



(19) **RU**⁽¹¹⁾ **2 136 675**⁽¹³⁾ **C1**

(51) МПК⁶ **C 07 D 401/10, 401/12, A 61 K 31/445** //(C 07 D 401/10, 257:04, 211:56)

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

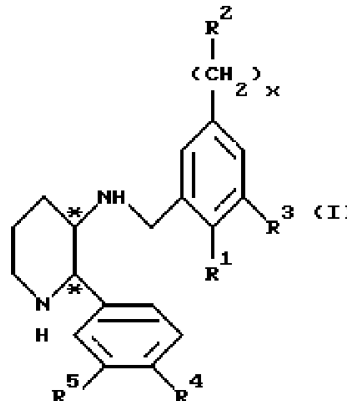
(21), (22) Заявка: 96107785/04, 20.09.1994
(24) Дата начала действия патента: 20.09.1994
(30) Приоритет: 22.09.1993 GB 9319606.1
(46) Дата публикации: 10.09.1999
(56) Ссылки: WO 93/00331 A, 07.01.93. WO 93/01170 A, 21.01.93. SU 645569 A, 30.01.79.
(85) Дата перевода заявки PCT на национальную фазу: 22.04.96
(86) Заявка PCT: EP 94/03129 (20.09.94)
(87) Публикация PCT: WO 95/08549 (30.03.95)
(98) Адрес для переписки: 193036, Санкт-Петербург, а/я 24, Невинпат, Поликарпову А.В.

(71) Заявитель: Глаксо Груп Лимитед (GB)
(72) Изобретатель: Армур Данкан Роберт (GB), Эванс Брайан (GB), Мидлмисс Дейвид (GB), Нэйлор Алан (GB), Пегг Нил Энтони (GB), Вайнейдер Мария Виктория (GB), Гиблин Джерард Мартин Пол (GB), Хаббард Тая (GB), Хэнн Майкл Ментэйт (GB), Люэпл Зяо-Кинг (GB), Уотсон Стивен Пол (GB)
(73) Патентообладатель: Глаксо Груп Лимитед (GB)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 3-(5-ТЕТРАЗОЛИЛБЕНЗИЛ)АМИНОПИПЕРИДИНА, СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ

(57) Реферат:
Производные 3-(5-тетразолилбензил)аминопиперидина формулы I, где R¹ - C₁₋₄алкокси; R² - остаток формулы (a); R³ - H или галоген; R⁴, R⁵ - H, галоген, C₁₋₄алкил, C₁₋₄алкокси, CF₃; R⁶ - H, C₁₋₄алкил, (CH₂)_mциклопропил, -S(O)_n C₁₋₄алкил, фенил, NR⁷R⁸, CH₂C(O)CF₃ или CF₃; R⁷, R⁸ - H, C₁₋₄алкил или ацил; x = 0 или 1; n = 0, 1 или 2; m = 0 или 1, или их фармацевтически приемлемые соли, или сольваты являются сильными и специфическими антагонистами тахикининов, включая вещество P и другие нейрокинины. 5

с. и 17 з. п. ф-лы, 1 ил.



RU 2 136 675 C1

RU 2 136 675 C1



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 136 675** ⁽¹³⁾ **C1**

(51) Int. Cl.⁶ **C 07 D 401/10, 401/12, A 61 K
31/445//C 07 D 401/10, 257:04,
211:56)**

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 96107785/04, 20.09.1994
(24) Effective date for property rights: 20.09.1994
(30) Priority: 22.09.1993 GB 9319606.1
(46) Date of publication: 10.09.1999
(85) Commencement of national phase: 22.04.96
(86) PCT application:
EP 94/03129 (20.09.94)
(87) PCT publication:
WO 95/08549 (30.03.95)
(98) Mail address:
193036, Sankt-Peterburg, a/ja 24, Nevinpat,
Polikarpovu A.V.

(71) Applicant:
Glakso Grup Limited (GB)
(72) Inventor: **Armur Dankan Robert** (GB),
Ehvars Brajan (GB), **Midlmiss Dejvid**
(GB), **Nehjlor Alan** (GB), **Pegg Nil Ehntoni**
(GB), **Vajnejder Marija Viktorija** (GB), **Giblin**
Dzherard Martin Pol (GB), **Khabbard Tanja**
(GB), **Khehnn Majkl Mentehjt** (GB), **Ljuehll**
Zjao-King (GB), **Uotson Stiven Pol** (GB)
(73) Proprietor:
Glakso Grup Limited (GB)

(54) DERIVATIVES OF 3-(5-TETRAZOLYLBENZYL)-AMINOPIPERIDINE, METHODS OF THEIR SYNTHESIS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION ON SAID

(57) Abstract:
FIELD: organic chemistry, pharmacy.
SUBSTANCE: invention relates to derivatives
of 3-(5-tetrazolybenzyl)-aminopiperidine of
the formula

(I)  where

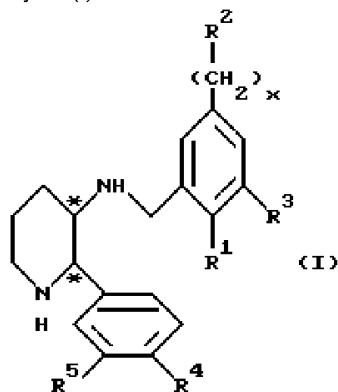
R¹ is C₁₋₄-alkoxy-group; R² - a residue of the formula (a); R³ - H or halogen atom; R⁴, R⁵ - H, halogen atom, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoxy-group, CF₃; R⁶ - H, C₁₋₄-alkyl, (CH₂)_m-cyclopropyl, -S(O)_nC₁₋₄-alkyl, phenyl, NR⁷R⁸, CH₂C(O)CF₃ or CF₃; R⁷, R⁸ - H, C₁₋₄-alkyl or acyl; x = 0 or 1; n = 0, 1 or 2; m = 0 or 1, or their pharmaceutically acceptable salts or solvates which are strong and specific antagonists of tachykinins including P-substance and other neurokinins. EFFECT: improved method of synthesis, antagonists of tachykinins. 22 cl, 1 dwg, 45 ex

Изобретение относится к производным пиперидина, способам их получения, содержащим их фармацевтическим составам и их применению в медицине.

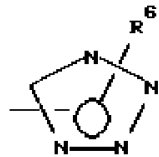
Конкретнее, изобретение относится к новым соединениям, являющимся сильными и специфическими антагонистами тахикининов, включая вещество P и другие нейрокинины.

Известны [заявки PCT WO-A-9109844 и WO-A-9301170] производные 3-аминопиперидинов, обладающие антагонистической активностью по отношению к веществу P.

Согласно настоящему изобретению предложены производные 3-(5-тетразолилбензил)аминопиперидина формулы (I)



где R¹ обозначает C₁₋₄алкоксигруппу; R² представляет собой



R³ обозначает атом водорода или галогена;

R⁴ и R⁵ независимо друг от друга представляют собой атом водорода или галогена или группу C₁₋₄алкил, C₁₋₄алкокси или трифторметил;

R⁶ обозначает атом водорода, группу C₁₋₄алкил, (CH₂)_mциклопропил,

-S(O)_nC₁₋₄алкил, фенил, NR⁷R⁸, CH₂C(O)CF₃ или трифторметил;

R⁷ и R⁸ независимо друг от друга представляют собой атом водорода или группу C₁₋₄алкил или ацил;

x представляет собой 0 или 1;

n представляет собой 0, 1 или 2;

m представляет собой 0 или 1,

и фармацевтически приемлемые соли, и сольваты указанных соединений.

Подходящими фармацевтически приемлемыми солями соединений общей формулы (I) являются соли, получаемые при добавлении кислот, а именно соли, образованные с фармацевтически приемлемыми органическими или неорганическими кислотами, например гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, алкил- или арилсульфонаты (например метансульфонат или п-толуолсульфонат), фосфаты, ацетаты, цитраты, сукцинаты, тартраты, фумараты и малеаты. Наиболее предпочтительны дигидрохлориды.

Другие кислоты, такие как щавелевая, хотя и не являются сами фармацевтически приемлемыми, но могут быть использованы при получении солей, являющихся промежуточными соединениями при получении соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей.

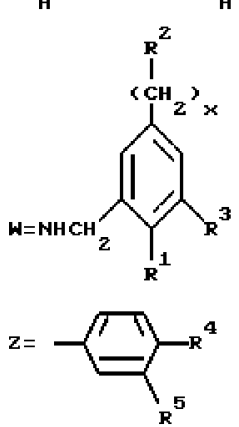
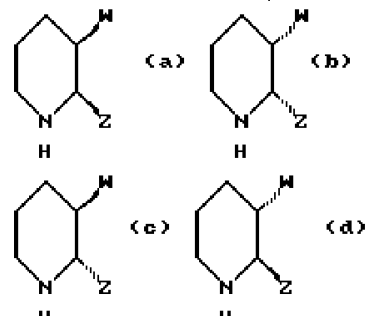
Сольватами могут являться, например, гидраты.

В данном тексте фраза "соединение по изобретению" подразумевает как соединения формулы (I), так и их фармацевтически приемлемые соли, получаемые при добавлении кислот, и фармацевтически приемлемые сольваты.

Специалисту должно быть ясно, что соединения формулы (I) имеют по меньшей мере два центра хиральности, обозначенные звездочками на формуле (I), и таким образом существуют в форме двух пар оптических изомеров (то есть энантиомеров) и их смесей, в том числе рацемических смесей.

Например, соединения формулы (I) могут быть цис-изомерами, как показано на рисунках (a) и (b), или транс-изомерами, как показано на рисунках (c) и (d), или их смесями.

Все изомеры соединений формулы (I), представленные на рисунках от (a) до (d) и их смеси, в том числе рацемические, включаются в область изобретения.



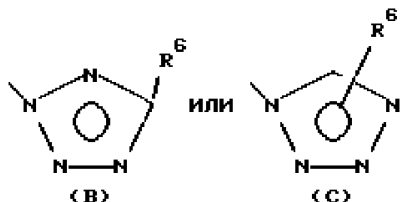
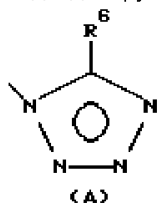
Соединения формулы (I) находятся предпочтительно в форме цис-изомеров, то есть как показано на рисунках (a) и (b). Изомеры 2S, 3S, то есть как показано на рисунке (b), особенно предпочтительны.

В общей формуле (I) C₁₋₄алкоксигруппа может быть алкоксигруппой с нормальной или разветвленной цепью, например метокси, этокси, пропокси, проп-2-окси, бутокси, бут-2-окси или 2-метилпроп-2-окси. Группа C₁₋₄алкил может быть алкильной группой с нормальной или разветвленной цепью, например метил, этил, пропил, проп-2-ил, бутил, бут-2-ил, 2-метилпроп-1-ил или 2-метилпроп-2-ил.

В общей формуле (I) атом галогена может быть атомом фтора, хлора, брома или иода, например фтора, хлора или брома.

В общей формуле (I) в качестве R¹ подходит группа метокси, этокси или проп-2-окси.

В общей формуле (I) в качестве R² подходит группа



Если в общей формуле (I) R³ представляет собой атом галогена, то это может быть хлор или, более предпочтительно, фтор.

Если в общей формуле (I) R⁴ или R⁵ представляет собой группу C₁₋₄алкил, то подходящей является метильная группа, если R⁴ или R⁵ представляет собой C₁₋₄алкоксигруппу, то подходящей является метоксигруппа. Подходящими значениями для R⁵ являются водород, фтор, хлор или бром. R⁴ и R⁵ оба могут быть водородом или оба могут быть фтором, или одна из групп R⁴ и R⁵ является метилом, а другая атомом галогена, например фтором или бромом.

Если в общей формуле (I) R⁶ является группой NR⁷R⁸, то эта группа может представлять собой NH₂, NH(C₁₋₄алкил), например NHметил, NHацил, то есть NHC(O)метил, или N(C₁₋₄алкил)₂, например N(метил)₂, N(этил)₂.

Если в общей формуле (I) R⁶ является группой C₁₋₄алкил, то это может быть метил, этил или пропил.

Если в общей формуле (I) R⁶ является группой S(O)_nC₁₋₄алкил, то это может быть -S(O)_nметил, например -S-метил или -SO₂метил.

Если в общей формуле (I) R² является определенной выше группой (A), то R⁶ может быть атомом водорода или группой C₁₋₄алкил, например метил, этил или пропил, (CH₂)_mциклопропил, где m равно нулю, S(O)_nC₁₋₄алкил, например S(O)_nметил, такой как S-метил или SO₂-метил, фенил, NR⁷R⁸, например NH₂, NH(C₁₋₄алкил), например NHметил, NHацил, то есть NHC(O)метил, или N(C₁₋₄алкил)₂, например N(метил)₂ или N(этил)₂, CH₂C(O)CF₃ или трифторметил.

Если в общей формуле (I) R² является определенной выше группой (B), то в качестве R⁶ подходит водород. Если R² является определенной выше группой (C), то в качестве R⁶ подходят C₁₋₄алкил, например метил или этил, или (CH₂)_mциклопропил, где m равно 1.

Если в общей формуле (I) R² является определенной выше группой (A), то x может быть 0 или 1. Если R² является определенной выше группой (B), то x может быть 0 или 1. Если в общей формуле (I) R² является определенной выше группой (C), то x может быть 0.

R¹ предпочтительно является метоксигруппой.

R² предпочтительно является определенной выше группой (A).

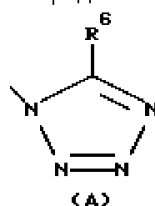
R³ предпочтительно является атомом водорода.

R⁴ и R⁵ предпочтительно являются атомами водорода.

R⁶ предпочтительно является атомом водорода, группой C₁₋₄алкил, например метил, или трифторметил.

x предпочтительно равно нулю.

Предпочтительным классом соединений формулы (I) являются соединения, в которых R¹ представляет собой C₁₋₄алкоксигруппу, R² представляет собой



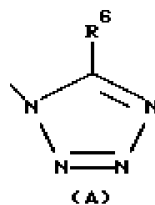
где R⁶ является атомом водорода, группой C₁₋₄алкил, циклопропил или трифторметил,

x равно нулю, а

R³, R⁴ и R⁵ каждый представляет собой атом водорода.

Также предпочтителен класс соединений формулы (I), где

R¹ представляет собой C₁₋₄алкоксигруппу, R² является



где R⁶ является атомом водорода, группой C₁₋₄алкил, циклопропил, S(O)_nC₁₋₄алкил (где n равно нулю) или трифторметил,

x равно нулю, а

R³, R⁴ и R⁵ каждый представляет собой атом водорода.

Еще одним предпочтительным классом соединений формулы (I) является тот, где

R¹ представляет собой метоксигруппу,

R² представляет собой определенную выше группу (A),

x равно нулю,

R³, R⁴ и R⁵ представляют собой атомы водорода, и

R⁶ представляет собой атом водорода или группу метил или трифторметил.

Конкретные соединения по изобретению включают в себя:

2-метокси-[5-(5-пропилтетразол-1-ил)бензил]

]-((цис-фенилпиперидин-3-ил)амин,

[5-(5-этилтетразол-1-ил)-2-метоксибензил]-

-(цис-фенилпиперидин-3-ил)амин,

(2-метокси-5-тетразол-1-ил)бензил]-((цис-фенилпиперидин-3-ил)амин,

[2-метокси-5-(5-метилтетразол-1-ил)бензил] -(цис-фенилпиперидин-3-ил)амин,
 [2-метокси-5-(5-трифторметилтетразол-1-ил)бензил] -(цис-фенилпиперидин-3-ил)амин,
 [5-(5-циклопропилтетразол-1-ил)-2-метоксибензил] -(цис-фенилпиперидин-3-ил)амин,
 2-метокси-[5-(5-метилсульфанилтетразол-1-ил)бензил] -(цис-фенилпиперидин-3-ил)амин,
 их 2S, 3S энантиомеры и фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

Дополнительные соединения по изобретению включают в себя:

цис-(2-метокси-5-тетразол-1-ил-бензил)-(2-п-толилпиперидин-3-ил)амин,
 цис-[2-метокси-5-(5-трифторметилтетразол-1-ил)бензил]-(2-п-толилпиперидин-3-ил)амин,
 цис-[2-метокси-5-(5-метилтетразол-1-ил)бензил]-(2-п-толилпиперидин-3-ил)амин,
 цис-[2-(3-бромфенил)пиперидин-3-ил]-(2-метокси-5-тетразол-1-ил)бензил]амин,
 цис-[2-метокси-5-(5-метилтетразол-1-ил)бензил]-(2-(4-метоксифенил)пиперидин-3-ил)амин,
 цис-[2-(3-бром-4-метилфенил)пиперидин-3-ил]-(2-метокси-5-(5-метилтетразол-1-ил)бензил)амин,
 [2-(4-метоксифенил)пиперидин-3-ил]амин,
 цис-[2-(3-бром-4-метилфенил)пиперидин-3-ил]-(2-метокси-5-(5-метилтетразол-1-ил)бензил)амин,
 цис-[2-(3-хлорфенил)пиперидин-3-ил]-(2-метокси-5-тетразол-1-ил)бензил]амин,
 цис-[2-(3-фторфенил)пиперидин-3-ил]-(2-метокси-5-(5-трифторметил-тетразол-1-ил)бензил)амин,
 цис-[2-(3-фтор-4-метилфенил)пиперидин-3-ил]-(2-метокси-5-(5-метилтетразол-1-ил)бензил)амин,
 цис-[2-(3-фторфенил)пиперидин-3-ил]-(2-метокси-5-(5-метилтетразол-1-ил)бензил)амин,
 [2-метокси-5-(5-метилтетразол-1-ил)бензил]амин,
 цис-[2-(3-фторфенил)пиперидин-3-ил]-(2-метокси-5-(5-метилтетразол-1-ил)бензил)амин,
 [2-метокси-5-(5-метилтетразол-1-ил)бензил]амин,
 цис-[2-(3,4-дифторфенил)пиперидин-3-ил]-(2-метокси-5-(5-метилтетразол-1-ил)бензил)амин,
 цис-[2-(3,4-дифторфенил)пиперидин-3-ил]-(2-метокси-5-(5-метилтетразол-1-ил)бензил)амин,
 цис-[2-(3,4-дифторфенил)пиперидин-3-ил]-(2-метокси-5-(5-метилтетразол-1-ил)бензил)амин,
 цис-[2-метокси-5-(5-метилтетразол-1-ил)бензил]-(2-(4-трифторметилфенил)пиперидин-3-ил)амин,
 цис-[2-метокси-5-тетразол-1-ил-бензил]-(2-(4-трифторметилфенил)пиперидин-3-ил)амин, особенно их 2S, 3S энантиомеры и:

[2-метокси-5-(5-фенилтетразол-1-ил)бензил] -(2S-фенилпиперидин-3S-ил)амин,
 [2-метокси-5-(5-метилимино-4,5-дигидротетразол-1-ил)бензил]-(2S-фенилпиперидин-3S-ил)амин,
 N-(1-(4-метокси-3-[(2S-фенилпиперидин-3S-ил-амино)метил]фенил)-1H-тетразол-5-ил)ацетамид,
 [5-(5-диметилиминотетразол-1-ил)-2-метоксибензил] -(2S-фенилпиперидин-3S-ил)амин,
 [5-(5-диэтилиминотетразол-1-ил)-2-метоксибензил] -(2S-фенилпиперидин-3S-ил)амин,
 1,1,1-трифтор-3-(1-(4-метокси-3-[(2S-фенилпиперидин-3S-ил-амино)метил]фенил)-1H-тетразол-5-ил)пропан-2-он,

[5-(5-метансульфонилтетразол-1-ил)-2-метоксибензил] -(2S-фенилпиперидин-3S-ил)амин,
 [3-хлор-2-метокси-5-(5-метилтетразол-1-ил)бензил] -(2S-фенилпиперидин-3S-ил)амин,
 [2S-(4-фторфенил)пиперидин-3S-ил]-(2-метокси-5-(5-трифторметилтетразол-1-ил)бензил)амин,
 (2S, 3S)-[2-(4-фторфенил)пиперидин-3S-ил]-(2-метокси-5-тетразол-1-ил)бензил]амин,
 [5-(5-аминотетразол-1-ил)-2-метоксибензил] -(2S-фенилпиперидин-3S-ил)амин,
 (2-этокси-5-тетразол-1-ил-бензил)-[(2S, 3S)-2-фенилпиперидин-3S-ил]амин,
 (2-изопропокси-5-тетразол-1-ил-бензил)-[(2S, 3S)-2-фенилпиперидин-3S-ил]амин и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

Предпочтительными соединениями по изобретению являются:

(2-метокси-5-тетразол-1-ил-бензил)-(2S-фенилпиперидин-3S-ил)амин и [2-метокси-5-(5-трифторметилтетразол-1-ил)бензил]-(2S-фенилпиперидин-3S-ил)амин и их фармацевтически приемлемые соли, особенно дигидрохлориды и сольваты.

Должно быть принято во внимание то обстоятельство, что химические соединения могут быть названы различным образом согласно разным номенклатурам. Например, "дигидрохлорид (2-метокси-5-тетразол-1-ил-бензил)-[(2S, 3S)-2-фенилпиперидин-3-ил)амин] может быть назван также "дигидрохлоридом (2-метокси-5-тетразол-1-ил-бензил)-[(2S, 3S)-2-фенилпиперидин-3-ил)амин] [2S]-фенилпиперидин-[3S]-ил)амин" или "дигидрохлоридом (2-метокси-5-тетразол-1-ил-бензил)-(2S-фенилпиперидин-3S-ил)амин".

"(2-Метокси-5-тетразол-1-ил-бензил)-(цис-2-фенилпиперидин-3-ил)амин" может быть также назван "цис-(2-метокси-5-тетразол-1-ил-бензил)-(2-фенилпиперидин-3-ил)амином". Соединения могут быть названы "...3-пиперидинаминами" либо "...пиперидин-3-ил-аминами". Все названия одинаково корректны. Причем обозначения R, S могут появляться как в квадратных скобках, например [2S], так и без них.

