використані в якості ліків, наприклад, в формі фармацевтичних препаратів. Дані фармацевтичні препарати можуть бути введені перорально, наприклад, у формі таблеток, таблеток, вкритих оболонкою, драже, твердих і м'яких желатинових капсул, розчинів, емульсій або суспензій. Однак також може бути зроблене ректальне уведення, наприклад, в формі супозиторіїв, або парентеральне уведення, наприклад в формі розчинів для ін'єкцій.

10

Для виготовлення фармацевтичних препаратів сполуки Формули I можуть бути використані разом з фармацевтично інертними неорганічними або органічними носіями. Наприклад, в якості таких носіїв для таблеток, таблеток, вкритих оболонкою, драже і твердих желатинових капсул може бути використана лактоза, кукурудзяний крохмаль або його похідні, тальк, стеаринова кислота або її солі і тому подібне. Підходящими носіями для м'яких желатинових капсул є, наприклад, рослинні олії, воски, жири, напівтверді і рідкі полііоли і тому подібне. Однак залежно

15

від природи активної речовини у випадку м'яких желатинових капсул носії зазвичай не потрібні. Носіями, які підходять для виготовлення розчинів і сиропів є, наприклад, вода, поліюли, гліцерин, рослинна олія і тому подібне. Носіями, які підходять для супозиторіїв є, наприклад, натуральні або затверділі олії, воски, жири, напіврідкі або рідкі поліюли і тому подібне.

5 Більше того, фармацевтичні препарати можуть містити консерванти, солюбілізатори, стабілізуючі агенти, зволожуючі агенти, емульгатори, підсолоджувачі, барвні речовини, коригенти, солі для регулювання осмотичного тиску, буферні агенти, маскуючі агенти або антиоксиданти. Вони також можуть містити ще й інші терапевтично корисні речовини.

10 Ліки, які містять сполуку Формули I або його фармацевтично прийнятну сіль і терапевтично інертний носій, також є предметом даного винаходу, як і спосіб їх виготовлення, який включає доведення одної або більше сполук Формули I і/або їх фармацевтично прийнятних солей приєднання кислот і, якщо потрібно, одної або більше інших терапевтично корисних речовин до форми галенова препарату разом з одним або більше терапевтично інертними носіями.

15 Найбільше бажаними показаннями згідно даного винаходу є показання, які включають розлади центральної нервової системи, наприклад лікування або попередження шизофренії, когнітивного порушення і хвороби Альцгеймера.

20 Звичайно, дозування можна варіювати в широких межах, і зазвичай в кожному конкретному випадку вона повинна бути підібрана відповідно до індивідуальних потреб. У випадку перорального введення доза для дорослих може змінюватися від приблизно 0,01 мг до приблизно 1000 мг на добу сполуки загальної Формули I або відповідної кількості його фармацевтично прийнятній солі. Добова доза може бути уведена у вигляді однократної дози або у вигляді дробових доз, і, крім того, також може бути перевищена верхня межа, коли для цього є показання.

Препарат таблеток (волога грануляція)

Пункт	Інгредієнти	мг/таблетку			
		5 мг	25 мг	100 мг	500 мг
1.	Сполука Формули I	5	25	100	500
2.	Лактоза безводна DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	Мікрокристалічна целюлоза	30	30	30	150
5.	Стеарат магнію	1	1	1	1
6.	Загалом	167	167	167	831

Методика виготовлення

- Змішують речовини 1, 2, 3 і 4, і суміш гранулюють з очищеною водою.
- Сушать гранули при 50°C.
- Пропускають гранули через підходяще помольне обладнання.
- Додають речовину 5, і перемішують протягом трьох хвилин; пресують на підходящому пресі.