Соединения по изобретению являются антагонистами тахикининов, включая вещество P и другие нейрокины, как *in vitro*, так и *in vivo*, и поэтому могут быть использованы при лечении состояний, опосредованных тахикининами, включая вещество P и другие нейрокины.

Соединения по изобретению обладают аффинностью связывания NK₁-рецепторов, что было определено по их способности вытеснять [3H] вещество P (SP) из NK₁-рецепторов на клеточных мембранах U-373MG клеток человеческой астроцитомы. Были приготовлены U-373MG мембраны (25-35 мкг на пробирку), и их инкубировали с [3H]-SP (0,6-0,8 нМ) при 20°C в течение 40 мин. Было определено и неспецифическое связывание по связыванию, сохраняющемуся в присутствии 1 мкМ(+)-CP99,994.

Было показано, что соединения по изобретению обладают противорвотной активностью, на что указывает, например, их способность ингибировать вызванную

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

-5-

радиацией рвоту у хорьков. В этой модели рвоты позывы к рвоте и рвота начинались примерно через 20 мин после полного облучения тела (2 Грея = 200 Рад). Тестируемые соединения вводили (например внутривенно, перорально, внутривенно или подкожно) непосредственно после облучения, и определяли их влияние на рвоту, сравнивая с подходящим контролем.

Противорвотная активность может быть также продемонстрирована с использованием других вызывающих рвоту средств, таких как цисплатин и ипекакуана. В альтернативных случаях соединения по изобретению могут вводиться перед облучением или перед обработкой средствами, вызывающими рвоту, например за 1,5, 3 или 6 ч перед облучением.

Показано, что соединения по изобретению ингибируют вызванную радиацией рвоту в дозе 0,03-3 мг/кг подкожно в описанном выше тесте. Соединения по изобретению являются сильными и специфическими антагонистами NK₁. Более того, у них хорошая биодоступность при введении через рот и благоприятная продолжительность действия.

Соединения по изобретению применимы как анальгетики, в частности, при лечении травматической боли, такой как послеоперационная боль; боли от травматического экзереза, такого как в плечевом сплетении; хронической боли, такой как артритная боль, появляющаяся, например, при остеоартрите, ревматическом артрите или псориатическом артрите; невропатической боли, такой как невралгия после опоясывающего лишая, невралгия тройничного нерва, сегментная или межреберная невралгия, фибромиалгия, каузалгия, периферическая невропатия, диабетическая невропатия, невропатия, индуцированная химиотерапией, невралгия, связанная со СПИДом, затылочная невралгия, невралгия при синдроме коленчатого ганглия, глоссофарингеальная невралгия, рефлекторная симпатическая дистрофия, фантомная боль конечности; различных форм головных болей, таких как мигрень, острая или хроническая головная боль при давлении, височно-нижнечелюстная боль, боль в верхнечелюстной пазухе, "гистаминовая" головная боль; одонталгии; раковой боли; боли висцерального происхождения; желудочно-кишечной боли; боли при ущемлении нерва; боли при спортивных травмах; дисменорее; менструальной боли; менингита; арахноидита; скелетно-мышечной боли; заднешейной боли, например спинального стеноза; выпавшего диска; ишиалгии; стенокардии; анкилозирующего спондилоартрита; подагры; ожогов; боли в шрамах; зуда и таламической боли, такой как таламическая боль после удара.

Соединения по изобретению также пригодны в качестве противовоспалительных агентов, в частности они могут быть использованы при лечении воспалений при астме, гриппе, хроническом бронхите и ревматоидном артрите; при лечении воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта, таких как болезнь Крона, язвенный колит, воспалительное заболевание кишечника и поражения, вызванные нестероидными противовоспалительными лекарствами; воспалительные заболевания кожи, такие как

герпес и экзема; воспалительные заболевания мочевого пузыря, такие как цистит и недержание мочи.

Соединения по изобретению также пригодны для лечения аллергических заболеваний, в частности аллергических заболеваний кожи, таких как крапивница, и аллергических заболеваний дыхательных путей, таких как ринит.

Соединения по изобретению также могут быть использованы при лечении расстройств центральной нервной системы, в частности психозов, таких как шизофрения, мания или приобретенное слабоумие; когнитивных расстройств, например болезни Альцгеймера; чувства мучительного беспокойства; слабоумия, связанного со СПИДом; диабетической нейропатии; рассеянного склероза; депрессии; болезни Паркинсона; зависимость от лекарств или веществ, вызывающих привыкание; соединения по изобретению также могут действовать как миорелаксанты и антиспазматические средства.

Соединения по изобретению также пригодны для лечения рвоты, то есть тошноты, позывов к рвоте и извержения рвоты. Рвота включает в себя острую рвоту, задержанную рвоту или позднюю рвоту и преждевременную рвоту. Соединения по изобретению пригодны для лечения рвоты независимо от ее происхождения. Например рвота может быть вызвана лекарствами, такими как средства химиотерапии рака, в том числе алкилирующими агентами, например циклофосфамидом, кармустином, ломустинном и хлорамбуцилом; цитотоксическими антибиотиками, например дактиномицином, доксорубицином, митомицином-С и блеомицином; антимицетаболитами, например citarabiном, метитрексатом и 5-фторурацилом; алкалоидами барвинка, например этопозидом, винбластинном и винкристином; и другими, такими как циплатин, дакарбазин, прокарбазин и гидроксимочевина; и их комбинациями; лучевой болезнью; радиотерапией, например облучением грудной клетки или живота, таких как проводят при лечении рака; ядами; токсинами, такими как токсины, обусловленные метаболическими нарушениями или инфекцией, например токсины, вызванные гастритом или выделившиеся в результате развития бактериальной или вирусной инфекции желудочно-кишечного тракта; беременностью; нарушениями вестибулярного аппарата, такими как кинетоз, головокружения и болезнь Меньера; послеоперационной болезнью; непроходимостью желудочно-кишечного тракта; уменьшенной подвижностью желудочно-кишечного тракта; висцеральной болью, например инфарктом миокарда или перитонитом; мигренью; повышенным внутричерепным давлением; пониженным внутричерепным давлением (например высотной болезнью); опиоидными анальгетиками, такими как морфин; болезнью желудочно-пищеводного рефлюкса; изжогой; переизбытком или чрезмерным питьем; кислым желудком, кислотным желудком, изжогой/отрыжкой, такой изжогой, как эпизодическая изжога, ночная изжога и изжога, вызванная приемом пищи, и диспепсией.

Соединения по изобретению также могут быть использованы при лечении желудочно-кишечных заболеваний, таких как синдром раздражимости кишечника; болезней кожи, таких как псориаз, зуд и солнечный ожог; вазоспастических болезней, таких как стенокардия, васкулярная головная боль и болезнь Райно; церебральной ишемии, такой как церебральный вазоспазм, следующий за церебральным кровоизлиянием; фиброзной и коллагеновой болезни, такой как склеродермия и эозинофильный фасциолез; болезней, связанных с иммуностимуляцией и иммуносупрессией, таких как системная красная волчанка и ревматизмы, такие как фиброз; и кашля.

Таким образом согласно изобретению предложены соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты для применения в терапии, в частности медицине человека.

Также согласно изобретению предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата при приготовлении лекарства, которое используют при лечении состояний, опосредованных тахикинами, включая вещество Р и другие нейрокины.

Далее, либо альтернативно, предложен способ лечения млекопитающих, включая человека, в частности лечения состояний, опосредованных тахикинами, включая вещество Р и другие нейрокины, при котором применяют эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Необходимо учесть, что ссылка на лечение подразумевает как профилактику, так и смягчение установленных симптомов. Соединения формулы (I) могут применяться в виде сырого химического продукта, но предпочтительно, чтобы активный ингредиент присутствовал в виде фармацевтического препарата.

Согласно этому, предложен также фармацевтический состав, содержащий по меньшей мере одно соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, приготовленный для применения любым подходящим образом. Такой состав предпочтительно находится в форме, приспособленной для применения в медицине, в частности медицине человека, и может быть приготовлен известным образом с использованием одного или большего числа фармацевтически приемлемых носителей или эксципиентов.

То есть соединение формулы (I) может быть приготовлено для перорального, трансбуккального, парентерального, местного (включая глазное и назальное), депонированного или ректального применения или в форме подходящей для применения путем ингаляции или вдувания (либо через рот, либо через нос).

Для перорального применения фармацевтический состав может быть приготовлен в форме, например, таблеток или капсул, полученных традиционным образом с эксципиентами, такими как связывающий агент (например, прежелатинизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлоза); наполнители (например, лактоза, микрористаллическая целлюлоза или кислый

фосфат кальция); смазки (например, стеарат магния, тальк или оксид кремния); дезинтегранты (например, картофельный крахмал или крахмальный гликолат натрия); смачивающие агенты (например, лаурилсульфат натрия). Таблетки могут быть покрыты оболочками согласно известным методам. Жидкие препараты для перорального применения могут быть приготовлены в форме, например, растворов, сиропов или суспензий или они могут представлять собой сухой продукт, который подлежит разбавлению водой или другим приемлемым носителем перед использованием. Такие жидкие препараты могут быть приготовлены традиционными способами с фармацевтически приемлемыми добавками, такими как суспендирующие агенты (например, сироп сорбита, производные целлюлозы или гидрогенизированные пищевые жиры); эмульгирующие агенты (например, лецитин или гуммиарабик); неводные носители (например, миндальное масло, масляные эфиры, этиловый спирт или фракционированные растительные масла) и консерванты (например, метил или пропил-п-гидроксibenзоаты или сорбиновая кислота). Препараты также могут содержать буферные соли, ароматизаторы, красители и подслащивающие агенты.

Препараты для перорального применения могут быть приготовлены таким образом, чтобы выделение активного агента из препарата было контролируемым.

Для трансбуккального применения составы могут быть приготовлены в форме таблеток или пастилок традиционным образом.

Соединения по изобретению могут быть приготовлены для парентерального применения путем инъекции или продолжительного вливания. Препараты для инъекции могут быть в единичной дозовой форме, например в ампулах, или в многодозовых контейнерах, куда добавлен консервант. Составы могут быть в такой форме, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных носителях, и могут содержать агенты, необходимые для получения препарата, например суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. В альтернативном случае активный ингредиент может присутствовать в форме порошка, который перед использованием подлежит соединению с подходящим носителем, например стерильной, свободной от пирогена водой.

Соединения по изобретению могут быть приготовлены для местного применения в форме мазей, кремов, гелей, лосьонов, пессариев, аэрозолей или капель (например, глазных капель, капель для носа или уха). Мази и кремы могут, например, быть приготовлены на водной или масляной основе с добавлением соответствующих сгущающих или желирующих агентов. Мази для нанесения на глаза могут быть изготовлены стерильным образом с использованием стерильных компонентов.

Лосьоны могут быть приготовлены на водной или масляной основе и содержат также обычно один или несколько эмульгирующих агентов, стабилизирующих, диспергирующих, суспендирующих,

сгущающих агентов или красителей. Капли могут быть приготовлены на водной или неводной основе и также содержать один или несколько диспергирующих, стабилизирующих, растворяющих или суспендирующих агентов. Они также могут содержать консерванты.

Соединения по изобретению могут также быть выполнены в форме депонированных препаратов. Такие долгодействующие препараты могут быть введены с помощью имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или путем внутримышечной инъекции. Так, например, соединения по изобретению могут быть приготовлены с подходящим полимерным или гидрофобным материалом (например, в виде эмульсии в приемлемом масле), или ионообменной смолой, или в виде слабо растворимого производного, например в виде слаборастворимой соли.

Для введения в нос соединения по изобретению могут быть приготовлены в виде растворов, вводимых через подходящее дозирующее устройство или устройство для введения единичной дозы, или, альтернативно, в виде порошковой смеси с подходящим носителем, вводимой с использованием подходящего для этих целей устройства.

Указанные составы могут содержать от 0,1% и более, например 0,1-99%, активного ингредиента, в зависимости от способа применения. Предполагаемая доза соединения по изобретению составляет от 0,05 до 400 мг/кг веса тела в день, например от 0,05 до 5 мг/кг в день. Надо отметить, что возможно возникнет необходимость осуществить обычные изменения дозировок в зависимости от возраста и состояния пациента, и определение точной дозировки находится в компетенции ведущего врача или ветеринара. Дозировка также зависит от способа применения и выбора конкретного соединения.

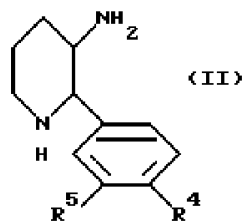
Соединения формулы (I) при желании могут быть использованы в сочетании с одним или несколькими терапевтическими агентами и такой препарат может быть приготовлен традиционным способом для введения любым традиционным образом. Подходящие дозировки могут быть легко определены специалистом. Например, соединения формулы (I) могут вводиться в сочетании с таким системным противовоспалительным кортикостероидом, как метилпреднизолон или дексаметазон, или таким 5HT₂-антагонистом, как ондансетрон, гранистерон или метоскополамид. Антагонисты тахикининов, включая вещество P и другие нейрокины, например соединение формулы (I), могут быть введены в сочетании с симпатомиметиками, такими как эфедрин, псевдоэфедрин и оксометазолин. Соединения, являющиеся специфическими антагонистами NK₁-рецепторов, такие как соединение формулы (I), могут вводиться в сочетании с соединениями, являющимися специфическими антагонистами NK₂-рецепторов.

Соединения формулы (I), их соли и сольваты могут быть получены согласно общему способу, описанному ниже. В следующем ниже описании группы R¹, R², R³, R⁴ и R⁵, а также x являются такими? как

определено ранее для соединения формулы (I), если иное не указано.

Согласно первому общему способу (A) соединение формулы (I) может быть получено следующим образом: соединение формулы (II)

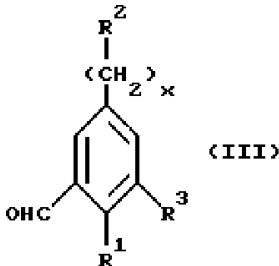
5



10

подвергают взаимодействию с соединением формулы (III)

15



20

с получением промежуточного имина, который, если требуется, может быть выделен, затем восстанавливают имин с использованием подходящего металлического восстанавливающего агента, такого как гидрид металла, например гидрид бора, гидрид алана или металлические гидридные комплексы, подобные литийалюминийгидриду или борогидриду натрия, или органометаллические комплексы, такие как боранметилсульфид, 9-борабициклононан (9-ББН), триэтилсилан, триацетоксиборогидрид натрия, цианборогидрид натрия и т.п. В альтернативном случае может быть использовано каталитическое гидрогенизирование, например, с использованием платинового катализатора в подходящем растворителе, например этаноле.

30

35

40

45

50

55

60

Реакцию конденсации удобно проводить в подходящем растворителе, таком как спирт (например, метанол), ароматический углеводород (например, бензол, толуол или ксилол) или хлорированный углеводород (например, дихлорметане или дихлорэтане), при температуре, находящейся в пределах от комнатной до температуры дефлегмации реакционной смеси. Предпочтительно реакцию осуществляют в присутствии каталитического количества подходящего кислотного конденсирующего агента, такого как p-толуолсульфоновая кислота или уксусная кислота и/или дегидратирующего агента, такого как молекулярное сито, или реакция может иметь место при условиях Дина-Старка.

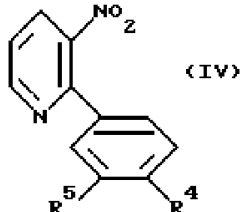
Стадию восстановления удобно осуществлять в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил, диметилформамид, бензол, хлорированный углеводород, такой как дихлорметан или дихлорэтан, эфир, такой как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан и 1,2-диметоксиэтан, и спирты, такие как этанол, при температуре от 0°C до температуры дефлегмации реакционной смеси.

Способ (A) можно осуществлять в одну

стадию без выделения промежуточного имина при условии, что реакция конденсации имеет место в присутствии цианборгидрида натрия или триацетоксигидрида натрия. В этом случае дальнейшее восстановление не требуется.

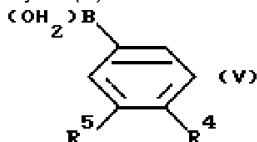
Если при осуществлении способа (A) R² является определенной выше группой (C), то R⁶ предпочтительно является группой C₁₋₄-алкил.

Соединение формулы (II) может быть получено путем восстановления соединения формулы (IV)



в подходящих восстанавливающих условиях, таких как каталитическое гидрогенизирование, например, с использованием платинового катализатора, например оксида платины (IV), в подходящем растворителе, таком как этанол, предпочтительно в присутствии концентрированной соляной кислоты.

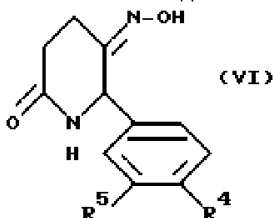
Соединение формулы (IV) может быть получено путем взаимодействия 2-хлор-3-нитропиридина с соединением формулы (V)



в присутствии катализатора палладия (0), такого как тетраакс-(трифенилфосфин)палладий (0). Реакцию удобно осуществлять в присутствии растворителя, такого как эфир, например диметоксиэтан, при повышенной температуре и предпочтительно в присутствии основания, такого как карбонат натрия.

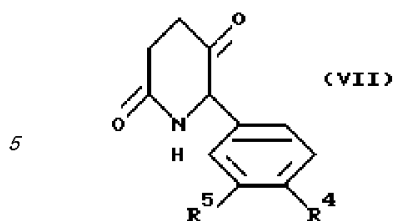
Соединение формулы (V) может быть получено путем превращения соответствующего соединения брома в условиях Гринарда, а затем взаимодействия с триизопропилборатом.

В альтернативном случае соединение формулы (II) может быть получено путем восстановления соединения формулы (VI)



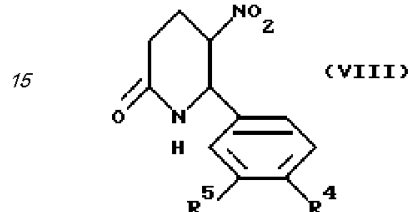
в соответствующих восстанавливающих условиях, например, с использованием комплекса металлгидрида, такого как боргидрид натрия, в присутствии хлорида циркония (IV) в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран.

Соединение формулы (VI) может быть получено путем взаимодействия соединения формулы (VII)



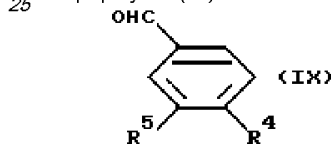
с гидрохлоридом гидроксиламина в присутствии пиридина.

Соединения формулы (VII) могут быть получены путем взаимодействия соединений формулы (VIII)



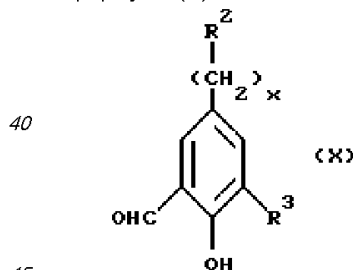
с озоном в присутствии трет-бутоксид калия в подходящем растворителе, таком как смесь дихлорметана и метанола.

Соединения формулы (VIII) могут быть получены путем взаимодействия соединений формулы (IX)



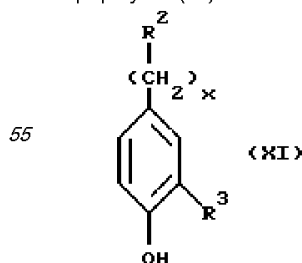
с метил-4-нитробутиратом и ацетатом аммония в подходящем растворителе, таком как спирт, например этанол, при повышенной температуре.

Соединения формулы (III) могут быть получены путем взаимодействия соединений формулы (X)



с C₁₋₄-алкилирующим агентом, таким как C₁₋₄-алкилиодид, в присутствии основания, такого как карбонат калия.

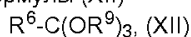
Соединения формулы (X) могут быть получены путем взаимодействия соединений формулы (XI)



с гексаметилентетрамином в присутствии трифторуксусной кислоты при повышенной температуре.

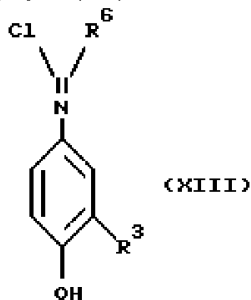
Соединения формулы (XI), где R² представляет собой определенную выше группу (A) и x равно нулю, могут быть получены путем взаимодействия

подходящего п-гидроксианилина или его защищенного производного с соединениями формулы (XII)



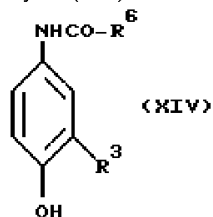
(где R^9 представляет собой метил или этил), например триэтилортоацетата, в уксусной кислоте, последующего взаимодействия с азидом натрия при повышенной температуре и, при необходимости, снятия защиты.

Соединения формулы (XI), где R^2 представляет собой определенную выше группу (A) и x равно нулю, могут быть также получены путем взаимодействия соединения формулы (XIII)



или его защищенного производного с азидом натрия в уксусной кислоте при повышенной температуре и, при необходимости, снятия защиты.

Соединения формулы (XIII) могут быть получены путем взаимодействия соединения формулы (XIV)

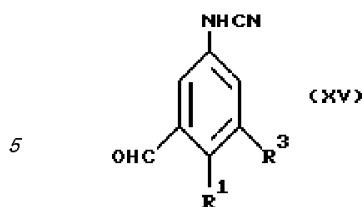


или его защищенного производного с триэтилфосфином на подложке из смолы в тетрафториде углерода при повышенной температуре.

Соединения формулы (XIV) могут быть получены путем взаимодействия соответствующего п-гидроксианилина или его защищенного производного с подходящим хлорангидридом или ангидридом, то есть R^6-COCl или $R^6-CO \cdot O \cdot CO-R^6$, например трифторуксусным ангидридом или хлоридом циклопропанкарбонила.

Соединения формулы (XI), где R^2 представляет собой определенную выше группу (A) и x равно нулю, или их защищенные производные в альтернативном случае могут быть получены путем взаимодействия соединений формулы (XIV) или их защищенных производных с ангидридом кислоты, таким как трифторуксусный ангидрид или трифторметансульфоновый ангидрид, или азидом натрия в ацетонитриле.

Соединения формулы (III), где R^2 представляет собой определенную выше группу (A), x равно нулю и R^6 представляет собой NH_2 , в альтернативном случае могут быть получены путем взаимодействия соединения формулы (XV)

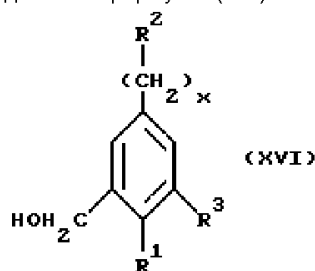


или его защищенного производного с хлоридом аммония и азидом натрия при повышенной температуре, в предпочтительном случае в растворителе, таком как диметилформамид, с последующим снятием защиты при необходимости.

Соединения формулы (XV) могут быть получены путем взаимодействия соединений формулы (III), где R^2 представляет собой определенную выше группу (A), x равно нулю и R^6 является водородом, или их защищенных производных с н-бутиллитием в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран.

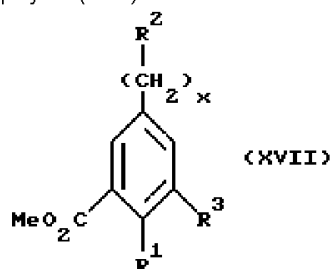
Соединения формулы (III) или их защищенные производные, в которых R^6 представляет собой одну группу, могут быть превращены в другие соединения формулы (III) или их защищенные производные, в которых R^6 представляет собой другую группу, с использованием удобных способов, таких как алкилирование, ацилирование или окисление.

Соединения формулы (III) альтернативно могут быть получены путем окисления соединений формулы (XVI)



подходящим окисляющим агентом, таким как диоксид марганца, в подходящем растворителе, таком как эфир, например тетрагидрофуран, при повышенной температуре.

Соединения формулы (XVI) могут быть получены путем восстановления соединений формулы (XVII)



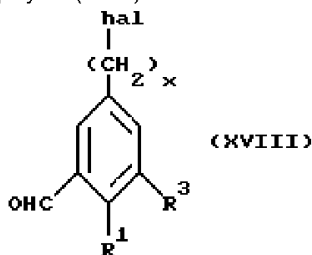
подходящим восстанавливающим агентом, таким как комплекс металлгидрида, например борогидрид лития, в подходящем растворителе, таком как эфир, например тетрагидрофуран, или спирт, например этанол, или их смеси.

Соединения формулы (XII), где R^2 представляет собой определенную выше группу (A) и x равно нулю, могут быть получены из соответствующего метилового эфира 2-алкокси-5-аминобензойной кислоты

путем взаимодействия с соединениями формулы (XII), как определено выше, например триэтилортоформиатом, и азидом натрия в ледяной уксусной кислоте и диметилформамиде при повышенной температуре.

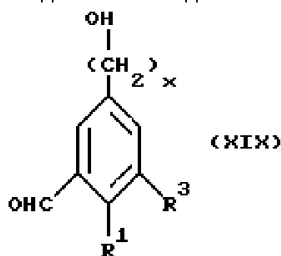
Подходящие метиловые эфиры 2-алкокси-5-аминобензойной кислоты либо известны, либо могут быть получены согласно известным для получения известных соединений способам [Bergman et al. in Can. J. Chem. (1973), 51, 162-170].

Соединения формулы (III), где R² представляет собой определенную выше группу (A) или (B), а x равно 1, могут быть получены путем взаимодействия соединения формулы (XVIII)



(где hal обозначает атом галогена, то есть брома или хлора) с тетразолом в присутствии основания, такого как триэтиламин или карбонат калия, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан или диметилформамид.

Соединения формулы (XVIII), где x равно 1, могут быть получены путем взаимодействия соединения формулы (XIX)

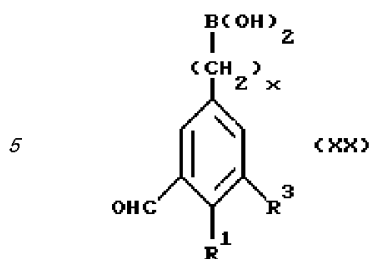


или их защищенных производных с галогенидом углерода, например тетрабромидом углерода, в присутствии трифенилфосфина и подходящего растворителя, такого как эфир, с последующим снятием защиты при необходимости.

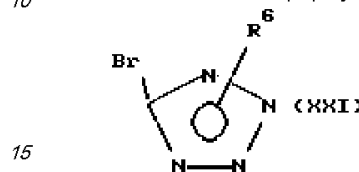
Соединения формулы (XIX) могут быть получены путем восстановления соответствующего альдегида после защиты альдегидной группы в орто-положении по отношению к R¹.

Соединения формулы (XI), где R² представляет собой определенную выше группу (B), а x равно нулю, могут быть получены путем взаимодействия подходящего 1-фтор-4-нитробензола с 1Н-тетразолом в подходящем растворителе при повышенной температуре, с последующим восстановлением нитрогруппы каталитическим гидрогенизированием и затем превращением полученной аминофункции в спиртовую функцию с использованием азотистой кислоты.

Соединения формулы (III), где R² представляет собой определенную выше группу (C), могут быть получены путем взаимодействия соединения формулы (XX)



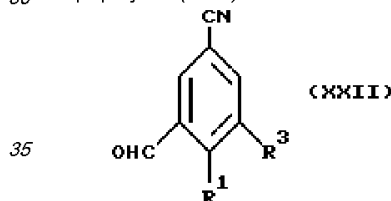
с соединением формулы (XXI)



в присутствии катализатора палладия (0), такого как тетраakis-(трифенилфосфин)палладий (0), в подходящем растворителе, таком как эфир (например, диметоксизтан), при повышенной температуре.

Соединения формулы (XX) могут быть получены способом, аналогичным способу получения описанных выше соединений формулы (V).

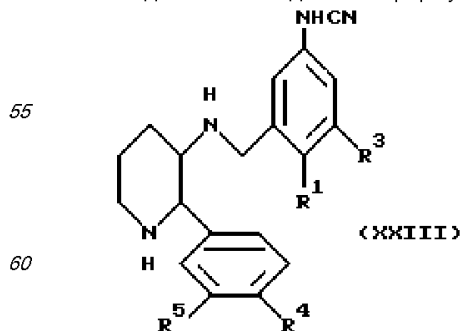
В альтернативном случае соединения формулы (III), где R² представляет собой определенную выше группу (C), x равно нулю и R⁶ является водородом, могут быть получены путем взаимодействия соединений формулы (XXII)



или их защищенных производных с азидом трибутиллолова при повышенной температуре с последующим снятием защиты при необходимости.

Соединения формулы (XXII) могут быть получены из подходящего п-гидроксibenзонитрила и гексаметилентетрамина, как описано выше для получения соединений формулы (X) из соединений формулы (XI).

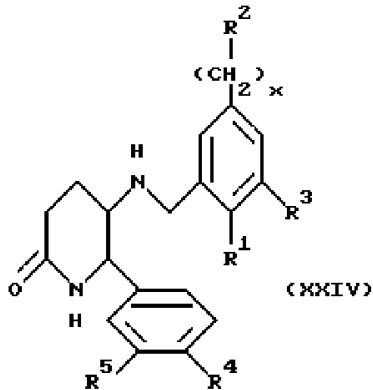
Согласно следующему общему способу (B) соединения формулы (I), где R² представляет собой определенную выше группу (A), x равно нулю и R⁶ является группой -NH₂, могут быть получены путем взаимодействия соединений формулы (XXIII)



с хлоридом аммония и азидом натрия в условиях, описанных выше для получения соединений формулы (III) из соединений формулы (XV).

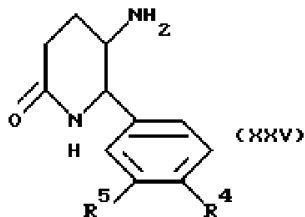
Соединения формулы (XXII) могут быть получены путем взаимодействия соединений формулы (XV) с соединениями формулы (II) при условиях, описанных выше для способа (A).

Согласно следующему общему способу (C) соединения формулы (I) могут быть получены путем восстановления соединений формулы (XXIV)



с помощью подходящего восстанавливающего агента, такого как гидрид металла, например борангидрид, в подходящем растворителе, таком как эфир, например тетрагидрофуран, при комнатной температуре.

Соединения формулы (XXIV) могут быть получены путем взаимодействия соединений формулы (III) с соединениями формулы (XXV)



при условиях, описанных выше для способа (A).

Соединения формулы (XXV) либо известны, либо могут быть получены согласно известным способам получения известных соединений [Заявка на европейский патент EP-A-0436334].

Подходящие защитные группы для гидроксильной функции включают в себя группу бензила, которая может быть введена и удалена согласно традиционным способам. Например снятие защиты может быть осуществлено путем каталитического гидрогенизирования.

Альдегидные функции могут быть защищены как ацетали, которые могут быть введены и удалены согласно традиционным способам. Например, снятие защиты может быть осуществлено путем кислотного гидролиза.

Соединения формул (III), (IV), (X), (XI), (XIII), (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XXIII) и (XXIV) являются новыми и, следовательно, формируют еще один признак изобретения.

Соединения формул (XXIII) и (XXIV) помимо того, что они используются в качестве промежуточных соединений при получении соединений формулы (I), имеют сами активность антагонистов тахикининов и, следовательно, их использование в терапии формирует еще один признак изобретения.

Если желательно получение соединения формулы (I) в виде соли, например фармацевтически приемлемой соли, то это

может быть достигнуто путем взаимодействия соединения формулы (I) в форме свободного основания с нужным количеством подходящей кислоты в подходящем растворителе, таком как спирт (например, этанол или метанол), сложный эфир (например, этилацетат) или простой эфир (например, диэтиловый эфир или тетрагидрофуран).

Фармацевтически приемлемые соли могут быть также получены из других солей, включая другие фармацевтически приемлемые соли, соединений формулы (I) с использованием традиционных способов.

Соединения формулы (I) легко могут быть выделены в ассоциации с молекулами растворителя путем кристаллизации из подходящего растворителя или выпаривания подходящего растворителя с получением соответствующих сольватов.

Если необходимо получить конкретный энантиомер соединения общей формулы (I), то он может быть получен, например, путем разделения соответствующей смеси энантиомеров соединений формулы (I) с использованием традиционных методов.

А именно, в одном случае для образования соли с энантиомерной смесью соединений формулы (I) может быть использована подходящая оптически активная кислота. Полученная в результате этого смесь изомерных солей может быть разделена, например, путем фракционированной кристаллизации на диастереоизомерные соли, из которых может быть получено соединение общей формулы (I) путем превращения соли в требуемое свободное основание.

В другом случае энантиомер соединения общей формулы (I) может быть синтезирован из подходящего оптически активного промежуточного соединения с использованием описанных выше способов.

В частности, подходящим путем получения оптически активного промежуточного соединения формулы (II) из их энантиомерной смеси является фракционированная кристаллизация с использованием

(2R,3S)-бис-(4-метилбензоилокси)янтарной кислоты. То есть цис (S,S)- форма промежуточного соединения (II) может быть получена из их энантиомерной смеси (например, рацемической смеси) путем фракционированной кристаллизации с (2R,3S)-бис-(4-метилбензоилокси)янтарной кислотой в подходящем растворителе, таком как водный спирт, например водный этанол, с последующим выделением полученной соли и превращением ее в соответствующее оптически активное свободное основание традиционными способами, например с использованием водного аммиака. Такой способ является новым и формирует еще один признак изобретения.

Соли, образованные между промежуточным соединением (II), включая 2-фенилпиперидин-3-ил-амин, и (2R,3S)-бис-(4-метилбензоилокси)янтарной кислотой являются новыми и формируют еще один признак изобретения.

Конкретные энантиомеры соединений формулы (I) также могут быть получены путем хроматографии соответствующей энантиомерной смеси на хиральной колонке,

например путем хиральной препаративной ВЖХ.

Конкретные диастереоизомеры соединения общей формулы (I) могут быть получены традиционными способами, например путем синтеза из подходящего асимметричного исходного вещества с использованием способов, описанных выше, или путем превращения смеси изомеров соединений общей формулы (I) в подходящие диастереоизомерные производные, например соли, которые затем могут быть разделены традиционными способами, например путем хроматографии или фракционированной кристаллизации.

В альтернативном случае диастереоизомеры могут быть разделены без необходимости в получении следующих производных.

Стандартные методы разделения описаны ["Stereochemistry of Carbon Compounds", E.L. Eliel (McGraw Hill, 1962) и "Tables of Resolving Agents", S.H. Wilen].

Различные общие способы, описанные выше, могут быть использованы для введения желаемых групп на любой стадии ступенчатого процесса получения требуемых соединений, и должно быть ясно, что эти общие способы могут быть по-разному скомбинированы в таком многостадийном процессе.

Далее изобретение иллюстрируется следующими ниже промежуточными соединениями и примерами, которые не ограничивают данное изобретение. Все температуры даны в °C. Тонкослойная колоночная хроматография (FCC) проводилась на оксиде кремния (Merck 9385). Использовано сокращение: эфир - диэтиловый эфир.

Промежуточное соединение 1.
4-Тетразол-1-ил-фенол.

К перемешанному раствору п-аминофенола (0,1 моль) в ледяной уксусной кислоте (140 мл) при 70-75°C в атмосфере азота добавляют триэтилортоформиат (0,1 моль). Смесь перемешивают при этой температуре в течение 4 ч, затем порциями добавляют азид натрия (0,32 моль), и реакция продолжается в течение 18 ч, затем смесь охлаждают до комнатной температуры и выливают в ледяную воду (400 мл), экстрагируют диэтиловым эфиром (3x400 мл) и этилацетатом (1x400 мл), сушат (MgSO₄), фильтруют и концентрируют с получением темно-коричневого осадка, который растирают в порошок со смесью этанол/диэтиловый эфир (1:1 о/о) и фильтруют с получением соединения, указанного в заголовке, с 30%-ным выходом.

ТСХ (эфир): Rf 0,65.

Получены аналогично:
Промежуточное соединение 2.
4-(5-Метилтетразол-1-ил)фенол.

Из п-аминофенола (0,05 моль), триэтилортоацетата (0,05 моль) и азиды натрия (0,16 моль) получено соединение, указанное в заголовке, в виде темно-коричневого твердого вещества с 8%-ным выходом.

ТСХ (эфир): Rf 0,8.

Промежуточное соединение 3. 4-(5-Этилтетразол-1-ил)фенол.

Из п-аминофенола (0,05 моль), триэтилортопропионата (0,05 моль) и азиды

натрия (0,16 моль) получено соединение, указанное в заголовке, в виде темно-коричневого твердого вещества с 9%-ным выходом.

ТСХ (эфир): Rf 0,72.

Промежуточное соединение 4.
4-(5-Пропилтетразол-1-ил)фенол.

Из п-аминофенола (6 г), триэтилортобутирата (8,1 г) и азиды натрия (10 г) получено соединение, указанное в заголовке, в виде темно-коричневой жидкости (0,55 г).

ТСХ (эфир/дихлорметан, 1:9): Rf 0,27.

Промежуточное соединение 5.
2-Гидрокси-5-тетразол-1-ил-бензальдегид.

Раствор 4-тетразол-1-ил-фенола (0,01 моль) в трифторуксусной кислоте (20 мл) и гексаметилентетрамеине (0,04 моль) выдерживали при температуре 70°C в течение 18 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и нейтрализовали 2N раствором серной кислоты (50 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3x100 мл), высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали на FCC (дихлорметан/метанол, 9:1) с получением соединения, указанного в заголовке, с 30%-ным выходом.

ТСХ (дихлорметан/метанол, 9:1): Rf 0,6.

Получены аналогично:

Промежуточное соединение 6.
2-Гидрокси-5-(5-метилтетразол-1-ил)бензальдегид.

Из 4-(5-метилтетразол-1-ил)фенола (3,97 моль) получено соединение, указанное в заголовке, в виде светло-желтого твердого вещества (выход 70%).

ТСХ (дихлорметан/метанол, 9:1): Rf 0,9.

Промежуточное соединение 7.
5-(5-Этилтетразол-1-ил)-2-гидроксибензальдегид.

Из 4-(5-этилтетразол-1-ил)фенола (4,73 ммоль) получено соединение, указанное в заголовке, в виде белого твердого вещества (выход 50%).

ТСХ (дихлорметан/метанол, 9:1): Rf 0,9.

Промежуточное соединение 8.
2-Гидрокси-5-(5-пропилтетразол-1-ил)бензальдегид.

Из 4-(5-пропилтетразол-1-ил)фенола (0,55 г) получено соединение, указанное в заголовке, (0,3 г) в виде светло-желтой жидкости.

ТСХ (эфир/дихлорметан, 1:9): Rf 0,41.

Промежуточное соединение 9.
5-(5-Циклопропилтетразол-1-ил)-2-гидроксибензальдегид.

Из 4-(5-циклопропилтетразол-1-ил)фенола (1,5 г) получено соединение, указанное в заголовке, (810 мг) в виде белого твердого вещества. Т.пл. 96°C.

Промежуточное соединение 10.
2-Гидрокси-5-(5-метилсульфанилтетразол-1-ил)бензальдегид.

Из 4-(5-сульфанилтетразол-1-ил)фенола (10,64 г) получено соединение, указанное в заголовке, в виде твердого белого вещества (5,0 г).

ТСХ (дихлорметан): Rf 0,35.

Промежуточное соединение 11.
2-Гидрокси-5-(5-фенилтетразол-1-ил)бензальдегид.

Из 4-(5-фенилтетразол-1-ил)фенола (2,32 г) получено соединение, указанное в

заголовке, в виде твердого белого вещества (1,75 г).

ТСХ (5%-ный этилацетат/дихлорметан): Rf 0,6.

Промежуточное соединение 12.
3-Фтор-2-гидрокси-5-(5-метилтетразол-1-ил)бензальдегид.

Из

2-фтор-4-(5-метилтетразол-1-ил)фенола (2,8 г) получено соединение, указанное в заголовке, в виде твердого белого вещества (2,2 г).

ТСХ (циклогексан/этилацетат, 1:1): Rf 0,7.

Промежуточное соединение 13.
2-Гидрокси-5-(5-трифторметилтетразол-1-ил)бензальдегид.

Из

4-(5-трифторметилтетразол-1-ил)фенола (45 ммоль) получено соединение, указанное в заголовке, в виде твердого светло-желтого вещества (8,8 г).

ТСХ (гексан/эфир, 2:1): Rf 0,36.

Промежуточное соединение 14.
2-Метокси-5-тетразол-1-ил-бензальдегид.

К раствору

2-гидрокси-5-тетразол-1-ил-бензальдегида (2,63 ммоль) в диметилформамиде (5 мл) добавляют карбонат калия (3,95 ммоль) и иодметан (3,95 ммоль) и перемешивают смесь в атмосфере азота в течение 2 ч. Смесь выливают в воду (100 мл) и образовавшееся твердое белое вещество фильтруют с получением соединения, указанного в заголовке (выход 67%).

ТСХ (эфир): Rf 0,45.

Получены аналогично:

Промежуточное соединение 15.
2-Метокси-5-(5-метилтетразол-1-ил)бензальдегид.

Из

2-гидрокси-5-(5-метилтетразол-1-ил)бензальдегида (2,79 ммоль) получено соединение, указанное в заголовке, в виде белых игл (выход 42%).

ТСХ (дихлорметан/метанол, 9:1): Rf 0,5.

Промежуточное соединение 16.
5-(5-Этилтетразол-1-ил)-2-метоксибензальдегид.

Из

5-(5-этилтетразол-1-ил)-2-гидроксибензальдегида (2,48 ммоль) получено соединение, указанное в заголовке, в виде твердого белого вещества (выход 68%).

ТСХ (эфир): Rf 0,4.

Промежуточное соединение 17.
2-Метокси-5-(5-пропилтетразол-1-ил)бензальдегид.

Из

2-гидрокси-5-(5-пропилтетразол-1-ил)бензальдегида (300 мг) получено соединение, указанное в заголовке, в виде белого твердого вещества (265 мг).

ТСХ (эфир): Rf 0,27.

Промежуточное соединение 18.
5-(5-Циклопропилтетразол-1-ил)-2-метоксибензальдегид.

Из

5-(5-циклопропилтетразол-1-ил)-2-гидроксибензальдегида (800 мг) получено соединение, указанное в заголовке, в виде белого твердого вещества (800 мг). Т.пл. 142°C.

Промежуточное соединение 19.

2-Метокси-5-(5-метилсульфанилтетразол-1-ил)бензальдегид.

Из

2-гидрокси-5-(5-метилсульфанилтетразол-1-ил)бензальдегида (5,0 г) получено соединение, указанное в заголовке, в виде твердого желтого вещества (2,1 г).

ТСХ (этилацетат): Rf 0,8.

Промежуточное соединение 20.
2-Метокси-5-(5-фенилтетразол-1-ил)бензальдегид.

Из

2-гидрокси-5-(5-фенилтетразол-1-ил)бензальдегида (0,636 г) получено соединение, указанное в заголовке, в виде твердого желтого вещества (0,575 г).

ТСХ (5%-ный этилацетат/дихлорметан): Rf 0,55.

Промежуточное соединение 21.

2-Метокси-5-(5-метилимино-4,5-дигидротетразол-1-ил)бензальдегид.

Из

1-(3-[1,3]диоксолан-2-ил-4-метоксифенил)-1H-тетразол-5-ил-амин (0,5 г) получено соединение, указанное в заголовке, в виде твердого вещества (0,15 г).

ТСХ (5%-ный метанол/дихлорметан): Rf 0,6.

Промежуточное соединение 22.

3-Фтор-2-метокси-5-(5-метилтетразол-1-ил)бензальдегид.

Из

3-фтор-2-гидрокси-5-(5-метилтетразол-1-ил)бензальдегида (2,2 г) получено соединение, указанное в заголовке, в виде твердого кремового вещества (1,5 г).

ТСХ (этилацетат/циклогексан, 1:1): Rf 0,4.

Промежуточное соединение 23.
2-Метокси-5-(5-трифторметилтетразол-1-ил)бензальдегид.