Препарат капсул

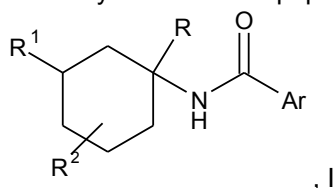
Пункт	Інгредієнти	мг/таблетку			
		5 мг	25 мг	100 мг	500 мг
1.	Сполука Формули I	5	25	100	500
2.	Лактоза водна	159	123	148	---
3.	Кукурудзяний крохмаль	25	35	40	70
4.	Тальк	10	15	10	25
5.	Стеарат магнію	1	2	2	5
6.	Загалом	200	200	300	600

Методика виготовлення

- Змішують речовини 1, 2 і 3 в підходящому змішувачі протягом 30 хвилин.
- Додають речовини 4 і 5, і змішують протягом 3 хвилин.
- Заповнюють підходящу капсулу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука загальної формули



де

R¹ являє собою атом водню, нижчий алкіл, CD₃, -(CH₂)_n-CHO, -(CH₂)_n-O-нижчий алкіл, -(CH₂)_n-OH, -(CH₂)_n-циклоалкіл або являє собою гетероциклоалкіл;

R² являє собою атом водню, атом галогену, гідрокси, нижчий алкіл, динижчий алкіл, -OCH₂-O-нижчий алкіл або нижчий алкокси; або піперидинове кільце разом з R² утворює спірокільце, вибране з 4-азаспіро[2,5]окт-6-илу;

Ar являє собою арил або гетероарил, які можливо мають один, два або три замісники, вибрані з атома галогену, нижчого алкілу, нижчого алкілу, що має як замісники атом галогену, нижчого алкокси, що має як замісники атом галогену, циклоалкілу, нижчого алкокси, S-нижчого алкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу, або можливо мають як замісники феніл, можливо такий, що має як замісники R', і

R' являє собою атом галогену, нижчий алкіл, нижчий алкокси або нижчий алкокси, що має як замісники атом галогену, або являє собою гетероарил;

R являє собою нижчий алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил, де арил і гетероарил можливо мають як замісники один або два R';
n має значення 0, 1, 2 або 3;

або її фармацевтично прийнятна адитивна кислотна сіль, рацемічна суміш або відповідний енантіомер і/або оптичний ізомер.

2. Сполука формули I за п. 1, де R¹ являє собою нижчий алкіл.

3. Сполука формули I за п. 2, де кожний з Ar і R являє собою феніл.

4. Сполука формули I за п. 3, де фенільна група Ar має як замісники щонайменше дві групи CF₃.

5. Сполука формули I за п. 4, де сполука вибрана з групи, яка включає

рац-2-фтор-N-(1-метил-3-фенілпіперидин-3-іл)-4,6-біс(трифторметил)бензамід,

рац-2-метокси-N-(1-метил-3-фенілпіперидин-3-іл)-4,6-біс(трифторметил)бензамід,

рац-N-[3-(4-фторфеніл)-1-метилпіперидин-3-іл]-2-метокси-4,6-біс(трифторметил)бензамід,

рац-N-[3-(4-фторфеніл)-1-метилпіперидин-3-іл]-2-метокси-4,6-біс(трифторметил)бензамід або 2-метокси-N-((R)-1-метил-3-фенілпіперидин-3-іл)-4,6-біс(трифторметил)бензамід.

6. Сполука формули I за п. 3, де фенільна група Ar має як замісники щонайменше одну групу CF₃.

7. Сполука формули I за п. 6, де сполука вибрана з групи, яка включає

рац-2-етил-N-(1-метил-3-фенілпіперидин-3-іл)-4-трифторметилбензамід;

рац-2-бром-6-метокси-N-(1-метил-3-фенілпіперидин-3-іл)-4-трифторметилбензамід;

рац-N-(1,2-диметил-3-фенілпіперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-

трифторметилбензамід;

рац-2-циклопропіл-N-(1-метил-3-фенілпіперидин-3-іл)-4-трифторметилбензамід;

рац-2-метокси-N-(1-метил-3-фенілпіперидин-3-іл)-6-метилсульфаніл-4-трифторметилбензамід;