Из

2-гидрокси-5-(5-трифторметилтетразол-1-ил)бензальдегида (1,56 ммоль) получено соединение, указанное в заголовке, в виде твердого желтого вещества (0,48 г).

ТСХ (эфир/гексан, 2:1): Rf 0,3.

Промежуточное соединение 24.

2-Этокси-5-тетразол-1-ил-бензальдегид.

Из этилиодида и

2-гидрокси-5-тетразол-1-ил-бензальдегида (2,6 ммоль) получено соединение, указанное в заголовке, в виде твердого желтого вещества (0,52 г).

ν_{\max} (KBr): 1677 cm^{-1} .

Промежуточное соединение 25.

2-Изопропокси-5-тетразол-1-ил-бензальдегид.

Из изопропилиодида и

2-гидрокси-5-тетразол-1-ил-бензальдегида (2,6 ммоль) получено соединение, указанное в заголовке, в виде твердого желтого вещества (0,40 г).

ν_{\max} (KBr): 1681 cm^{-1} .

Промежуточное соединение 26.

[2S]-Фенилпиперидин-[3S]-ил-амин[2R,3R]-бис-(4-метилбензоилокси)сукцинат (1:1).

[2R,3R]-бис-(4-метилбензоилокси)янтарную

кислоту (143 г) в течение 5 мин по порциям добавляют к перемешиваемому раствору 2-фенилпиперидин-3-ил-амин (66 г) в этаноле (5,21) и воде (783 мл) при 60°C.

Затем раствор оставляют при перемешивании на 0,5 ч при температуре 60-70°C. Затем раствор оставляют остывать в течение ночи при комнатной температуре. Твердый материал собирают и высушивают под вакуумом при 70°C (80 г). Один образец (10 г) перекристаллизовывают из этанола (510

мл) и воды (90 мл) с получением практически бесцветного твердого кристаллического вещества (7,6 г). Т.пл. 169-171°C.

Получено: С 62,6; Н 6,2; N 4,5%. Для $C_{11}H_{16}N_2 \cdot C_{20}H_{18}O_8 \cdot 2H_2O$ необходимо: С 62,2; Н 6,4; N 4,7%. $[\alpha]_D^{20} = 34,3^\circ$.

Получены аналогично:

Промежуточное соединение 27.
2S-(4-Фторфенил)пиперидин-3S-ил-амин-2R,
3R-бис-(4-метилбензоилокси)сукцинат (1:1).

Из рацемического

2-(4-фторфенил)пиперидин-3-ил-амин (1,0 г) и [2R,3R]-бис-(4-метилбензоилокси)янтарной кислоты (2,0 г) получено соединение, указанное в заголовке, в виде твердого кристаллического белого вещества (803,5 г).

δ (CD_3OD) включает в себя 1,5-2,2 (m, 5H), 1,4 (s, 6H), 2,85-3,05 (m, 1H), 3,5-3,6 (m, 1H), 4,27 (d, 1H, J=2 Гц), 5,86 (s, 2H), 7,0 (t, 2H, J=8,7 Гц), 7,3 (d, 4H, J=8,5 Гц), 7,45 (dd, 2H, J=8,7 и 5 Гц).

Хиральная ВЖХ на CHIRALCEL-OD-H-колонке, элюция гексаном, содержащим 2% изопропилового спирта, показала только один энантиомер ($t_R=35,83$ мин).

ТСХ (циклогексан/этилацетат, 9:1): Rf 0,36.

Промежуточное соединение 28.
[2S]-Фенилпиперидин-[3S]-ил-амин.

Соль [2S,

3S]-бис-(4-метилбензоилокси)янтарной кислоты [2S]-фенилпиперидин-[3S]-ил-амин (1:1) (6,9 г) отбирали в концентрированный 0,880 водный раствор аммиака (100 мл) и несколько минут взбалтывали. Основной раствор экстрагировали хлороформом (3x150 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме с получением [2S]-фенилпиперидин-[3S]-ил-амин (1,85 г) в виде бесцветного масла. $[\alpha]_D^{20}$ (HCl соль)=+55,48° (с=0,006 г/мл).

¹ЯМР (HCl соль, DO_2), δ : 2,05 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 3,36 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 4,16 (d, 1H, J=4 Гц), 4,99 (d, 1H, J=4 Гц), 7,45 (m, 2H), 7,59 (m, 3H).

Маленький образец свободного основания (50 мг) был обработан, как его трифторацетильный аналог для хирального ВЖХ-анализа. Образец растворяли в ацетонитриле (4 мл) и обрабатывали (1-трифторацетил)имидазолом (0,4 мл). Раствор перемешивали при 65°C в течение 1 ч, концентрировали в вакууме и растворяли остаток в дихлорметане (5 мл). Органический слой промывали разбавленной серной кислотой (2 мл), затем органический слой концентрировали и растворяли в гексан/изопропиловом спирте (98:2) для нанесения на колонку ВЖХ.

Хиральная ВЖХ (колонка Chiracel-OD-H lot. no 09-02-20709, элюент гексан/изопропиловый спирт, 98:2, скорость потока 1 мл/мин, УФ-определение на 230 нм, температура 40°C): время задержки 12,93 мин.

Промежуточное соединение 29.
N-(4-Бензилоксифенил)-2,2,2-трифторацетамид.

К смеси гидрохлорида 4-бензилоксианилина (0,19 моль) в дихлорметане (750 мл) при 0°C в атмосфере азота по каплям добавляли трифторуксусный ангидрид (27,6 мл), а затем триэтиламин (60 мл). Через 24 ч смесь выливали в

трет-бутилметилловый эфир (1,5 л) и промывали 2N соляной кислотой (1 л). Органическую фазу высушивали ($MgSO_4$) и выпаривали под вакуумом с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (52,3 г).

ТСХ (циклогексан/этилацетат, 9:1): Rf 0,36.

Промежуточное соединение 30.
транс-6-(3-Бромфенил)-5-нитропиперидин-2-он.

Смесь 3-бромбензальдегида (82,20 г), метил-4-нитробутирата (65,3 г) и ацетата аммония (68,5 г) в этаноле (400 мл) нагревали с дефлегмацией в течение 18 ч. Растворитель удаляли в вакууме и оставшуюся смесь растирали с этанолом (400 мл) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (97,46 г).

ЯМР ($CDCl_3$), δ : 2,30 (1H, m), 2,55 (3H, m), 4,70 (1H, m), 5,25 (1H, m), 6,7 (1H, s), 7,2-7,6 (4H, m).

Получены аналогично:

Промежуточное соединение 31.
транс-6-(4-Метоксифенил)-5-нитропиперидин-2-он.

Из п-анизальдегида (5 г) и метил-4-нитробутирата (5,4 г) получено соединение, указанное в заголовке, в виде белого порошка (7,37 г).

ТСХ (этилацетат): Rf 0,35.

Промежуточное соединение 32.
транс-6-(3-Бром-4-метилфенил)-5-нитропиперидин-2-он.

Из 3-бром-4-метилбензальдегида (30 г) и метил-4-нитробутирата (22,17 г) получено соединение, указанное в заголовке, в виде коричневого порошка (24,5 г).

ТСХ (этилацетат): Rf 0,4.

Промежуточное соединение 33.
6-(3-Хлорфенил)-5-нитропиперидин-2-он.

Из 3-хлорбензальдегида (5 г) и метил-4-нитробутирата (5,23 г) получено соединение, указанное в заголовке, в виде белого порошка (6,84 г).

ТСХ (этилацетат): Rf 0,55.

Промежуточное соединение 34.
6-(3-Бромфенил)пиперидин-2,5-дион.

трет-Бутоксид калия (38,7 г) добавляли к перемешанному раствору транс-6-(3-бромфенил)-5-нитропиперидин-2-она (96,3 г) в дихлорметане (500 мл) и метаноле (500 мл). Смесь охлаждали до -70 °C и в течение 7 ч через перемешиваемую смесь интенсивно пропускали озон. Смесь очищали азотом и добавляли фосфатный буфер (500 мл), pH 6,5. К смеси добавили тиосульфат натрия (120 г) и воду (500 мл) и после того, как смесь нагрелась до комнатной температуры, перемешивали ее в течение ночи. Смесь проверяли на пероксиды, затем экстрагировали дихлорметаном (600 мл x 3).

Объединенные органические экстракты промывали водой (500 мл), затем насыщенным рассолом (500 мл), высушивали ($MgSO_4$) и выпаривали в вакууме. После растирания с эфиром и гексаном получали соединение, указанное в заголовке, в виде твердого белого вещества (70,0 г).

ТСХ (этилацетат): Rf 0,43.

Получены аналогично:

Промежуточное соединение 35.
6-(4-Метоксифенил)пиперидин-2,5-дион.
Из

транс-6-(4-Метоксифенил)-5-нитропиперидин-2-она (7,37 г) получено соединение, указанное в заголовке, в виде желтого порошка (5,53 г).

ТСХ (этилацетат): Rf 0,3.

Промежуточное соединение 36. 6-(3-Бром-4-метилфенил)пиперидин-2,5-дион.

Из

транс-6-(3-Бром-4-метилфенил)-5-нитропиперидин-2-она (24,5 г) получено соединение, указанное в заголовке, в виде коричневого масла (19,9 г).

ТСХ (этилацетат): Rf 0,45.

Промежуточное соединение 37. 6-(3-Хлорфенил)пиперидин-2,5-дион.

Из

6-(3-хлорфенил)-5-нитропиперидин-2-она (6,8 г) получено соединение, указанное в заголовке, в виде твердого белого вещества (5,27 г).

ТСХ (этилацетат): Rf 0,47.

Промежуточное соединение 38. 5-Оксим 6-(3-бромфенил)пиперидин-2,5-диона.

Смесь

6-(3-бромфенил)пиперидин-2,5-диона (38,2 г) и гидрохлорида гидроксиламина (19,8 г) в пиридине (300 г) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота. Через 4 ч смесь выпаривали в вакууме. Неочищенную смесь разделяли в хлороформе (200 мл) с водой (200 мл), затем подщелачивали добавлением 8%-ного раствора бикарбоната натрия (около 300 мл). Смесь экстрагировали хлороформом (300 мл x 2). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным рассолом и выпаривали в вакууме. После растирания с эфиром получали соединение, указанное в заголовке, в виде бледно-желтого твердого вещества (34,9 г).

ТСХ (этилацетат): Rf 0,44, 0,28 (смесь E/Z).

Получены аналогично:

Промежуточное соединение 39. 5-Оксим 6-(4-метоксифенил)пиперидин-2,5-диона.

Из

6-(4-метоксифенил)пиперидин-2,5-диона (5,27 г) и гидроксиламина (3,34 г) получено соединение, указанное в заголовке, в виде светло-коричневого порошка (4,38 г).

ТСХ (этилацетат): Rf 0,34, 0,21.

Промежуточное соединение 40. 5-Оксим 6-(3-бром-4-метилфенил)пиперидин-2,5-диона

Из

6-(3-бром-4-метилфенил)пиперидин-2,5-диона (19,7 г) и гидрохлорида гидроксиламина (9,77 г) получено соединение, указанное в заголовке, в виде твердого желтого вещества (6,37 г).

ТСХ (этилацетат): Rf 0,56.

Промежуточное соединение 41. 5-Оксим 6-(3-хлорфенил)пиперидин-2,5-диона.

Из 6-(3-хлорфенил)пиперидин-2,5-диона (5,27 г) и гидроксиламина (3,27 г) получено соединение, указанное в заголовке, в виде желтого порошка (4,57 г).

ТСХ (этилацетат): Rf 0,55, 0,33 (смесь E/Z).

Промежуточное соединение 42. цис-2-(3-Бромфенил)пиперидин-3-ил-амин.

Сухой тетрагидрофуран (100 мл) добавляют в колбу, содержащую хлорид циркония (IV) (6,17 г), охлажденный до 0 °С, в атмосфере азота. Добавляют борогидрид натрия (4,0 г) и после того, как смесь нагреется до комнатной температуры,

перемешивают ее в течение 15 мин. По каплям добавляют суспензию 5-оксима 6-(3-бромфенил)пиперидин-2,5-диона (x г) в сухом тетрагидрофуране (50 мл) и перемешивают смесь при комнатной температуре в течение 18 ч. Осторожно добавляют концентрированную соляную кислоту (10 мл) в метаноле (60 мл) и нагревают смесь с дефлегмацией в течение 3 ч. Смесь выпаривают в вакууме и разделяют остаток в 0,88 водном (200 мл) аммиаке (40 мл) с хлороформом (100 мл). Экстрагируют водную фазу хлороформом (100 мл x 3). Объединенные органические экстракты высушивают (Na₂SO₄) и выпаривают до образования масла. Его растворяют в этаноле (50 мл) и подкисляют, добавляя эфирный хлористый водород. Раствор выпаривают и остаток рекристаллизуют из изопропанол/гексана с получением твердого белого вещества. Твердое вещество обрабатывают 2N раствором гидроксида натрия и экстрагируют дихлорметаном (200 мл x 3). Объединенные органические экстракты высушивают (Na₂SO₄) и выпаривают в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке, в виде желто-коричневого масла (1,10 г).

ТСХ (дихлорметан/этанол/аммиак, 91:8:1): Rf 0,51.

Получены аналогично:

Промежуточное соединение 43. Дигидрохлорид

цис-2-(4-метоксифенил)пиперидин-3-ил-амина

Из 5-оксима

6-(4-метоксифенил)пиперидин-2,5-диона (4,18 г) получено соединение, указанное в заголовке, в виде белого порошка (2,07 г).

ТСХ (дихлорметан/этанол/аммиак, 150:8:1): Rf 0,1.

Промежуточное соединение 44. цис-2-(3-Бром-4-метилфенил)пиперидин-3-ил-амин.

Из

6-(3-бром-4-метилфенил)пиперидин-2,5-диона (6,2 г) получено соединение, указанное в заголовке, в виде желтого масла (2 г).

ТСХ (дихлорметан/этанол/аммиак, 150:8:1): Rf 0,3.

Промежуточное соединение 45. Дигидрохлорид

цис-2-(3-хлорфенил)пиперидин-3-ил-амина.

Из 5-оксима

6-(3-хлорфенил)пиперидин-2,5-диона (4,55 г) получено соединение, указанное в заголовке, в виде белого твердого вещества (361 мг).

ТСХ (дихлорметан/этанол/аммиак, 100:8:1): Rf 0,49.

Промежуточное соединение 46. 2-(3-Фтор-4-метилфенил)-3-нитропиперидин.

Раствор 2-хлор-3-нитропиперидина (4,24 г) в диметоксиэтаноле (47 мл, дегазированный) обрабатывают тетраakis(трифенилфосфин)палладием (0) (1,547 г) в атмосфере азота и перемешивают образующийся раствор при комнатной температуре в течение 0,75 ч. Раствор обрабатывают

3-фтор-4-метилфенилбороновой кислотой (6,179 г) в этаноле (24 мл, дегазированный), затем водным раствором карбоната натрия (2M, 47 мл) с получением ярко-желтой суспензии, которую нагревают с дефлегмацией в течение 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь разбавляют этилацетатом

(100 мл). Образующуюся смесь фильтруют и фильтрат промывают водой (2 x 100 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (150 мл). Органический слой отделяют и далее экстрагируют водный раствор этилацетатом. Объединенные органические фазы промывают рассолом (100 мл), высушивают ($MgSO_4$) и выпаривают с получением красно-черного масла (12,106 г). FCC (циклогексан/этилацетат, 4:1) дает соединение, указанное в заголовке, в виде твердого желтого вещества (5,55 г).

Микроанализ для $C_{12}H_9FN_2O_2$.

Рассчитано: C 62,07; H 3,91; N 12,07; F 8,18%.

Получено: C 61,58; H 3,92; N 11,80; F 8,2%.

Получены аналогично:

Промежуточное соединение 47.
2-(3-Фторфенил)-3-нитропиридин.

Из 2-хлор-3-нитропиридина (6,371 г) и 3-фторфенилбороновой кислоты (8,30 г) получено соединение, указанное в заголовке, в виде желтого кристаллического твердого вещества (3,39 г).

δ (d^6 -DMSO): 7,40-7,56 (m, 3H), 7,59-7,69 (m, 1H), 7,83 (dd, 1H, J=8 и 5 Гц), 8,60 (dd, 1H, J=7,5 и 1,0 Гц), 9,04 (dd, 1H, J=4,5 и 1,5 Гц).

Промежуточное соединение 48.
2-(4-Фторфенил)-3-нитропиридин.

Из 2-хлор-3-нитропиридина (4,60 г) и 4-фторфенилбороновой кислоты (5,99 г) получено соединение, указанное в заголовке, в виде желтого твердого вещества (5,07 г).

δ (d^6 -DMSO): 7,35 (t, 2H, J=8,5 Гц), 7,62 (dd, 2H, J=8,5 и 5,5 Гц), 7,71 (dd, 1H, J=8,0 и 5,0 Гц), 8,48 (d, 1H, J=8,0 Гц), 8,94 (d, 1H, J=5,0 Гц).

Промежуточное соединение 49.
2-(3,4-Дифторфенил)-3-нитропиридин.

Из 2-хлор-3-нитропиридина (2,24 г) и 3,4-дифторфенилбороновой кислоты (2,90 г) получено соединение, указанное в заголовке (2,84 г).

δ (d^6 -DMSO): 7,46-7,55 (m, 1H), 7,62-7,89 (m, 3H), 8,64 (dd, 1H, J=7,5 и 1 Гц), 9,06 (d, 1H, J=4,5 Гц).

Промежуточное соединение 50.
цис-2-(3-Фтор-4-метилфенил)-3-пиперидинами н.

Раствор 2-(3-фтор-4-метилфенил)-3-нитропиридин (5,514 г) в этаноле (200 мл) осторожно добавляют в атмосфере азота к оксиду платины (1,592 г) в этаноле (10 мл). Затем смесь обрабатывают концентрированной соляной кислотой (16 мл) и перемешивают при комнатной температуре при атмосферном давлении водорода в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (150 мл) и фильтруют, фильтрат выпаривают с получением светло-желтого твердого вещества, которое затем суспендируют в хлороформе (200 мл) с водой (200 мл) при хорошем перемешивании.

Концентрированный раствор аммиака добавляют до тех пор, пока pH водной фазы не достигнет примерно 9. Отделяют органическую фазу, водную фазу экстрагируют хлороформом (2 x 150 мл). Объединенные органические порции промывают рассолом, высушивают ($MgSO_4$) и выпаривают растворитель с получением прозрачного желтовато-коричневого масла

(4,316 г). FCC (дихлорметан/ метанол/ концентрированный аммиак, 95:4:1) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде восковидного твердого вещества (2,584 г).

δ (d^6 -DMSO): 1,3-1,8 (m, 4H), 2,2 (s, 3H), 2,55-2,68 (m, 1H), 2,58 (d, 1H, J=2 Гц), 3,01 (dm, 1H, J=12 Гц), 2,7-3,8 (широкий s, 2H), 3,68 (s, 1H), 6,96-7,08 (m, 2H), 7,19 (t, 1H, J=8 Гц).

Получены аналогично:

Промежуточное соединение 51.
цис-2-(3-Фторфенил)-3-пиперидинамин.

Из 2-(3-фторфенил)-3-нитропиридина (3,292 г) получено соединение, указанное в заголовке (0,584 г). Масс-спектрометрия для $C_{11}H_{15}FN_2$: 389 (2M + H⁺), 195 (MH⁺).

Промежуточное соединение 52.
цис-2-(4-Фторфенил)-3-пиперидинамин.

Из 2-(4-фторфенил)-3-нитропиридина (4,88 г) получено соединение, указанное в заголовке, в виде бесцветного масла (3,08 г). Масс-спектрометрия для $C_{11}H_{15}FN_2$: m/z 195 (MH⁺).

Промежуточное соединение 53. цис-2-(3,4-Дифторфенил)-3-пиперидинамин.

Из 2-(3,4-дифторфенил)-3-нитропиридина (2,83 г) получено соединение, указанное в заголовке, в виде светло-желтого масла (1,69 г). Масс-спектрометрия для $C_{11}H_{14}F_2N_2$: m/z 213 (MH⁺).

Промежуточное соединение 54.
3,4-Дифторфенилбороновая кислота.

Стружки магния (1,32 г) перемешивали в атмосфере азота в течение 10 мин, затем добавляли безводный тетрагидрофуран (30 мл), а за ним 1-бром-3,4-дифторбензол (7,0 г) в течение 5 мин. Смесь оставляли при дефлегмации на 30 мин, а затем позволяли ей остыть до комнатной температуры. Раствор триизопропилбората (13,65 г) в сухом тетрагидрофуране (80 мл) в атмосфере азота охлаждали до -78°C (сухой ацетон) и добавляли приготовленный заранее раствор Гринарда в течение 10 мин. Смесь перемешивали в течение 2 ч, а затем ей позволяли нагреться до комнатной температуры в течение 45 мин. Реакцию нейтрализовали соляной кислотой (4M, 80 мл) и в течение ночи перемешивали при комнатной температуре. Раствор экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл) и объединенные органические растворы экстрагировали водным гидроксидом натрия (1 M, 4 x 100 мл). Объединенные водные основные растворы подкисляли до pH 3 (4M соляной кислотой), экстрагировали этилацетатом (3 x 150 мл) и объединенные органические фракции промывали подкисленным рассолом (200 мл) и высушивали ($MgSO_4$). При удалении растворителя получали соединение, указанное в заголовке, в виде белого твердого вещества (2,7 г).

δ (d^6 -DMSO+D₂O): 7,42 (dt, 1H, J=10,5 и 7,5 Гц), 7,60-7,78 (m, 2H).

Промежуточное соединение 55.
транс-5-Нитро-6-(4-трифторметилфенил)пиперидин-2-он.

Ацетат аммония (21,21 г), 4-трифторметилбензальдегид (19,61 мл) и метил-4-нитробутират (17,5 мл) в этаноле (150 мл) перемешивают и нагревают при дефлегмации в течение 3,5 ч. После

охлаждения до комнатной температуры формируется твердое органическое вещество, которое фильтруют, промывают этанолом (2 x 100 мл) и сушат в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке (30,56 г). Масс-спектрометрия для $C_{12}H_{11}F_3N_2O_3$, m/z: 5,77 ($2M+H^+$), 3006 ($M+NH_4$), 289 (MH^+).

Промежуточное соединение 56. 6-(4-Трифторметилфенил)пиперидин-2,5-дион

трет-Бутоксид калия (8,665 г) постепенно добавляют к перемешиваемой суспензии транс-5-нитро-6-(трифторметил)фенилпиперидин-2-она (20,18 г) в смеси дихлорметана (100 мл) и метанола (100 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Образуется оранжевый раствор, который охлаждают до $-70^\circ C$ и пропускают через него озон в течение 4 ч, а затем в течение 20 мин - азот. Добавляют фосфатный буфер (pH 6, 200 мл) и тиосульфат натрия (пентагидрат, 25,1 г) и позволяют смеси нагреться до комнатной температуры. После экстракции этилацетатом (4 x 200 мл) получают твердое желтое вещество (15,82 г), которое очищают FCC (этилацетат, а затем метанол/дихлорметан, 1:15) с получением соединения, указанного в заголовке (8,62 г).

δ (d^6 -DMSO): 2,56-2,67 (m, 2H), 2,68-2,73 (m, 2H), 5,14 (широкий d, 1H, J=2 Гц), 7,55 и 7,77 (2d, 4H, J=8 Гц для обоих), 8,29-8,36 (широкий s, 1H).

Промежуточное соединение 57. 5 Оксим 6-(4-трифторметилфенил)пиперидин-2,5-дион а.

Пиридин (47 мл) и гидрохлорид гидроксилamina (8,18 г) добавляют к перемешиваемому раствору 6-(4-трифторметилфенил)пиперидин-2,5-дион а (5,04 г) в атмосфере азота. Смесь нагревают с дефлегмацией в течение 21 ч, остужают до комнатной температуры, выливают в водную соляную кислоту (2M, 100 мл) и экстрагируют этилацетатом (100 мл). Органический экстракт промывают водной соляной кислотой (3 x 100 мл) и объединенный водный раствор экстрагируют этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенные органические растворы высушивают ($MgSO_4$) и выпаривают в вакууме с получением сырого продукта (5,84 г), который азеотропируют толуолом (33 x 50 мл). FCC (дихлорметан/метанол, 12:1) дает соединение, указанное в заголовке, (3,26 г) в виде неразделимой смеси геометрических изомеров (2:1).

δ (d^6 -DMSO) для главного изомера: 2,0-2,4 (m, 4H), 5,15 (d, 1H, J=3,5 Гц), 7,49 и 7,75 (2d, 4H, J=8 Гц для обоих), 8,39 (d, 1H, J=3,5 Гц), 11,08 (s, 1H).

1H -ЯМР- сигналы для минорного изомера включают в себя 5,77 (d, 1H, J=2,5 Гц), 7,59 и 7,72 (2d, 4H, J=8 Гц для обоих), 8,10 (d, 1H, J=2,5 Гц), 11,14 (s, 1H).

Промежуточное соединение 58. цис-5-Амино-6-(4-трифторметилфенил)пиперидин-2-он.

5-Оксим 6-(4-трифторметилфенил)пиперидин-2,5-она (2,6 г) растворяют в смеси метанола (15 мл) и этанола (60 мл) и добавляют к никелю Ренея [50%-ная суспензия в воде, 5,05 г, промывают водой (2 x 25 мл) и этанолом (25

мл)] в атмосфере азота. Смесь гидрогенизируют при давлении водорода 50 пси в течение 40 ч при комнатной температуре и затем фильтруют. Фильтрат выпаривают в вакууме с получением сырого продукта (2,43 г). FCC (10% метанол/дихлорметан, а затем та же система растворителей, содержащая 0,5% концентрированного аммиака) с получением соединения, указанного в заголовке (1,262 г).

Масс-спектрометрия для $C_{12}H_{13}F_3N_2O$, m/z: 259 (MH^+).

Промежуточное соединение 59. Гидрохлорид

[4-метокси-3-(2S-фенилпиперидин-3S-ил-амин ометил)фенил]цианамид.

К суспензии

(3-формил-4-метоксифенил)цианамид (0,238 г) в дихлорметане (10 мл) добавляют 2S-фенилпиперидин-3S-ил-амин (0,225 г), триацетоксиборогидрид натрия (0,5 г) и уксусную кислоту (0,14 мл), и смесь перемешивают при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 18 ч. Образующийся раствор обрабатывают 8%-ным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагируют дихлорметаном (3 x 30 мл). Объединенные органические слои высушивают (Na_2SO_4) и выпаривают в вакууме. Образующийся остаток очищают колоночной хроматографией, элюируя смесью дихлорметан/ этанол/ аммиак (100:10:5). Маслянистый продукт растворяют в дихлорметане (10 мл) и обрабатывают раствором хлористого водорода (3 мл 1M-ного в эфире) с получением выпадающего в осадок твердого вещества. Растворители удаляют и остаток высушивают в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке, в виде твердого белого вещества (0,175 г), т. пл. $255-258^\circ C$ (с разложением).

Получены аналогично:

Промежуточное соединение 60.

цис-5-(2-Метокси-5-тетразол-1-ил)бензиламин

о-6-(4-трифторметилфенил) пиперидин-2-он.

Из

цис-5-амино-6-(4-трифторметилфенил)пиперидин-2-она (404 г) и 2-метокси-5-тетразол-1-ил-бензальдегида (411 г) получено соединение, указанное в заголовке (273 мг).

δ (d^6 -DMSO): 1,59-1,86 (m, 3H), 2,16-2,31 (m, 1H), 2,35-2,46 (m, 1H), 2,95-3,09 (m, 1H), 3,53-3,82 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 4,78 (s, 1H), 7,12 (d, 1H, J=9,5 Гц), 7,47, (d, 2H, J=8 Гц), 7,64-7,76 (m, 4H), 7,84 (s, 1H), 9,93 (s, 1H).

Промежуточное соединение 61.

цис-5-[2-Метокси-5-(5-метилтетразол-1-ил)бензиламино]-6-

(4-трифторметилфенил)пиперидин-2-он.

Из

цис-5-амино-6-(4-трифторметилфенил)пиперидин-2-она (207 г) и 2-метокси-5-(5-метилтетразол-1-ил)бензальдегида (155 мг) получено соединение, указанное в заголовке (217 мг).

Масс-спектрометрия для $C_{22}H_{23}F_3N_6O_2$, m/z: 461 (MH^+).

Промежуточное соединение 62.

4-(5-Фенилтетразол-1-ил)фенол. К суспензии 4-бензоиламинофенилового эфира уксусной кислоты (10,28 г) в ацетонитриле (200 мл) при $0^\circ C$ добавляют

азид натрия (2,62 г). Затем по каплям добавляют трифторуксусный ангидрид (6,8 мл) в атмосфере азота. После перемешивания при комнатной температуре в течение 18 ч добавляют водный аммиак (35%-ный раствор, 200 мл) и перемешивают смесь в течение 16 ч. Затем смесь экстрагируют дихлорметаном (3 x 150 мл), объединяют органические слои, высушивают (Na_2SO_4) и выпаривают в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией, элюируя 10%-ным этилацетатом в дихлорметане с получением соединения, указанного в заголовке в виде твердого вещества (2,5 г).

ТСХ (5% этилацетат/дихлорметан): Rf 0,28.

Промежуточное соединение 63. N-[1-(3-Формил-4-метоксифенил)-1Н-тетразол-5-ил]ацетамид.

К суспензии

1-(3-[1,3]диоксолан-2-ил-4-метоксифенил)-1Н-тетразол-5-ил-амин (0,5 г) в дихлорметане (5 мл) последовательно добавляют триэтиламин (0,53 мл), уксусный ангидрид (0,18 мл) и диметиламинопиридин (10 мг). Смесь перемешивают 2 ч в атмосфере азота. Затем добавляют пиридин (1 мл) и смесь перемешивают в течение 18 ч. Затем выпаривают растворитель досуха и растворяют остаток в тетрагидрофуране (10 мл). Затем добавляют водный раствор хлористого водорода (10 мл, 2N) и смесь перемешивают 30 мин. Затем смесь разбавляют дихлорметаном (50 мл) и добавляют рассол (20 мл). Фазы разделяют и водный слой экстрагируют дихлорметаном (2 x 50 мл). Органические слои объединяют, высушивают (Na_2SO_4) и выпаривают в вакууме, остаток очищают колоночной хроматографией, элюируя смесью этилацетат/дихлорметан и собирают главный продукт. Материал кристаллизуют путем растирания в эфире с получением соединения, указанного в заголовке, в виде твердого желтого вещества (155 мг).

ТСХ (5% метанол/дихлорметан): Rf 0,3.

Промежуточное соединение 64. 1-(3-[1,3]Диоксолан-2-ил-4-метоксифенил)-1Н-тетразол.

К суспензии

2-метокси-5-тетразол-1-ил-бензальдегида (8 г) в толуоле (400 мл) добавляют этиленгликоль (8 мл) и п-толуолсульфоновую кислоту (50 мг). Смесь нагревают при дефлегмации в условиях Дина-Старка в атмосфере азота в течение 12 ч, после чего выделение воды прекращается. Смеси позволяют остыть, сливают раствор и экстрагируют 8%-ным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл). Оставшееся твердое вещество растворяют в дихлорметане (200 мл) и затем экстрагируют с водным слоем. Затем водный слой экстрагируют дихлорметаном (100 мл). Затем органические слои объединяют, высушивают (Na_2SO_4) и выпаривают в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке, в виде желтого твердого вещества (9,12 г).

ТСХ (5% метанол/метил-трет-бутиловый эфир): Rf 0,5.

Получены аналогично:

Промежуточное соединение 65. 1-(3-[1,3]Диоксолан-2-ил-4-метоксифенил)-5-м

етил-1Н-тетразол.

Из

2-метокси-5-(5-метилтетразол-1-ил)бензальдегида (400 мг) и этиленгликоля (0,32 мл) получено соединение, указанное в заголовке (500 мг), в виде светло-оранжевого твердого вещества. Т.пл. 103°C.

Промежуточное соединение 66. 1-(3-[1,3]Диоксолан-2-ил-4-метоксифенил)-5-метилсульфанил-1Н-тетразол.

Из

2-метокси-5-(5-метилсульфанилтетразол-1-ил)бензальдегида (2,1 г) и этиленгликоля (9,3 мл) получено соединение, указанное в заголовке (2,3 г), в виде не совсем белого твердого вещества.

ТСХ (этилацетат/циклогексан, 1:1): Rf=0, 8. Промежуточное соединение 67. (2-[1,3]Диоксолан-2-ил-4-метоксифенил)цианамид.

К раствору

1-(3-[1,3]диоксолан-2-ил-4-метоксифенил)-1Н-тетразола (9,09 г) в сухом тетрагидрофуране (200 мл) при -78°C в атмосфере азота добавляют раствор н-бутиллития в гексане (30 мл раствора 1,6 моль дм^{-3}). Газообразный азот выделяется. После перемешивания в атмосфере азота в течение 5 мин смеси позволяют нагреться до 0°C в течение 10 мин и добавляют 8%-ный водный бикарбонат натрия (200 мл). После перемешивания в течение 10 мин добавляют этилацетат (150 мл) и разделяют слои. Водный слой экстрагируют дихлорметаном (2 x 200 мл) и объединяют органические слои, высушивают (Na_2SO_4) и выпаривают в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке, в виде масла (8,0 г).

ТСХ (5% метанол/метил-трет-бутиловый эфир): Rf 0,7.

Промежуточное соединение 68. 1-(3-[1,3]Диоксолан-2-ил-4-метоксифенил)-1Н-тетразол-5-ил-амин.

К раствору (2-[1,

3]диоксолан-2-ил-4-метоксифенил)цианамид (7,82 г) в диметилформамиде (150 мл) добавляют хлорид аммония (22,8 г) и азид натрия (18,5 г) и нагревают смесь до 80°C в атмосфере азота. Через 2,5 ч смесь охлаждают и добавляют рассол (250 мл) и воду (100 мл). Смесь экстрагируют дихлорметаном (3 x 250 мл и 1 x 100 мл). Органические слои объединяют, высушивают (Na_2SO_4) и выпаривают в вакууме. Образующийся твердый остаток промывают эфиром (100 мл) и высушивают в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке, в виде ярко-желтого твердого вещества (7,2 г).

Промежуточное соединение 69. 5-(5-Диметиламинотетразол-1-ил)-2-метоксибензальдегид.

К суспензии

1-(3-[1,3]диоксолан-2-ил-4-метоксифенил)-1Н-тетразол-5-ил-амин (500 мг) в сухом тетрагидрофуране (5 мл) добавляют раствор гексаметилдисилазида натрия (2 мл 1,0 М раствора в тетрагидрофуране) при комнатной температуре в атмосфере азота. Перед тем как добавить метилиодид (0,15 мл), смесь перемешивают 5 мин. Перед тем как добавить еще раствора гексаметилдисилазида натрия (2 мл, 1,0 М в тетрагидрофуране), смесь перемешивают 10 мин. Перед тем как добавить еще метилиодида (0,15 мл), смесь

перемешивают 5 мин. Смесь перемешивают 18 ч, затем добавляют водный раствор хлороводорода (10 мл, 2 М) и смесь перемешивают еще 30 мин. Добавляют рассол (20 мл) и дихлорметан (50 мл) и слои разделяют. Водный слой экстрагируют дихлорметаном (2 x 50 мл) и объединяют органические слои, высушивают (Na_2SO_4) и выпаривают в вакууме. Образовавшийся остаток очищают колоночной хроматографией, элюируя 10%-ным этилацетатом в дихлорметане с получением соединения, указанного в заголовке в виде желтого твердого вещества (230 мг).

ТСХ (5% метанол/дихлорметан): Rf 0,45.

Получены аналогично:

Промежуточное соединение 70.
5-(5-Диэтиламинотетразол-1-ил)-2-метоксибензальдегид.

Из

1-(3-[1,3]диоксолан-2-ил-4-метоксифенил)-1Н-тетразол-5-ил-амин (0,5 г) и этилиодида (0,32 мл в двух порциях) получено соединение, указанное в заголовке, в виде желтого твердого вещества (0,224 г).

ТСХ (5% метанол/дихлорметан): Rf 0,5.

Промежуточное соединение 71.
(3-Формил-4-метоксифенил)цианамид.

К раствору

1-(3-[1,3]диоксолан-2-ил-4-метоксифенил)-1Н-тетразола (0,46 г) в тетрагидрофуране (10 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляют н-бутиллитий (1,7 мл 1,6М раствора в гексане). После перемешивания в течение 5 мин добавляют разбавленный раствор водного хлористого водорода (5 мл) и ацетон (2 мл). Смесь перемешивают 1 ч, а затем добавляют дихлорметан (30 мл) и 8%-ный водный раствор бикарбоната натрия. Слои разделяют, водный слой экстрагируют дихлорметаном (3 x 30 мл). Органические слои объединяют, высушивают (Na_2SO_4) и выпаривают в вакууме до получения органического твердого вещества. Материал промывают небольшим количеством эфира и циклогексана и высушивают в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке в виде твердого оранжевого вещества (0,31 г).

ТСХ (5% метанол/метил-трет-бутиловый эфир): Rf 0,6.

Промежуточное соединение 72.
2-Метокси-5-[5-(3,3,3-трифтор-2-оксопропил)тетразол-1-ил]бензальдегид.

н-Бутиллитий в гексане (0,25 мл 1,6 М) добавляют к раствору 1-(3-[1,3]диоксолан-2-ил-4-метоксифенил)-1Н-тетразола (100 мг) в тетрагидрофуране (5 мл) при -78 °С. Через 10 мин добавляют трифторуксусный ангидрид (0,064 мл) и реакционную смесь перемешивают в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 72 ч. Добавляют 8%-ный водный кислый карбонат натрия (20 мл) и продукт экстрагируют в дихлорметан (3 x 20 мл). Объединенные органические части концентрируют в вакууме с получением желтого масла. Раствор этого масла в ацетоне (3 мл) и 2N соляной кислоте (3 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Ацетон удаляют в вакууме и экстрагируют продукт дихлорметаном (3 x 20 мл). Объединенные органические части высушивают над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме с получением

желтой смолы. Очищают хроматографически, в качестве элюента используют метанол/метил-трет-бутиловый эфир (2,5: 97,5) с получением соединения, указанного в заголовке (50 мг), в виде светло-желтого твердого вещества. Т.пл. 128°C.

Промежуточное соединение 73.
1-(3-[1,3]Диоксолан-2-ил-4-метоксифенил)-5-метансульфонил-1Н-тетразол.

5 м-Хлорпербензойную кислоту (MCPBA) (1,2 г) добавляют к раствору 1-(3-[1,3]диоксолан-2-ил-4-метоксифенил)-5-метилсульфанил-1Н-тетразола (800 мг) в хлороформе (15 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Через 3 ч добавляют еще одну порцию MCPBA (1,2 г) и оставляют смесь перемешиваться в течение 24 ч. Смесь выливают в водный сульфат натрия (200 мл) и перемешивают 30 мин. Затем смесь экстрагируют хлороформом (3 x 60), высушивают (Na_2SO_4) и выпаривают с получением соединения, указанного в заголовке, в виде желтого масла (800 мг).

ТСХ (этилацетат/циклогексан, 1:1): Rf=0,5.

Промежуточное соединение 74.
5-(5-Метансульфонилтетразол-1-ил)-2-метоксибензальдегид.

1-(3-[1,3]

25 Диоксолан-2-ил-4-метоксифенил)-5-метансульфонил-1Н-тетразол (800 мг) в тетрагидрофуране (13 мл) и соляной кислоте (2N, 7,5 мл) перемешивают при комнатной температуре 1,5 ч. Раствор подщелачивают раствором бикарбоната натрия (8%), насыщают рассолом (50 мл), экстрагируют эфиром (3 x 50 мл), высушивают (Na_2SO_4) и выпаривают с получением соединения, указанного в заголовке, в виде твердого оранжевого вещества (307 мг).

ТСХ (этилацетат/циклогексан, 1:1): Rf=0,5.

Промежуточное соединение 75.
1-(4-Бензилокси-3-фторфенил)-5-метил-1Н-тетразол.

40 4-Бензилокси-3-фторфениламин в виде раствора в уксусной кислоте (50 мл) нагревают до 75°C в атмосфере азота. Добавляют триэтилортоацетат (10,3 мл). Выдерживают еще 45 мин при указанной температуре и добавляют порциями азид натрия (7,8 г). Температуру поддерживают еще 3 ч, затем реакционную смесь остужают в течение ночи и выливают в раствор бикарбоната натрия (8%, около 500 мл), экстрагируют дихлорметаном (3 x 100 мл), высушивают (Na_2SO_4) и выпаривают. Остаток очищают на FCC со смесью дихлорметан/метанол (995:5) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде твердого вещества (4,6 г).

ТСХ (дихлорметан/метанол, 995:5): Rf 0,45.

55 Промежуточное соединение 76.
2-Фтор-4-(5-метилтетразол-1-ил)фенол.

Суспензию

60 1-(4-бензилокси-3-фторфенил)-5-метил-1Н-тетразола (4,6 г) в этаноле (300 мл) гидрогенизируют при комнатной температуре и давлении над предварительно восстановленной палладиево-угольной (10%-ная паста, 1,4 г) суспензией до тех пор, пока не закончится поглощение. Отфильтровывают катализатор и выпаривают фильтрат с получением соединения, указанного в заголовке, в виде кремового твердого вещества (3,6 г).

ТСХ (дихлорметан/метанол, 995:5): Rf 0,45.

Промежуточное соединение 77. (4-Бензилоксифенил)амид циклопропанкарбонной кислоты.

Циклопропанкарбонилхлорид (4,54 мл) добавляют по каплям к перемешиваемому раствору хлорида 4-бензилоксианилина (11,8 г) и триэтиламина (15,33 мл) в дихлорметане (60 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 2 ч. Раствор разбавляют 2N соляной кислотой (100 мл) и дихлорметаном (200 мл). Органический слой промывают 2N карбонатом натрия (100 мл), водой (100 мл), 10%-ным раствором (50 мл) и высушивают над безводным сульфатом натрия. Концентрируют в вакууме с получением светло-коричневого твердого вещества, которое промывают диэтиловым эфиром (3 x 50 мл) с получением соединения, указанного в заголовке, (12 г) в виде белого твердого вещества. Т.пл. 162°C.

Промежуточное соединение 78. 1-(4-Бензилоксифенил)-5-циклопропил-1H-тетразол.

Трифторметансульфоновый ангидрид (9,42 мл) добавляют по каплям в течение 10 мин к раствору (4-бензилоксифенил)амида циклопропанкарбонной кислоты (15 г) и азидата натрия (3,64 г) в ацетонитриле (250 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в атмосфере азота 16 ч. Добавляют 10%-ный водный раствор кислого карбоната натрия (80 мл) и отделяют органический слой. Водный слой экстрагируют далее этилацетатом (2 x 100 мл). Объединенные органические части высушивают над безводным сульфатом натрия и концентрируют в вакууме с получением коричневого масла. Очищают хроматографически с этилацетатом/изогексаном (1:1) в качестве элюента с получением соединения, указанного в заголовке (2,4 г), в виде желтого твердого вещества. Т. пл. 118°C.

Промежуточное соединение 79. 4-(5-Циклопропилтетразол-1-ил)фенол.

Раствор 1-(4-бензилоксифенил)-5-циклопропил-1H-тетразола (2,3 г) в этаноле (75 мл) добавляют к суспензии 10%-ного палладиево-угольного катализатора (400 мг) в этаноле (10 мл) и смесь перемешивают в атмосфере водорода 1 ч. Катализатор удаляют фильтрацией и раствор концентрируют в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке (1,57 г), в виде светло-желтого твердого вещества, Т. пл. 184°C.

Получены аналогично:

Промежуточное соединение 80. 4-Тетразол-2-ил-фениламин.