рац-N-(1-метил-3-фенілпіперидин-3-іл)-2-метилсульфаніл-4-трифторметилбензамід;

рац-N-[3-(4-фторфеніл)-1-метилпіперидин-3-іл]-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-

трифторметилбензамід;

рац-N-[3-(4-хлорфеніл)-1-метилпіперидин-3-іл]-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-

трифторметилбензамід;

2-метокси-N-((S)-1-метил-3-фенілпіперидин-3-іл)-6-метилсульфаніл-4-трифторметилбензамід;

2-метокси-N-((R)-1-метил-3-фенілпіперидин-3-іл)-6-метилсульфаніл-4-трифторметилбензамід;

рац-2-дифторметокси-N-(1-метил-3-фенілпіперидин-3-іл)-4-трифторметилбензамід;

рац-N-[3-(3-хлорфеніл)-1-метилпіперидин-3-іл]-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-

трифторметилбензамід;

рац-2-метокси-N-[3-(4-метоксифеніл)-1-метилпіперидин-3-іл]-6-метилсульфаніл-4-

трифторметилбензамід;

рац-N-(5-фтор-1-метил-3-фенілпіперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-

трифторметилбензамід;

рац-N-(1-ізопропіл-3-фенілпіперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-

трифторметилбензамід;

2-циклопропіл-N-((S)-1-метил-3-фенілпіперидин-3-іл)-4-трифторметилбензамід;

2-циклопропіл-N-((R)-1-метил-3-фенілпіперидин-3-іл)-4-трифторметилбензамід;

рац-2-циклобутил-N-(1-метил-3-фенілпіперидин-3-іл)-4-трифторметилбензамід;

рац-N-[3-(2,4-дифторфеніл)-1-метилпіперидин-3-іл]-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-

трифторметилбензамід;

рац-N-[3-(2-фторфеніл)-1-метилпіперидин-3-іл]-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-

трифторметилбензамід;

рац-N-[3-(2,5-дифторфеніл)-1-метилпіперидин-3-іл]-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-

трифторметилбензамід;

рац-2-ізопропіл-N-(1-метил-3-фенілпіперидин-3-іл)-4-трифторметилбензамід;

рац-2-метокси-6-метилсульфаніл-N-(1-метил-1,4,5,6-тетрагідро-2H-[3,4']біпіридиніл-3-іл)-4-

трифторметилбензамід;

рац-2-етил-N-(1-метил-1,4,5,6-тетрагідро-2H-[3,4']біпіридиніл-3-іл)-4-трифторметилбензамід;

рац-2-метокси-6-метилсульфаніл-N-(1-метил-1,4,5,6-тетрагідро-2H-[3,3']біпіридиніл-3-іл)-4-

трифторметилбензамід;

рац-2-етил-N-(1-метил-1,4,5,6-тетрагідро-2H-[3,3']біпіридиніл-3-іл)-4-трифторметилбензаміду

гідрохлорид;

2-метокси-N-((3RS,5SR)-5-метокси-1-метил-3-фенілпіперидин-3-іл)-6-метилсульфаніл-4-

трифторметилбензамід;

2-циклопропіл-N-((3RS,5SR)-5-метокси-1-метил-3-фенілпіперидин-3-іл)-4-

трифторметилбензамід;