Из 2-(4-нитрофенил)-2H-тетразола (7,3 г) получено соединение, указанное в заголовке, в виде бежевого твердого вещества (5,4 г).

ТСХ (циклогексан/этилацетат, 3:1): Rf 0,65.

Промежуточное соединение 81. 4-(5-Метилсульфанилтетразол-1-ил)фенол.

Раствор гидроксида натрия (2,06 г) в воде (120 мл), а затем метилиодид (3,5 мл) добавляли к раствору 1-(4-гидроксифенил)-1H-тетразол-5-тиола (10 г) в тетрагидрофуране (30 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Смесь выливали в рассол (120

мл), экстрагировали этилацетатом (3 x 60 мл), высушивали (Na₂SO₄) и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого коричневого вещества (10,64 г).

5 ТСХ (дихлорметан/метанол, 990:10): Rf=0,42.

Промежуточное соединение 82. 3-Нитро-2-п-толуолпиридин.

Перемешанную смесь

10 2-хлор-3-нитропиридина (10,6 г), п-толилбороновой кислоты (19,69 г) и тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (0,16 г) в 2N растворе карбоната натрия (100 мл) и диметоксиэтана (100 мл) нагревали с дефлегмацией в атмосфере азота. Через 64 ч смесь охлаждали, фильтровали через

15 высокоскоростной фильтр, элюируя большим количеством дихлорметана. Фильтрат выпаривали в вакууме с получением масла, которое затем перерастворяли в эфире (300 мл) и промывали 5N раствором гидроксида

20 натрия (300 мл). Водную порцию еще раз экстрагировали эфиром (300 мл x 2). Объединенные органические экстракты промывали водой (200 мл), 1N соляной

25 кислотой (2 x 100 мл) и насыщенным раствором, высушивали (MgSO₄) и выпаривали в вакууме, образовавшееся твердое кристаллическое вещество растрепали с гексаном с получением

30 указанного в заголовке соединения в виде желтого кристаллического твердого вещества (11,66 г).

ТСХ (гексан/этилацетат, 2:1): Rf=0,52.

Промежуточное соединение 83.

5-(1-Этил-1H-тетразол-5-ил)-2-метоксибензалъдегид. Из 5-бром-1-этил-1H-тетразола (620 мг) и 3-формил-4-метоксифенилбороновой кислоты (0,69 г) получено указанное в заголовке

35 соединение (483 мг) в виде твердого белого вещества.

ТСХ (эфир): Rf=0,2.

Промежуточное соединение 84.

40 5-(1-Циклопропилметил-1H-тетразол-5-ил)-2-метоксибензалъдегид.

Из смеси

45 5-бром-1-циклопропилметил-1H-тетразола с 5-бром-2-циклопропил-2H-тетразолом (1,91 г) и 3-формил-4-метоксифенилбороновой кислотой (1,86 г) получено указанное в заголовке соединение (657 мг) в виде

50 твердого желтого вещества. ЯМР (CDCl₃), δ: 0,45 (2H, m), 0,70 (2H, m), 1,3 (1H, m), 4,05 (3H, s), 4,3 (2H, d), 7,2 (1H, d), 8,0 (1H, m), 8,15 (1H, d), 10,55 (1H, s).

Промежуточное соединение 85. цис-2-п-Толуолпиперидин-3-ил-амин.

Перемешиваемый раствор

55 3-нитро-п-толуолпиперидина (5,0 г) в этаноле (200 мл) и концентрированной соляной кислоте (15 мл) гидрогенизировали над

60 предварительно восстановленным оксидом платины (1,5 г) при 23°C и 1 атм до тех пор, пока не завершилось поглощение водорода (около 31 ч). Смесь фильтровали через высокоскоростной фильтр водой, затем выпаривали фильтрат в вакууме. Рекристаллизация из изопропаноловой воды давала твердое кремовое вещество. Это твердое вещество обрабатывали 2N раствором гидроксида натрия и экстрагировали дихлорметаном (5 x 200 мл).

Объединенные органические экстракты высушивали (Na_2SO_4) и выпаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжево-коричневого масла, которое при стоянии частично кристаллизовалось (2,20 г).

ТСХ (дихлорметан/этанол/аммиак, 100:8:1): $R_f=0,43$.

Промежуточное соединение 86. (4-Бензилоксифенил)-(1-хлор-2,2,2-трифторэтилден)амин.

Смесь трифенилфосфина на подложке из смолы (3 ммоль трифенилфосфина/1 г смолы; 58,6 г) и N-(4-бензилоксифенил)-2,2,2-трифторацетамиды в тетрахлориде углерода (800 мл) нагревали с дефлегмацией в атмосфере азота 18 ч. Смеси позволяли остыть, затем фильтровали, промывали смолу дихлорметаном (1 л) и эфиром (1 л). Органические фазы концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого желтого вещества (20,7 г).

ТСХ (циклогексан/этилацетат, 9:1): $R_f=0,81$.

Промежуточное соединение 87. 1-(4-Бензилоксифенил)-5-трифторметил-1Н-тетразол.

(4-Бензилоксифенил)-(1-хлор-2,2,2-трифторэтилден)амин (66 ммоль) добавляли в колбу с ледяной уксусной кислотой (250 мл) при перемешивании при 70°C в атмосфере азота. Через 4 мин добавляли азид натрия (210 мл) и продолжали нагревание еще 3 ч. После охлаждения смесь фильтровали, фильтрат выливали в воду (750 мл) и затем экстрагировали дихлорметаном (500 мл x 3). Объединенные органические экстракты высушивали (Na_2SO_4) и выпаривали в вакууме. Очищали на FCC, используя гексан/этилацетат (19:1), с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (14,5 г).

ТСХ (циклогексан/этилацетат, 19:1): $R_f=0,22$.

Промежуточное соединение 88. 4-(5-Трифторметилтетразол-1-ил)фенол.

Раствор 1-(4-бензилоксифенил)-5-трифторметил-1Н-тетразола (45,3 ммоль) в этаноле (100 мл) и тетрагидрофуране (100 мл) гидрогенизировали при комнатной температуре и атмосферном давлении над 10%-ным палладиево-угольным катализатором (6 г). Через 2 ч смесь фильтровали и фильтрат выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (10,4 г) в виде твердого кремового вещества.

ТСХ (дихлорметан/этанол/аммиак, 200:8:1): $R_f=0,3$.

Промежуточное соединение 89. 2-Метокси-5-тетразол-2-ил-метилбензальдегид (А) и 2-метокси-5-тетразол-1-ил-метилбензальдегид (Б).

Смесь 5-бромметил-2-метоксибензальдегида с 5-хлорметил-2-метоксибензальдегидом (0,5 г), тетразолом (306 мг) и триэтиламино (608 мкл) в дихлорметане (10 мл) перемешивали при комнатной температуре 48 ч. Смесь промывали соляной кислотой (20 мл 2N), затем раствором карбоната натрия (20 мл

2N), высушивали (MgSO_4) и удаляли растворитель, чтобы получить сырой продукт (373 мг). Его очищали колоночной хроматографией, элюируя эфиром, с получением указанного в заголовке соединения А (103 мг), ТСХ (эфир): $R_f=0,37$, и указанного в заголовке соединения Б (170 мг), ТСХ (эфир): $R_f=0,05$.

Промежуточное соединение 90. 2-(4-Нитрофенил)-2Н-тетразол.

Смесь 1-фтор-4-нитробензола (20 г), карбоната калия (23,5 г) и 1Н-тетразола (12 г) в диметилформамиде (60 мл) выдерживают при 100°C в атмосфере азота 24 ч. После охлаждения выпаривали растворитель и собирали остаток в воду, экстрагировали дихлорметаном (4 x 100 мл), высушивали (Na_2SO_4) и выпаривали с получением твердого оранжевого вещества. Его очищали на FCC (циклогексан/этилацетат, 3:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества (6,5 г).

ТСХ (циклогексан/этилацетат, 3:10): $R_f=0,43$.

Промежуточное соединение 91. 4-Тетразол-2-ил-фенол.

Суспензию 4-тетразол-2-ил-фениламина (5,4 г) в воде (42 мл) и концентрированной серной кислоте (10 мл) медленно добавляли к раствору нитрита натрия (2,3 г) в воде (8,5 мл) при 5°C . Образующийся зеленый раствор перемешивали при этой температуре около 30 мин, обрабатывали смесью воды (50 мл) и концентрированной серной кислоты (67 мл) и поддерживали при 120°C 1 ч. Добавляли воду (170 мл), остужали реакционную смесь, насыщали рассолом (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 x 100 мл), высушивали (Na_2SO_4) и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого оранжевого вещества (1,6 г).

ТСХ (этилацетат/циклогексан, 1:1): $R_f=0,55$.

Промежуточное соединение 92. 2-Гидрокси-5-тетразол-2-ил-бензальдегид.

Гексаметилентетрамин (5,6 г) добавляли к 4-тетразол-2-ил-фенолу (1,6 г) в трифторуксусной кислоте (40 мл) и смесь выдерживали 24 ч при 60°C . После охлаждения раствор выливали в серную кислоту (2N, 100 мл), экстрагировали эфиром (3 x 100 мл), высушивали (Na_2SO_4) и выпаривали. Остаток очищали FCC (дихлорметан) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого желтого вещества (930 мг).

ТСХ (дихлорметан), $R_f=0,56$.

Промежуточное соединение 93. 2-Метокси-5-тетразол-2-ил-бензальдегид.

Карбонат натрия (1,06 г) и метилиодид (0,5 мл) добавляли к раствору 2-гидрокси-5-тетразол-2-ил-бензальдегида (930 мг) в диметилформамиде (6 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали 2 ч, затем выпаривали с получением твердого оранжевого вещества. Его растворяли в воде (40 мл), экстрагировали дихлорметаном (3 x 30 мл), высушивали (Na_2SO_4) и выпаривали. Остаток очищали FCC (дихлорметан) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого желтого вещества (423 мг).

ТСХ (этилацетат/циклогексан, 1:1):

Rf=0,44.

Промежуточное соединение 94.
2-Метокси-5-(1Н-тетразол-5-ил)бензальдегид.

Трибутилтиазирид (1,7 г) добавляли к 3-[1,3]диоксолан-2-ил-4-метоксибензонитрилу (500 мг), а затем добавляли еще две порции трибутилтиазирида (2 x 1,7 г). Смесь перемешивали при 160°C 2 ч. После охлаждения густое масло разделяли в 2N растворе гидроксида натрия (30 мл) с эфиром (3 x 30 мл). Водную фазу подкисляли концентрированной соляной кислотой и экстрагировали смесь в этилацетат (3 x 70 мл). Этилацетатные фракции высушивали (MgSO₄) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого светло-желтого вещества (530 мг).

δ , (CDCl₃): 4,04 (3H, s); 7,18 (1H, d); 8,43 (1H, dd); 8,57 (1H, d); 10,53 (1H, s).

Промежуточное соединение 95.
2-Метокси-5-(1-метил-1Н-тетразол-5-ил)бензальдегид (А) и
2-метокси-5-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)бензальдегид (Б).

Смесь карбоната калия (400 мг) и 2-метокси-5-(1Н-тетразол-5-ил)бензальдегида (400 мг) в диметилформамиде (10 мл) перемешивали 0,5 ч, затем добавляли иодметан (0,18 мл) и продолжали перемешивать 20 ч. Добавляли воду (20 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (3 x 20 мл). Органические экстракты высушивали (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением твердого желтого вещества (370 мг). Его очищали FCC, элюируя Петрол/эфиром (1:1 -> 0: 1) с получением указанного в заголовке соединения Б (320 мг). ТСХ (дихлорметан/этанол/аммиак, 200:8:1): Rf=0,62, и указанного в заголовке соединения А, ТСХ (дихлорметан/этанол/аммиак, 200:8:1): Rf=0,37.

Промежуточное соединение 96.
1-Циклопропилметил-1Н-тетразол и
2-циклопропилметил-2Н-тетразол.

Смесь циклопропилметилбромид (15 г), тетразола (12 г), триэтиламина (23,8 мл) и 4-диметиламинопиридина (25 мг) в дихлорметане (500 мл) оставляли на ночь при комнатной температуре. Смесь промывали водой (250 мл) и 2N водным карбонатом натрия (2 x 250 мл), высушивали (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси (примерно 1:1) (8,0 г).

Промежуточное соединение 97.
5-Бром-1-циклопропилметил-1Н-тетразол и
5-бром-2-циклопропилметил-2Н-тетразол.

Раствор брома (21,5 г) в хлороформе (20 мл) добавляли по каплям к раствору 1-циклопропилметил-1Н-тетразола и 2-циклопропилметил-2Н-тетразола (8,0 г) в уксусной кислоте (50 мл) и хлороформе (100 мл) при дефлегмации в атмосфере азота. После нагревания в течение 18 ч смесь остужали и выпаривали в вакууме с получением красного масла. Его растворяли в этилацетате (200 мл) и промывали водным раствором метабисульфита натрия, водой (100 мл), насыщенным рассолом, высушивали (MgSO₄) и выпаривали в вакууме. Растирали с эфиром с получением указанного в заголовке соединения (1,91 г) в виде твердого серого вещества.

ТСХ (гексан/этилацетат, 9:1): Rf=0,87.

Выпаривание после растирания давало вторую порцию указанного в заголовке соединения в виде черного масла (7,51 г).

Промежуточное соединение 98.
5 Метиловый эфир
2-метокси-5-(тетразол-1-ил)бензойной кислоты.

Азид натрия (0,54 г) добавляли к перемешиваемому раствору метилового эфира 2-метокси-5-амино-бензойной кислоты (1 г) и триэтилортоформиата (1,38 г) в ледяной уксусной кислоте (8 мл) и диметилформамиде (2 мл). Смесь нагревали до 79-80°C. Через 1 ч 15 мин раствор охлаждали (водно-ледяная баня) и медленно добавляли раствор нитрита натрия (0,57 г) в воде (10 мл). Перемешивали 30 мин и добавляли воду (40 мл). Через 2 ч смесь фильтровали. Оставшееся твердое вещество промывали водой и высушивали в вакууме при 25°C с получением указанного в заголовке соединения (0,83 г). Т. пл. 185-187 °C.

Промежуточное соединение 99.
2-Метокси-5-(тетразол-1-ил)фенилметанол.

Борогидрид лития (196 мг) добавляли в атмосфере азота к перемешанной и охлажденной (на водно-ледяной бане) суспензии метилового эфира 2-метокси-5-(тетразол-1-ил)бензойной кислоты (1 г) в тетрагидрофуране (15 мл). Через 2 мин в течение 1 мин добавляли раствор метанола (288 мг) в тетрагидрофуране (2 мл). Убирали охлаждающую баню и перемешивали смесь 86 мин. Раствор охлаждали (на водно-ледяной бане) и добавляли 3 М водную соляную кислоту (0,5 -1 мл) с образованием густого геля. Добавляли воду (5 мл), а затем еще 3 М водной соляной кислоты (5 мл). Затем добавляли раствор нитрита натрия (325 мг) в воде (1 мл). Через 1 ч 15 мин добавляли воду (15 мл) и экстрагировали полученный раствор этилацетатом. Органическую фазу последовательно промывали разбавленной соляной кислотой и водой, а затем высушивали (MgSO₄). После выпаривания получали желтое твердое вещество, которое перемешивали с этилацетатом (около 3 мл). После фильтрации получали серо-белое твердое вещество, которое промывали смесью этилацетата и петролейного эфира (1:1, т. кип. 60-80°C) и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (331 мг).

ЯМР (d⁶-DMSO), δ : 3,88 (s, 3H), 4,58 (d, 2H, J = около 8 Гц), 5,34 (t, 1H, J = около 8 Гц), 7,20 (d, 1H, J = около 10 Гц), 7,75 (dd, 1H, J = около 10 Гц, J = около 4 Гц), 7,86 (d, 1H, J = около 4 Гц), 10,01 (s, 1H).

Промежуточное соединение 100.
2-Метокси-5-(тетразол-1-ил)бензальдегид.

Активный диоксид марганца (77 мг) добавляли к перемешанному раствору 2-метокси-5-(тетразол-1-ил)фенилметанола (40 мг) в тетрагидрофуране (1 мл). Через 30 мин смесь ставили на масляную баню при 70 °C. Еще через 30 мин добавляли активный диоксид марганца (67 мг). Еще через 1 ч смесь остужали и фильтровали. Фильтрат выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (33 мг).

ЯМР (d^6 -DMSO), δ : 4,4 (s, 3H), 7,53 (d, 1H, J = около 10 Гц), 8,12-8,23 (m, 2H), 10,12 (s, 1H), 10,40 (s, 1H).

Пример 1. Дигидрохлорид (2-метокси-5-тетразол-1-ил-бензил)-(цис-2-фенилпиперидин-3-ил)амин.

К раствору цис-2-фенилпиперидин-3-ил-амин (1,22 ммоль) и 2-метокси-5-тетразол-1-ил-бензальдегида (1,22 ммоль) в дихлорметане (25 мл) добавляли триацетоксиборогидрид натрия (1,70 ммоль) и 2 капли ледяной уксусной кислоты, смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота 18 ч. Растворитель выпаривали в вакууме и остаток нейтрализовали 2N раствором карбоната натрия (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Органический слой обрабатывали 2N раствором соляной кислоты (20 мл), кислотную порцию подщелачивали 2N раствором карбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (3 x 100 мл). Органические экстракты высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали на FCC (дихлорметан/метанол/ аммиак, 200: 8: 1) с получением белой пены, которую растворяли в этаноле (15 мл) и обрабатывали 1 M раствором соляной кислоты в эфире (2,5 мл). Растворитель выпаривали в вакууме и образовавшееся белое твердое вещество растирали с изопропанолом и фильтровали с получением указанного в заголовке соединения (49%). Т. пл. 242-243 °С.

ТСХ (дихлорметан/этанол/аммиак, 200:8:1): Rf=0,5.

Получены аналогично:

Пример 2. Дигидрохлорид (2-метокси-5-тетразол-1-ил-бензил)-([2S,3S]-2-фенилпиперидин-3-ил)амин.

Из 2-метокси-5-(тетразол-1-ил)бензальдегида (0,55 г) и [2S]-фенилпиперидин-[3S]-ил-амин (0,47 г) получено указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (выход 81%). Т. пл. 243-244 °С.

ТСХ (дихлорметан/этанол/аммиак, 200:8:1): Rf=0,5.

Пример 3. Дигидрохлорид [2-метокси-5-(5-метилтетразол-1-ил)бензил]-(цис-2-фенилпиперидин-3-ил)амин.

Из 2-метокси-5-(5-метилтетразол-1-ил)бензальдегида (1,14 ммоль) получено указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (выход 60%). Т. пл. 247-248 °С.

ТСХ (дихлорметан/этанол/аммиак, 100:8:1): Rf=0,55.

Пример 4. Дигидрохлорид [5-(5-этилтетразол-1-ил)-2-метоксибензил]-(цис-2-фенилпиперидин-3-ил)амин.

Из 5-(5-этилтетразол-1-ил)-2-метоксибензальдегида (1,07 ммоль) получено указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (выход 68%). Т. пл. 245-246 °С.

ТСХ (дихлорметан/этанол/аммиак, 200:8:1): Rf=0,6.

Пример 5. Дигидрохлорид 2-метокси-[5-(5-пропилтетразол-1-ил)бензил]-(цис-2-фенилпиперидин-3-ил)амин.

Из 2-метокси-5-(5-пропилтетразол-1-ил)бензальд

егид (260 мг) получено указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (343 мг). Т. пл. 247-249 °С.

ТСХ (дихлорметан/этанол/аммиак, 100:8:1): Rf=0,47.

5 Пример 6. Дигидрохлорид [2-метокси-5-(5-метилтетразол-1-ил)бензил] - ([2S,3S]-2-фенилпиперидин-3-ил)амин.

К раствору [2S]-фенилпиперидин-[3S]-ил-амин (4,6 ммоль) и

10 2-метокси-5-(5-метилтетразол-1-ил)бензальдегида (4,6 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли триацетоксиборогидрид натрия (6,9 ммоль) и 5 капель ледяной уксусной кислоты. Смесь перемешивали при комнатной

15 температуре в атмосфере азота 18 ч. Растворитель выпаривали в вакууме и остаток нейтрализовали 2N раствором карбоната натрия (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органический слой обрабатывали 2N соляной кислотой (50 мл) и

20 кислотную порцию подщелачивали 2N раствором карбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном (3 x 100 мл). Органические экстракты высушивали

25 (K_2CO_3) фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали на FCC (дихлорметан/метанол/ аммиак, 150:8:1) с получением светло-желтого масла, которое

30 растворяли в этаноле (50 мл) и обрабатывали 1 M раствором соляной кислоты в эфире (10 мл). Растворитель выпаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (92%). Т.пл. 244-246 °С.

ТСХ (дихлорметан/этанол/аммиак, 150:8:1): Rf=0,30.

35 Пример 7. Дигидрохлорид [2-метокси-5-(5-трифторметилтетразол-1-ил)бензил]-

([2S,3S]-2-фенилпиперидин-3-ил)амин.

Смесь [2S]

40 -фенилпиперидин-[3S]-ил-амин (1,14 ммоль), 2-метокси-5-(5-трифторметилтетразол-1-ил)бензальдегида (1,2 ммоль), триацетоксиборогидрида натрия (2,37 ммоль) и уксусной кислоты (3 капли) в дихлорметане

45 (25 мл) перемешивали при 23 °С в атмосфере азота 64 ч. Добавляли 2N раствор карбоната натрия (50 мл) и экстрагировали смесь дихлорметаном (3 x 25 мл). Объединенные органические экстракты промывали

50 насыщенным раствором (50 мл), высушивали ($MgSO_4$) и выпаривали. Очищали на FCC (дихлорметан/этанол/ аммиак, 400: 10: 1 -> 100:10:1) с получением бесцветного вязкого масла. Его растворяли в метаноле (10 мл) и обрабатывали 2N раствором соляной

55 кислоты в эфире (около 10 мл). Выпаривали в вакууме и растирали с изопропилацетатом с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (210 мг).

ТСХ (дихлорметан/этанол/аммиак, 200:10:1): Rf=0,39.

60 Оптическое вращение (с 0,003 г/мл воды): +50,35°.

Получены аналогично:

Пример 8. Дигидрохлорид [5-(5-циклопропилтетразол-1-ил)-2-метоксибензил]-(2S-фенилпиперидин-3S-ил)амин.

Из 2S-фенилпиперидин-3S-ил-амин (176 мг) и

5-(5-циклопропилтетразол-1-ил)-2-метоксибензальдегида (244 мг) получено указанное в заголовке соединение (300 мг) в виде светло-желтого твердого вещества. Т. пл. 272 °С.

ТСХ (дихлорметан/метанол/уксусная кислота/вода, 120:15:3:2): Rf=0,22.

Пример 9. Дигидрохлорид [2-метокси-5-(5-метилсульфанилтетразол-1-ил) бензил]-(2S-фенилпиперидин-3S-ил)амин.

Из [2S] -фенилпиперидин-[3S] -ил-амин (282 мг) и 2-метокси-5-(5-метилсульфанилтетразол-1-ил)бензальдегида (400 мг) получено указанное в заголовке соединение в виде беловатого твердого вещества (484 мг). Т.пл. 245°С.

ТСХ (дихлорметан/метанол/аммиак, 945:50:5): Rf=0,3.

Пример 10. Дигидрохлорид [2-метокси-5-(5-фенилтетразол-1-ил)бензил] -(2S-фенилпиперидин-3S-ил)амин.

Из 2-метокси-5-(5-фенилтетразол-1-ил)бензальдегида (0,35 г) и 2S-фенилпиперидин-3S-ил-амин (0,218 г) получено указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (0,525 г). Т. пл. 248-250°С.

ТСХ (дихлорметан/этанол/аммиак, 200:8:1): Rf=0,25.

Пример 11. Тригидрохлорид [2-метокси-5-(5-метилимино-4,5-дигидротетразол-1-ил)бензил]-(2S-фенилпиперидин-3S-ил)амин.

Из 2-метокси-5-(5-метилимино-4,5-дигидротетразол-1-ил)бензальдегида (117 мг) и 2S-фенилпиперидин-3S-ил-амин (93 мг) получено указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (200 мг). Т.пл. 260-263°С (с разложением).

ТСХ (дихлорметан/этанол/аммиак, 100:8:1): Rf=0,05.

Пример 12. Дигидрохлорид N-(1-(4-метокси-3-[(2S-фенилпиперидин-2S-ил-амино)метил]фенил)-1H-тетразол-5-ил)ацетамида.

Из [1-(3-формил-4-метоксифенил)-1H-тетразол-5-ил] ацетамида (141 мг) и 2S-фенилпиперидин-3S-ил-амин (100 мг) получено указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (150 мг). Т. пл. 228-230°С.

ТСХ (дихлорметан/этанол/аммиак, 100:8:1): Rf=0,1.

Пример 13. Тригидрохлорид [5-(5-диметиламинотетразол-1-ил)-2-метокси-бензил]-(2S-фенилпиперидин-3S-ил)амин.

Из 5-(5-диметиламинотетразол-1-ил)-2-метоксибензальдегида (200 мг) и 2S-фенилпиперидин-2S-ил-амин (150 мг) получено указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (307 мг). Т.пл. 266-269°С (с разложением).

ТСХ (дихлорметан/этанол/аммиак, 100:8:1): Rf=0,21.

Пример 14. Тригидрохлорид [5-(5-диэтиламинотетразол-1-ил)-2-метоксибензил]-(2S-фенилпиперидин-3S-ил)амин.

Из 5-(5-диэтиламинотетразол-1-ил)-2-метоксибензальдегида (0,215 г) и

2S-фенилпиперидин-3S-ил-амин (0,137 г) получено указанное в заголовке соединение в виде белого порошка (0,34 г). Т.пл. 229-231°С (с разложением).

ТСХ (дихлорметан/этанол/аммиак, 100:8:1): Rf=0,24.

Пример 15. Дигидрохлорид 1,1,1-трифтор-3-(1-(4-метокси-3-[(2S-фенилпиперидин-3S-ил-амино)метил] фенил)-1H-тетразол-5-ил)пропан-2-она.

Из 2S-фенилпиперидин-3S-ил-амин (28 мг) и

2-метокси-5-[5-(3,3,3-трифтор-2-оксопропил)тетразол-2-ил] бензальдегида (50 мг) получено указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (150 мг). Т.пл. 284 °С.

ТСХ (дихлорметан/этанол/аммиак, 100:8:1): Rf=0,32.

Пример 16. Дигидрохлорид [5-(5-метансульфонилтетразол-1-ил)-2-метоксибензил] -(2S-фенилпиперидин-3S-ил)амин.

Из [2S] -фенилпиперидин-[3S] -ил-амин (125 мг) и 5-(5-метансульфонилтетразол-1-ил)-2-метоксибензальдегида (200 мг.) получено указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (173 мг). Т.пл. 235°С.

ТСХ (дихлорметан/метанол/аммиак, 967:30:3): Rf=0,12.

Пример 17. Дигидрохлорид [3-фтор-2-метокси-5-(5-метилтетразол-1-ил)бензил]-(2S-фенилпиперидин-3S-ил)амин.

Из [2S]-фенилпиперидин-[3S]-ил-амин (313 мг) и 3-фтор-2-метокси-5-(5-метилтетразол-1-ил)бензальдегида (755 мг) получено указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (275 мг). Т.пл. 222°С.

ТСХ (дихлорметан/метанол/аммиак, 967:30:3): Rf=0,23.

Пример 18. Дигидрохлорид цис-(2-метокси-5-тетразол-1-ил-бензил)-(2-п-толилпиперидин-3-ил)амин.

Из цис-2-п-толилпиперидин-3-ил-амин (0,167 г) и 2-метокси-5-(5-тетразол-1-ил)бензальдегида (0,180 г) получено указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (237 мг). Т. пл. 152-153°С.

ТСХ (дихлорметан/этанол/аммиак, 200:8:1): Rf=0,20.

Пример 19. Дигидрохлорид цис-[2-метокси-5-(5-трифторметилтетразол-1-ил-бензил)-(2-п-толилпиперидин-3-ил)амин.

Из цис-2-п-толилпиперидин-3-ил-амин (300 мг) и 2-метокси-5-(5-трифторметилтетразол-1-ил)бензальдегида (429 мг) получено указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого твердого вещества (145 мг). Т.пл. 240°С.

ТСХ (дихлорметан/этанол/аммиак, 100:8:1): Rf=0,35.

Пример 20. Дигидрохлорид цис-[2-метокси-5-(5-метилтетразол-1-ил-бензил)-(2-п-толилпиперидин-3-ил)амин.

Из цис-2-п-толилпиперидин-3-ил-амин (500 мг) и 2-метокси-5-(5-метилтетразол-1-ил)бензальдегида (573 мг) получено указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (191 мг). Т.пл. 252-253°С.

ТСХ (дихлорметан/этанол/аммиак, 95:4:1): Rf=0,22.

Пример 21. Дигидрохлорид
 цис-[2-(3-бромфенил)пиперидин-3-ил]-(2-метокси-5-тетразол-1-ил-бензил)амин.

Из
 цис-2-(3-бромфенил)пиперидин-3-ил-амин
 (500 мг) и
 2-метокси-5-тетразол-1-ил)бензальдегида
 (403 мг) получено указанное в заголовке
 соединение в виде кремового твердого
 вещества (145 мг). Т.пл. 245°C (с
 разложением).

ТСХ (дихлорметан/этанол/аммиак,
 100:8:1): Rf=0,40.

Пример 22. Дигидрохлорид
 цис-[2-метокси-5-(5-метилтетразол-1-ил)бензил-
 л]-[2-(4-метоксифенил)
 пиперидин-3-ил]амин.

Из
 цис-(4-метоксифенил)пиперидин-3-ил-амин
 (443 мг) (дигидрохлорид
 цис-2-(4-метоксифенил)пиперидин-3-ил-амин
 (677 мг) разделяли в смеси дихлорметана (50
 мл) и 0,88 аммиака (10 мл). Разделяли фазы и
 водную фазу экстрагировали дихлорметаном
 (2 x 30 мл). Объединенные органические
 фазы промывали водой (20 мл) и рассолом
 (20 мл), высушивали (Na₂SO₄) и выпаривали
 в вакууме с получением свободного
 основания (443 г)) и
 2-метокси-5-(5-метилтетразол-1-ил)бензальде
 гида (469 мг) с получением указанного в
 заголовке соединения в виде белого порошка
 (115 мг). Т.пл. > 145°C (темнеет), > 190°C
 (разлагается).

ТСХ (дихлорметан/этанол/аммиак,
 150:8:1): Rf=0,23.

Пример 23. Дигидрохлорид
 цис-[2-(3-бром-4-метилфенил)пиперидин-3-ил]
 -[2-метокси-5-(5-метилтетразол-1-ил)бензил]а
 мин.

Из
 цис-2-(3-бром-4-метилфенил)пиперидин-3-ил-
 амин (1,03 г) и
 2-метокси-5-(5-метилтетразол-1-ил)бензальде
 гида (812 мг) получено указанное в заголовке
 соединение в виде белого порошка (725 мг).
 Т.пл. > 220°C (разложение).

ТСХ (дихлорметан/этанол/аммиак,
 150:8:1): Rf=0,27.

Пример 24. Дигидрохлорид
 цис-[2-(3-хлорфенил)пиперидин-3-ил]-(2-меток
 си-5-тетразол-1-ил-бензил)амин.

Из
 2-метокси-5-тетразол-1-ил-бензальдегида
 (300 мг) и
 цис-2-(3-хлорфенил)пиперидин-3-ил-амин
 (423 мг) (дигидрохлорид
 цис-2-(3-хлорфенил)пиперидин-3-ил-амин
 (360 мг) разделяли в смеси дихлорметана (30
 мл) и 0,88 аммиака (10 мл). Разделяли фазы и
 водную фазу промывали дихлорметаном (2 x
 20 мл). Объединенные органические фазы
 промывали водой (30 мл) и рассолом (30 мл),
 высушивали (Na₂SO₄) и выпаривали в
 вакууме с получением свободного основания
 (260 мг)) и
 2-метокси-5-(5-метилтетразол-1-ил)бензальде
 гида (469 мг) с получением указанного в
 заголовке соединения в виде белого порошка
 (279 мг). Т.пл. > 218°C (темнеет), > 245°C
 (разлагается).

ТСХ (дихлорметан/этанол/аммиак,
 150:8:1): Rf=0,24.

Пример 25. Дигидрохлорид

[2S-(4-фторфенил)пиперидин-3S-ил]-[2-метокс
 и-5-(5-трифторметилтетразол-1-ил)бензил]ам
 ин.

Из
 2S-(4-фторфенил)пиперидин-3S-ил-амин
 (300 мг) и
 2-метокси-5-(5-трифторметилтетразол-1-ил)бе
 нзальдегида (418 мг) получено указанное в
 заголовке соединение в виде светло-желтого
 твердого вещества (450 мг). Т.пл. 274°C.

ТСХ (дихлорметан/этанол/аммиак,
 100:8:1): Rf=0,57.

Пример 26. Дигидрохлорид
 цис-[2-(3-фторфенил)пиперидин-3-ил]-[2-мето
 ки-5-(5-трифторметилтетразол-1-ил)бензил]а
 мин.

Из
 цис-2-(3-фторфенил)пиперидин-3-ил-амин
 (361 мг) и
 2-метокси-5-(5-трифторметилтетразол-1-ил)бе
 нзальдегида (506 мг) получено указанное в
 заголовке соединение в виде светло-желтого
 твердого вещества (140 мг). Т.пл. 239°C
 (разложение).

ТСХ (дихлорметан/этанол/аммиак,
 100:8:1): Rf=0,51.

Пример 27. Дигидрохлорид
 цис-[2-(3-фтор-4-метилфенил)пиперидин-3-ил]
 -[2-метокси-5-(5-метилтетразол-1-ил)бензил]а
 мин.

Из
 цис-2-(3-фтор-4-метилфенил)-3-пиперидинам
 ин (0,407 г) и
 2-метокси-5-(5-метилтетразол-1-ил)бензальде
 гида (0,452 г) получено указанное в
 заголовке соединение в виде кремового
 твердого вещества (0,603 г).

δ (D₂O): 2,0-2,40 (m, 3H), 2,28 (s, 3H),
 2,43-2,58 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 3,27-3,40
 (m, 1H), 3,60-3,74 (m, 1H), 3,75 (s, 3H),
 4,00-4,08 (m, 1H), 4,15 (d, 1H, J=13,5 Гц),
 4,48 (d, 1H, J=13,5 Гц), 4,95 (d, 1H, J=3,5
 Гц), 6,93-7,09 (m, 2H), 7,13 (d, 1H, J=8,5
 Гц), 7,36-7,47 (m, 2H), 7,68 (dd, 1H, J=8,5
 и 2 Гц).

Микроанализ для

C₂₂H₂₇FN₆O•2HCl•O•11H₂O.

Рассчитано: С 54,44; Н 6,07; N 7,31; Cl
 14,61; H₂O 0,4%.

Найдено: С 53,98; Н 5,98; N 17,05; Cl
 14,6; H₂O 0,4%.

Пример 28. Дигидрохлорид
 цис-[2-(3-фторфенил)пиперидин-3-ил]-[2-мето
 ки-5-(5-метилтетразол-1-ил)бензил]амин.

Из
 цис-2-(3-фторфенил)-3-пиперидинамина
 (0,390 г) и
 2-метокси-5-(5-метилтетразол-1-ил)бензальде
 гида (0,46 г) получено свободное основание
 (0,6 г), часть которого (0,376 г)
 обрабатывают хлористым водородом с
 получением указанного в заголовке
 соединения в виде белого твердого вещества
 (0,409 г).

δ (D₂O): 2,05-2,4 (m, 3H), 2,45-2,58 (m,
 1H), 2,58 (s, 3H), 3,28-3,41 (m, 1H),
 3,66-3,74 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,01-4,09
 (m, 1H), 4,15 (d, 1H, J= 13 Гц), 4,45 (d,
 1H, J=13 Гц), 5,01 (d, 1H, J=3,5 Гц),
 7,07-7,26 (m, 3H), 7,30 (dt, 1H, J=8 и 2
 Гц), 7,46 (d, 1H, J=2,5 Гц), 7,52-7,60 (m,
 1H), 7,67 (dd, 1H, J=9 и 2,5 Гц).

Микроанализ для

C₂₁H₂₅FN₆O•2HCl•O•H₂O.

Рассчитано: С 53,52; Н 5,82; N 17,83; Cl 15,05; H₂O 0,4%.

Найдено: С 53,53; Н 5,72; N 17,85; Cl 14,9; H₂O 0,4%.

Пример 29. Дигидрохлорид [2S,3S]-[2-(4-фторфенил)пиперидин-3-ил]-[2-метокси-5-тетразол-1-ил-бензил]амина.

Из 2S-(4-фторфенил)пиперидин-3S-ил-амина-2R, 3R-бис-(4-метилбензилокси)сукцината (2,14 г), который растворяли в водном аммиаке (25 мл концентрированного аммиака в 25 мл H₂O) и экстрагировали хлороформом (3 x 40 мл) с получением свободного основания в виде прозрачной жидкости (0,642 г), и 2-метокси-5-тетразол-1-ил)бензальдегида (710 мг) получено указанное в заголовке соединения в виде белого порошкообразного твердого вещества (603,6 мг).

δ (D₂O): 2,05-2,37 (m, 3H), 2,45-2,59 (m, 1H), 3,26-3,49 (m, 1H), 3,6-3,75 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,98-4,07 (m, 1H), 4,17 и 4,41 (2d, 2H, J=12,5 Гц для обоих), 4,98 (d, 1H, J=2 Гц), 7,22 (q, 3H, J=8 Гц), 7,39 (dd, 2H, J= 7,5 и 5 Гц), 7,66 (d, 1H, J=2,5 Гц), 7,85 (dd, 1H, J=8 и 2 Гц).

Микроанализ для C₂₀H₂₃FN₆O₂•2HCl•O₃•3H₂O.

Рассчитано: С 52,14; Н 5,60; N 18,24; H₂O 1,21%.

Найдено: С 51,95; Н 5,46; N 18,09; H₂O 1,2%.

Пример 30. Дигидрохлорид цис-[2-(4-фторфенил)пиперидин-3-ил]-[2-метокси-5-(5-метилтетразол-1-ил)бензил]амина.

Из цис-2-(4-фторфенил)-3-пиперидинамина (96 мг) и 2-метокси-5-(5-метилтетразол-1-ил)бензальдегида (113 мг) получено указанное в заголовке соединения (34 мг).

δ (D₂O): 2,03-2,35 (m, 3H), 2,42-2,55 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 3,25-3,39 (m, 1H), 3,60-3,73 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,94-4,03 (m, 1H), 4,13 и 4,39 (2d, 2H, J= 13 Гц для обоих), 4,98 (d, 1H, J=4 Гц), 7,18 (d, 1H, J=9 Гц), 7,27 (t, 2H, J=8,5 Гц), 7,36-7,46 (m, 3H), 7,65 (dd, 1H, J=8,5 и 2,5 Гц).

Микроанализ для C₂₁H₂₅FN₆O₂•2HCl•O₇•7H₂O.

Рассчитано: С 52,33; Н 5,94; N 17,44; H₂O 2,6%.

Найдено: С 52,14; Н 5,94; N 17,28; H₂O 2,6%.

Пример 31. Дигидрохлорид цис-[2-(3,4-дифторфенил)пиперидин-3-ил]-[2-метокси-5-(5-метилтетразол-1-ил)бензил]амина.

Из цис-2-(3,4-дифторфенил)-3-пиперидинамина (1,49 г) и 2-метокси-5-(5-метилтетразол-1-ил)бензальдегида (218 мг) получен продукт восстановительного аминирования (187 мг), часть которого (120 мг) обрабатывают концентрированной соляной кислотой (3 капли) с получением указанного в заголовке соединения (64 мг).

δ (D₂O): 2,03-2,36 (m, 3H), 2,42-2,56 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 3,26-3,40 (m, 1H), 3,62-3,74 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,97-4,06 (m, 1H), 4,15 и 4,42 (2d, 2H, J= 13,5 Гц для обоих), 4,98 (d, 1H, J=3,5 Гц), 7,18-7,52

(m, 5H), 7,68 (dd, 1H, J=9,0 и 2,5 Гц).

Микроанализ для C₂₁H₂₄F₂N₆O₂•2HCl.

Рассчитано: С 51,75; Н 5,38; N 17,25%.

Найдено: С 51,74; Н 5,17; N 17,31%.

5 Пример 32. Дигидрохлорид цис-[2-(3,4-дифторфенил)пиперидин-3-ил]-[2-метокси-5-тетразол-1-ил-бензил]амина.

Из цис-2-(3,4-дифторфенил)-3-пиперидинамина (356 мг) и 2-метокси-5-тетразол-1-ил-бензальдегида (360 мг) получено указанное в заголовке соединения (529 мг).

δ (D₂O): 2,05-2,38 (m, 3H), 2,42-2,59 (m, 1H), 3,25-3,39 (m, 1H), 3,62-3,95 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,95-4,05 (m, 1H), 4,16 и 4,41 (2d, 2H, J= 13 Гц для обоих), 4,958 (d, 1H, J=3 Гц), 7,13-7,30 (m, 3H), 7,41 (q, 1H, J=8 Гц), 7,69 (d, 1H, J=2 Гц), 7,86 (dd, 1H, J=8 и 2 Гц), 9,59 (s, 1H).

Микроанализ для C₂₀H₂₂F₂N₆O₂•2HCl•O₄•4H₂O.

Рассчитано: С 49,99; Н 5,20; N 17,49; H₂O 1,5%.

Найдено: С 49,89; Н 5,03; N 17,38; H₂O 1,5%.

Пример 33. Дигидрохлорид цис-[2-(3,4-дифторфенил)пиперидин-3-ил]-[2-метокси-5-(5-трифторметилтетразол-1-ил)бензил]амина.

Из цис-2-(3,4-дифторфенил)пиперидин-3S-ил-амина (93 мг) и 2-метокси-5-(5-трифторметилтетразол-1-ил)бензальдегида (120 мг) получено указанное в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (46 мг). Т.пл. 266°C.

ТСХ (дихлорметан/этанол/аммиак, 100:8:1): Rf=0,42.

Пример 34. Дигидрохлорид цис-[2-метокси-5-(5-метилтетразол-1-ил)бензил]-2-(4-трифторфенил)пиперидин-3-ил]амина.

К перемешиваемому раствору цис-5-[2-метокси-5-(5-метилтетразол-1-ил)бензиламино]

-6-(4-трифторметилфенил)пиперидин-2-она (193,8 мг) в сухом тетрагидрофуране (10 мл) добавляли боран (1 М в ТГФ, 2,53 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота 70 ч, нейтрализовали насыщенным водным карбонатом натрия, экстрагировали этилацетатом и высушивали (MgSO₄).

После удаления растворителя получали остаток, который обрабатывали трифторуксусной кислотой (1 мл) в метаноле (25 мл) и нагревали на паровой бане 30 мин. После выпаривания получали соль трифторуксусной кислоты, которую разделяли в смеси водного карбоната натрия (2 М, 50 мл) и этилацетата (50 мл). Органический раствор выделяли, промывали еще раз водным карбонатом натрия (2 М, 2 x 50 мл), высушивали (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта (199 мг), который очищали на FCC, элюируя 5%-ным метанол/дихлорметаном с получением продукта восстановления (115,8 мг). Этот продукт восстановления (107,3 мг) растворяли в смеси диоксана (0,7 мл) и этилацетата (0,3 мл) и добавляли концентрированную соляную кислоту (0,26 мл). Образовывался белый осадок, который выделяли фильтрованием, промывали

50

55

60

50

эфиром, высушивали (98,5 мг). Этот гидрохлорид растворяли в метаноле (5 мл) и воде (0,6 мл) и добавляли ацетон (20 мл). Постепенно образовывалось твердое вещество, которое фильтровали, высушивали при 40-45°C в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде кремово-белого твердого вещества (43,9 мг).