- 2-етил-N-((3R,5SR)-5-метокси-1-метил-3-фенілпіперидин-3-іл)-4-трифторметилбензамід;
 рац-2,6-диметокси-N-(1-метил-3-фенілпіперидин-3-іл)-4-трифторметилбензамід;
 2-циклопропіл-N-((3R,5SR)-1,5-диметил-3-фенілпіперидин-3-іл)-4-трифторметилбензамід;
 рац-2-циклопропіл-4-трифторметил-N-(1,5,5-триметил-3-фенілпіперидин-3-іл)-бензамід;
 5 рац-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-N-(1,6,6-триметил-3-фенілпіперидин-3-іл)бензамід;
 N-((3R,5SR)-1,5-диметил-3-фенілпіперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметилбензамід;
 2-метокси-N-((3R,5SR)-5-метоксиметокси-1-метил-3-фенілпіперидин-3-іл)-6-метилсульфаніл-4-трифторметилбензамід;
 10 рац-N-[3-(3-бромфеніл)-1-метилпіперидин-3-іл]-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметилбензамід;
 рац-N-[3-(2-хлор-4-фторфеніл)-1-метилпіперидин-3-іл]-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметилбензамід;
 15 рац-2-метокси-6-метилсульфаніл-N-[1-метил-3-(3-трифторметилфеніл)піперидин-3-іл]-4-трифторметилбензамід;
 рац-2-метокси-N-[3-(3-метоксифеніл)-1-метилпіперидин-3-іл]-6-метилсульфаніл-4-трифторметилбензамід;
 рац-N-[3-(3-фторфеніл)-1-метилпіперидин-3-іл]-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметилбензамід;
 20 рац-N-[3-(3-хлор-4-фторфеніл)-1-метилпіперидин-3-іл]-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметилбензамід;
 рац-N-[3-(3,4-дифторфеніл)-1-метилпіперидин-3-іл]-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметилбензамід;
 25 рац-2-метокси-6-метилсульфаніл-N-(1-метил-3-метатолілпіперидин-3-іл)-4-трифторметилбензамід;
 рац-N-[3-(4-фтор-3-метилфеніл)-1-метилпіперидин-3-іл]-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметилбензамід;
 рац-N-[3-(3,5-дифторфеніл)-1-метилпіперидин-3-іл]-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметилбензамід;
 30 рац-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-N-(1,5,5-триметил-3-фенілпіперидин-3-іл)бензамід;
 рац-2-етил-3-метил-N-(1-метил-3-фенілпіперидин-3-іл)-4-трифторметилбензамід;
 рац-N-(1-трет-бутил-3-фенілпіперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметилбензамід;
 35 рац-2-метокси-N-(4-метил-6-феніл-4-азаспіро[2,5]окт-6-ил)-6-метилсульфаніл-4-трифторметилбензамід;
 N-((3R,5S) або (3S,5R)-5-гідрокси-1-метил-3-фенілпіперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметилбензамід;
 40 2-метокси-N-((3R,5S) або (3S,5R)-5-метокси-1-метил-3-фенілпіперидин-3-іл)-6-метилсульфаніл-4-трифторметилбензамід;
 2-метокси-N-((3S,5R) або (3R,5S)-5-метокси-1-метил-3-фенілпіперидин-3-іл)-6-метилсульфаніл-4-трифторметилбензамід;
 N-[(R або S)-3-(2-фторфеніл)-1-метилпіперидин-3-іл]-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметилбензамід;
 45 N-[(R або S)-3-(2,5-дифторфеніл)-1-метилпіперидин-3-іл]-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметилбензамід;
 2-етил-N-((R або S)-1-метил-3-фенілпіперидин-3-іл)-4-трифторметилбензамід;
 2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметил-N-((S або R)-1,5,5-триметил-3-фенілпіперидин-3-іл)-бензамід;
 50 N-((3S,6S) або (3R,6R)-1,6-диметил-3-фенілпіперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметилбензамід;
 N-((3R,6R) або (3S,6S)-1,6-диметил-3-фенілпіперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметилбензамід;
 55 N-((3R,6S) або (3S,6R)-1,6-диметил-3-фенілпіперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметилбензамід;
 N-((3S,5R) або (3R,5S)-1,5-диметил-3-фенілпіперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметилбензамід;
 N-((3R,5S) або (3S,5R)-1,5-диметил-3-фенілпіперидин-3-іл)-2-етил-4-трифторметилбензамід;

- 2-етил-N-((3R,5S) або (3S,5R)-5-метокси-1-метил-3-фенілпіперидин-3-іл)-4-трифторметилбензамід;
 2-циклопропіл-N-((3R,5S) або (3S,5R)-5-метокси-1-метил-3-фенілпіперидин-3-іл)-4-трифторметилбензамід або
 5 2,6-диметокси-N-((R або S)-1-метил-3-фенілпіперидин-3-іл)-4-трифторметилбензамід.
 8. Сполука формули I за п. 1, де R¹ являє собою циклоалкіл або гетероциклоалкіл і кожний з Ar і R являє собою феніл.
 9. Сполука формули I за п. 8, де сполука вибрана з групи, яка включає
 рац-N-(1-циклопентил-3-фенілпіперидин-3-іл)-2-метокси-4,6-біс(трифторметил)бензамід,
 10 рац-N-(1-циклопропілметил-3-фенілпіперидин-3-іл)-2-метокси-4,6-біс(трифторметил)бензамід
 або
 рац-2-метокси-N-[3-феніл-1-(тетрагідропіран-4-іл)-піперидин-3-іл]-4,6-біс(трифторметил)бензамід.
 10. Сполука формули I за п. 1, де R¹ являє собою нижчий алкіл, Ar являє собою феніл і R являє
 15 собою гетероарил.
 11. Сполука Формули I за п. 10, де сполука вибрана з групи, яка включає
 рац-N-(5-фтор-1'-метил-1',4',5',6'-тетрагідро-2'H-[2,3']біпіридиніл-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметилбензамід,
 рац-2-метокси-6-метилсульфаніл-N-(1-метил-1,4,5,6-тетрагідро-2H-[3,4']біпіридиніл-3-іл)-4-трифторметилбензамід,
 20 рац-2-етил-N-(1-метил-1,4,5,6-тетрагідро-2H-[3,4']біпіридиніл-3-іл)-4-трифторметилбензаміду гідрохлорид,
 рац-2-метокси-6-метилсульфаніл-N-(1-метил-1,4,5,6-тетрагідро-2H-[3,3']біпіридиніл-3-іл)-4-трифторметилбензамід або
 25 рац-2-етил-N-(1-метил-1,4,5,6-тетрагідро-2H-[3,3']біпіридиніл-3-іл)-4-трифторметилбензамід.
 12. Сполука формули I за п. 1, де R¹ являє собою атом водню і Ar і R являють собою феніл.
 13. Сполука формули I за п. 12, де сполука являє собою
 рац-2-циклопропіл-N-(3-фенілпіперидин-3-іл)-4-трифторметилбензамід.
 14. Сполука формули I за п. 1, де R² являє собою гідрокси.
 15. Сполука формули I за п. 14, де сполука вибрана з групи, яка включає
 рац-N-(5-гідрокси-1-метил-3-фенілпіперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметилбензамід або
 N-((3R,5S) або (3S,5R)-5-гідрокси-1-метил-3-фенілпіперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметилбензамід.
 35 16. Сполука формули I за п. 3, де R² являє собою атом галогену.
 17. Сполука формули I за п. 16, де сполука являє собою
 рац-N-(5-фтор-1-метил-3-фенілпіперидин-3-іл)-2-метокси-6-метилсульфаніл-4-трифторметилбензамід.
 18. Сполука формули I за п. 1, де R¹ являє собою CD₃.
 40 19. Сполука формули I за п. 18, де сполука являє собою
 [2H-метил]-2-метокси-N-((R або S)-1-метил-3-фенілпіперидин-3-іл)-6-метилсульфаніл-4-трифторметилбензаміду гідрохлорид.
 20. Лікарський засіб, який містить одну або більше ніж одну сполуку за будь-яким з пп. 1-19 і фармацевтично прийнятні ексципієнти.
 45 21. Лікарський засіб за п. 20 для лікування захворювань на основі інгібітора зворотного захоплення гліцину.
 22. Лікарський засіб за п. 21, де захворювання являють собою психози, біль, дисфункцію пам'яті і навчання, дефіцит уваги, шизофренію, деменціальні розлади або хворобу Альцгеймера.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601