δ (D₂O): 2,08-2,42 (m, 3H), 2,46-2,56 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 3,28-3,43 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,70-3,82 (m, 1H), 4,05-4,16 (m, 2H), 4,44 (d, 1H, J= 13,5 Гц), 5,07 (d, 1H, J=3 Гц), 7,09 (d, 1H, J=9 Гц), 7,41 (d, 1H, J=2 Гц), 7,49 (d, 2H, J=8 Гц), 7,64 (dd, 1H, J=9 и 2 Гц), 7,81 (d, 2H, J=8).

Масс-спектрометрия. Для C₂₂H₂₅F₃N₆O m/z 447 (MН⁺).

Получены аналогично:

Пример 35. Дигидрохлорид цис-[2-метокси-5-тетразол-1-ил-бензил]-[2-(4-трифторметилфенил)пиперидин-3-ил]амина.

Из цис-5-(2-метокси-5-тетразол-1-ил)бензиламин о-6-(4-трифторметилфенил)пиперидин-2-она (273,1 мг) и борана (1 М в ТГФ, 3,7 мл) получено указанное в заголовке соединение (98,8 мг).

δ (D₂O): 2,05-2,60 (m, 4H), 3,27-3,44 (m, 1H), 3,67-3,83 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 4,08-4,21 (m, 2H), 4,44 (d, 1H, J=13 Гц), 5,05 (d, 1H, J=3 Гц), 7,09 (d, 1H, J=8,5 Гц), 7,45 (q, 2H, J=8 Гц), 7,66 (d, 1H, J=2 Гц), 7,78 (d, 2H, J=8 Гц), 7,83 (dd, 1H, J=8,5 и 2 Гц), 9,59 (s, 1H).

Масс-спектрометрия.

Для C₂₁H₂₃F₃N₆O m/z 433 (MН⁺).

Пример 36. Тригидрохлорид [5-(5-аминотетразол-1-ил)-2-метоксибензил]-(2S-фенилпиперидин-3S-ил)амина.

К свободному основанию дигидрохлорида [4-метокси-3-(2S-фенилпиперидин-3S-ил-амин ометил)фенил] цианамида (0,08 г) в диметилформамиде (1 мл) добавляли азид натрия (0,13 г) и хлорид аммония (0,16 г), а затем смесь нагревали до 100°C 18 ч в атмосфере азота. Смеси позволяли остыть и добавляли рассол (10 мл). Раствор экстрагировали дихлорметаном (3 x 10 мл), объединяли органические слои, высушивали (Na₂SO₄) и выпаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией, элюируя смесью дихлорметан/этанол/аммиак (200:8:1). Изолированный продукт растворяли в дихлорметане (5 мл) и обрабатывали хлористым водородом (1 мл 1 М раствора в эфире) с получением белого осадка. Растворители выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (0,048 г). Т.пл. 228-230°C.

ТСХ (дихлорметан/этанол/аммиак, 100:8:1): Rf=0,1.

Пример 37. Дигидрохлорид (2-этокси-5-тетразол-1-ил-бензил)-([2S,3S]-2-фенилпиперидин-3-ил)амина.

К раствору [2S]-фенилпиперидин-[3S]-иламина (1,9 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли уксусную кислоту (2,7 моль). Затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (2,7 ммоль), смесь перемешивали 2 ч и удаляли растворитель. Остаток разделяли между этилацетатом (50 мл) и 2N раствором карбоната натрия. Водную фазу вновь экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл) и

объединенные органические фазы высушивали (Na₂SO₄) и восстанавливали до смолы, которую растворяли в горячем этаноле (10 мл) и обрабатывали концентрированной соляной кислотой.

5 Собирали кристаллы и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (0,68 г) в виде белого кристаллического вещества.

10 δ (D₂O): 1,32 (3H, t, J=9 Гц), 2,15 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,56 (1H, m), 3,33 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 4,20 (d, 1H, J=16 Гц), 4,47 (d, 1H, J=16 Гц), 4,98 (d, 1H, J=4 Гц), 7,12 (d, 1H, J=9 Гц), 7,25 (m, 2H), 7,45 (3H, m), 7,63 (d, 1H, J=3 Гц), 7,82 (dd, 1H, J=3,9 Гц), 9,58 (s, 1H).

15 Микроанализ для C₂₁H₂₆N₆O•2HCl.

Рассчитано: С 55,88; Н 6,25; N 18,26; Cl 15,7%.

Найдено: С 55,51; Н 6,14; N 18,41; Cl 15,7%.

20 Пример 38. Дигидрохлорид [2-изопропокси-5-тетразол-1-ил-бензил-[2S,3S]-фенилпиперидин-3-ил]амина.

Из 2-изопропил-5-тетразол-1-ил-бензальдегида (1,29 ммоль) получено указанное в заголовке соединение (0,44 г) в виде белого кристаллического твердого вещества.

25 δ (D₂O): 1,30(6H, m) 2,14 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,18 (d, 1H, J=16 Гц), 4,40 (d, 1H, J=16 Гц), 4,63 (1H, m), 4,93 (d, 1H, J=3 Гц), 7,19 (m, 3H), 7,39 (m, 3H), 7,60 (d, 1H, J=3 Гц), 7,82 (dd, 1H, J=3,9 Гц), 9,58 (s, 1H).

30 Микроанализ для

C₂₂H₂₈N₆O•2HCl•O•8H₂O.

Рассчитано: С 55,07; Н 6,64; N 17,51; Cl 4,8%.

Найдено: С 55,13; Н 6,64; N 17,47; Cl 14,8%.

35 Пример 39. Дигидрохлорид [2-метокси-5-тетразол-2-ил-бензил]-[2S-фенилпиперидин-3S-ил]амина.

40 Из [2S]-фенилпиперидин-[3S]-ил-амина (173 мг) и 2-метокси-5-тетразол-2-ил-бензальдегида (200 мг) получено указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (285 мг). Т.пл. 222°C.

45 ТСХ (дихлорметан/этанол/аммиак, 945:50:5): Rf=0,3.

Пример 40. Дигидрохлорид [2-метокси-5-тетразол-1-ил-метилбензил]-[2S-фенилпиперидин-3S-ил]амина.

50 Из 2S-фенилпиперидин-3S-ил-амина (134 мг) и 2-метокси-5-тетразол-1-ил-метилбензальдегида (165 мг) получено указанное в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (235 мг).

55 ТСХ (дихлорметан/этанол/аммиак, 100:8:1): Rf=0,29.

[α]_D²⁰ = +53,13° (с=0,002 г/мл, Н₂O).

Пример 41.

Дигидрохлорид

60 [2-метокси-5-тетразол-2-ил-метилбензил]-[2S-фенилпиперидин-3S-ил]амина.

Из 2S-фенилпиперидин-3S-ил-амина (81 мг) и 2-метокси-5-тетразол-2-ил-метилбензальдегида (100 мг) получено указанное в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (122 мг).

ТСХ (дихлорметан/этанол/аммиак, 100:8:1): Rf=0,36.

ν_{max} (KBr): 3412, 2927, 1561, 1510, 1455, 1259, 1029 cm^{-1} .

Пример 42. Дигидрохлорид [2-метокси-5-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)бензи л] -(цис-2-фенилпиперидин-3-ил)амин а.

Из 2-фенилпиперидин-3-ил-амин а (81 мг) и 2-метокси-5-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)бенза льдегида (100 мг) получено указанное в заголовке соединение (50 мг).

ТСХ (дихлорметан/этанол/аммиак, 200:8:1): Rf=0,06.

(δ , (CDCl₃): 1,45 (1H, dq), 1,59 (1H, tt), 1,69 (2H, brs), 1,87 (1H, tt), 2,14 (1H, brd), 2,73-2,87 (2H, td и q), 4,0 (3H, s), 6,84 (1H, d), 7,12-7,31 (6H, m), 7,56 (1H, dd).

Пример 43. Дигидрохлорид [2-метокси-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)бензи л] -(цис-2-фенилпиперидин-3-ил)амин а.

Из 2-фенилпиперидин-3-ил-амин а (240 мг) и

2-метокси-5-(2-метил-2H-тетразол-5-ил)бенза льдегида (300 мг) получено указанное в заголовке соединение (370 мг).

ТСХ (дихлорметан/этанол/аммиак, 200:8:1): Rf=0,10.

(δ , (CDCl₃): 1,41 (1H, dq), 1,61 (1H, tt), 1,69 (2H, brs), 1,91 (1H, tt), 2,16 (1H, brd), 2,8 (1H, td), 2,84 (1H, q), 3,28 (1H, ddd), 3,44, 3,75 (2H, AB), 3,47 (3H, s), 3,88 (1H, d), 4,39 (3H, s), 6,75 (1H, d), 7,16-7,33 (5H, m), 7,81 (1H, d), 7,94 (1H, dd).

Пример 44. Дигидрохлорид [5-(1-этил-1H-тетразол-5-ил)-2-метоксибензил] -(2S-фенилпиперидин-3S-ил)амин а.

Из 2S-фенилпиперидин-3S-ил-амин а (326 мг) и

5-(1-этил-1H-тетразол-5-ил)-2-метоксибенза льдегида (430 мг) получено указанное в заголовке соединение (434 мг) в виде твердого белого вещества.

ТСХ (дихлорметан/этанол/аммиак, 100:8:1): Rf=0,43.

Пример 45. Дигидрохлорид [5-(1-циклопропилметил-1H-тетразол-5-ил)-2-метоксибензил]-(2S-фенилпиперидин-3S-ил)а мина.

Из 2S-фенилпиперидин-3S-ил-амин а (204 мг) и 5-(1-циклопропилметил-1H-тетразол-5-ил)-2-метоксибенза льдегида (300 мг) получено указанное в заголовке соединение (320 мг) в виде твердого желтого вещества.

ТСХ (дихлорметан/этанол/аммиак, 94:5:1): Rf=0,34.

Фармацевтические примеры.

Пример А.

Стерильный препарат, мг/мл:

Соединение из примера 2 (дигидрохлорид) - 0,3 мг

Хлорид натрия USP - 6,0 мг

Ацетат натрия USP - 2,6 мг

Уксусная кислота - 1,1 мг

Вода для инъекций USP - до 1 мл

Компоненты растворяют в части воды для инъекций и доводят раствор до конечного объема, обеспечивая содержание соединения из примера 2 в виде свободного основания в количестве 0,25 мг/мл.

Раствор может быть упакован для инъекций в ампулы, виалы или шприцы. Ампулы, виалы или шприцы могут быть заполнены асептически и/или

простерилизованы, например путем автоклавирования при 121 °С.

Аналогичным образом могут быть приготовлены другие стерильные препараты, содержащие б мг соединения из примера 2 (дигидрохлорид) и обеспечивающие 5 мг/мл соединения из примера 2 в форме свободного основания.

Таблетки для перорального применения.

Таблетки могут быть приготовлены обычными способами, например прямым прессованием или влажной грануляцией.

Таблетки могут быть покрыты оболочкой из подходящего для оболочек материала, такого как Opadry White типа YS-1-7027, с использованием традиционных технологий. В альтернативном случае таблетки могут быть покрыты сахаром.

Пример Б.

Таблетки, полученные прямым прессованием, мг/таблетку:

Соединение из примера 2 (дигидрохлорид) - 0,6 мг

Стеарат магния - 0,75 мг

Avicel PH102 - до 150,00 мг

Соединение из примера 2 (дигидрохлорид) пропускают через 30-ячеечное сито и смешивают с Avicel PH102 и стеаратом магния. Образующуюся смесь прессуют в таблетки с использованием подходящей машины для штамповки таблеток с 9/32" диаметром штампа, таким образом обеспечивая 0,5 мг/таблетку соединения из примера 2 в виде свободного основания.

Таблетки разной силы, содержащие 2,4, 6,0 или 12,0 мг/таблетку соединения из примера 2 в форме дигидрохлорида, могут быть приготовлены аналогичным способом, обеспечивая содержание соединения из примера 2 в форме свободного основания 2, 5 и 10 мг/таблетку.

Пример В.

Влажная грануляция.

Может быть использована пропись из примера Б. Соединение из примера 2 (дигидрохлорид) растворяют в подходящем объеме гранулирующего раствора (очищенная вода или 10% PVP K29/32 в воде). После просушивания гранулы просеивают, например, через 20-ячеечное сито, и смешивают со стеаратом магния. Гранулы прессуют в таблетки, как описано в примере Б.

Таблетки другой силы, такие как описаны в примере Б, могут быть получены аналогично.

Пример Г.

Суппозиторий.

Соединение из примера 2 (дигидрохлорид) - 10,0 мг

Witepsol W32, твердый жир - до 2000,0 мг

В высокоскоростном миксере перемешивают измельченное лекарство в части расплавленного Witepsol W32 при около 36 °С примерно 15 мин. Вносят гомогенизированную суспензию в оставшуюся часть расплавленного Witepsol W32 и перемешивают при около 36 °С до достижения приемлемого состояния дисперсии.

Наполняют формы 2000 мг препарата, обеспечивая содержание соединения из примера 2 (в виде дигидрохлорида) в количестве 10 мг/суппозиторий.

Пример Д.

Капсулы, мг/капсулу:

Соединение из примера 2 (дигидрохлорид)

- 12,0 мг

Полиэтиленгликоль - 92,89 мг

Пропиленгликоль - до 200 мг

Смешивают вместе полиэтиленгликоль и пропиленгликоль, используя необходимый нагрев. Мешают до однородного состояния. Добавляют измельченное соединение из примера 2 (дигидрохлорид) к смеси. Перемешивают до однородности. Заполняют подходящую желатиновую массу с получением мягких желатиновых капсул, содержащих 200 мг препарата, обеспечивая содержание соединения из примера 2 в форме основания в количестве 10 мг/капсулу. Капсулы большей силы, например 0,5, 2,0 и 5,0 мг/капсулу соединения из примера 2 в форме свободного основания, могут быть приготовлены аналогично.

Пример Е.

Сироп для перорального применения, мг/мл:

Соединение из примера 2 (дигидрохлорид) - 6,0 мг

Сахароза - 200 мг

Метилпарабен - 1,2 мг

Пропилпарабен - 0,15 мг

Ароматизатор - 1,5 мг

Лимонная кислота - 0,1 мг

Очищенная вода - до 1 мл

Растворяют парабены в порции воды, подогретой до около 90°C. Добавляют раствор парабенов к оставшейся порции воды при перемешивании. Добавляют и растворяют остальные компоненты. Доводят препарат до конечного объема и мешают до однородности. Заполняют препаратом контейнеры, такие как одноразовая чашка или бутылочка для большого числа доз, обеспечивая содержание соединения из примера 2 в форме свободного основания в количестве 5 мг/мл.

Пример Ж.

Трансдермальная система.

Соединение из примера 2 (дигидрохлорид) - 5% соединения формулы (I)

Кремнийорганическая жидкость - 90%

Коллоидный диоксид кремния - 5%

Кремнийорганическую жидкость и лекарство смешивают вместе и добавляют коллоидный диоксид кремния для увеличения вязкости. Материал распределяют дозами на слоистый полимер, содержащий полиэфирный высвобождающий слой, прилегающий к коже липкий слой из силикона или акрилового полимера, контрольную мембрану из полиолефина (например, полиэтилена или поливинилацетата) или полиуретана и непроницаемую поверхностную мембрану из многослойного полиэфирного материала. Этот слоистый полимер затем запаивают теплом.

Пример 3.

Лиофилизированный продукт.

Соединение из примера 2 (дигидрохлорид) - 6,0 мг

Маннит - 50,0 мг

Ацетатный буфер - 8,2 мг

Вода для инъекции - до 1 мл

Компоненты растворяют в порции воды для инъекции. Препарат доводят до конечного объема и перемешивают до однородности. Фильтруют препарат через стерильный фильтр и заполняют им стерильные стеклянные виалы. Лиофилизируют и запаивают виалы. Перед использованием доводят до готовности

добавлением растворителя.

Пример И.

Твердые желатиновые капсулы.

Соединение из примера 2 (дигидрохлорид)

- 12,00 мг

Лактоза - 80,00 мг

Стеарат магния - 0,75 мг

Avicel pH 102 - до 150,00 мг

Соединение из примера 2 (дигидрохлорид) пропускали сквозь 30-ячеечное сито и перемешивали с лактозой, Avicel pH 102 и стеаратом магния. Образовавшуюся смесь распределяли в твердые желатиновые капсулы, используя соответствующую машину для капсул, обеспечивая содержание соединения из примера 2 в форме основания в количестве 10 мг/капсулу.

Капсулы другой силы могут быть приготовлены аналогично и обеспечивать содержание соединения из примера 2 в количестве 0,5, 2 и 5 мг/капсулу.

Биологические тесты.

Как сказано выше, в вышеописанном тесте было показано, что соединения по изобретению ингибируют рвоту, индуцированную радиацией у хорьков. Конкретнее, соединение из примера 2, гидрохлорид

(2-метокси-5-тетразол-1-ил-бензил)-([2S,

3S]-2-фенилпиперидин-3-ил)амин,

ингибирует рвоту, индуцированную радиацией у хорьков, при введении соединения за 1,5 ч до облучения в дозе 0,1 мг/мл подкожно.

Соединение из примера 7, гидрохлорид (2-метокси-5-(5-трифторметилтетразол-1-ил)бензил)-([2S,3S]-2-фенилпиперидин-3-ил)амин, ингибирует рвоту, индуцированную радиацией у хорьков, при введении соединения за 1,5 ч до облучения в дозе 0,03 мг/мл подкожно.

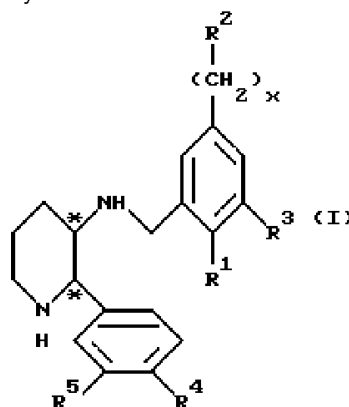
В тестах in vivo при введении соединения по изобретению не наблюдали неблагоприятных или токсических эффектов.

В приложении 1 приведены графические данные, которые иллюстрируют применение настоящего изобретения при лечении боли. Прилагаемый график демонстрирует, что заявленное соединение GR205171 (из примеров 7 и 10), вводимое в дозе 10 мг/кг три раза в день, в значительной степени эффективно для снижения боли, индуцированной с применением адьюванта. Эти результаты были получены на лабораторных крысах в тесте "Модель хронической воспалительной гипералгезии".

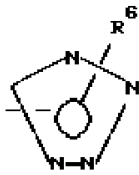
Формула изобретения:

1. Производные

3-(5-тетразолилбензил)аминопиперидина формулы I



где R¹ обозначает C₁₋₄алкоксигруппу;
R² представляет собой



R³ обозначает атом водорода или галогена;

R⁴ и R⁵ независимо друг от друга представляют собой атом водорода или галогена, или группу C₁₋₄алкил, C₁₋₄алкокси или трифторметил;

R⁶ обозначает атом водорода, группу C₁₋₄алкил, (CH₂)_mциклопропил, -S(O)_nC₁₋₄алкил, фенил, NR⁷R⁸, CH₂C(O)CF₃ или трифторметил;

R⁷ и R⁸ независимо друг от друга представляют собой атом водорода или группу C₁₋₄алкил или ацил;

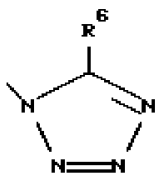
x представляет собой 0 или 1;

n представляет собой 0, 1 или 2;

m представляет собой 0 или 1,

или их фармацевтически приемлемые соли, или сольваты.

2. Соединение по п.1, в котором R¹ представляет собой C₁₋₄алкоксигруппу; R² обозначает



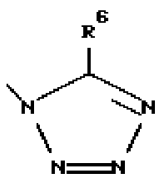
где R⁶ представляет собой атом водорода, группу C₁₋₄алкил, циклопропил или трифторметил;

x равно нулю;

R³, R⁴ и R⁵ каждый является атомом водорода.

3. Соединение по п.1 или 2, в котором R¹ представляет собой метоксигруппу.

4. Соединение по п.1 или 3, в котором R² обозначает



5. Соединение по любому из пп.1 - 4, в котором R³ представляет собой водород.

6. Соединение по любому из пп.1 - 5, в котором R⁴ и R⁵ каждый представляет собой атом водорода.

7. Соединение по любому из пп.1 - 6, в котором R⁶ представляет собой водород, группу C₁₋₄алкил или трифторметил.

8. Соединение по любому из пп.1 - 7, в котором x равно нулю.

9. Соединение по п.3, представляющее собой

(2-метокси-5-тетразол-1-ил-бензил)-(2S-фенилпиперидин-3S-ил)амин или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват.

10. Соединение по п.3, представляющее

собой

[2-метокси-5-(5-трифторметилтетразол-1-ил)бензил]-(2S-фенилпиперидин-3S-ил)амин или его фармацевтически приемлемую соль, или сольват.

5 11. Соединение по п.9 или 10 в форме его соли дигидрохлорида.

12. Соединение по любому из пп.1 - 11 для применения при лечении состояний, опосредованных тахикинамими, включая вещество P и другие нейрокинины.

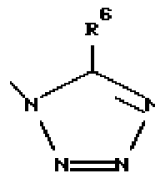
10 13. Соединение по любому из пп.1 - 11, обладающее противорвотной активностью.

14. Фармацевтическая композиция для применения при лечении состояний, опосредованных тахикинамими, включая вещество P и другие нейрокинины, содержащая активный ингредиент и фармацевтически приемлемый носитель, отличающаяся тем, что в качестве активного ингредиента она содержит от 0,1 до 99% соединения по любому из пп.1 - 11 или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата.

15 15. Фармацевтическая композиция по п.14, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит 5HT₃-антагонист.

16. Фармацевтическая композиция по п.15, отличающаяся тем, что R¹ представляет собой C₁₋₄алкокси группу; R² обозначает

25 16. Фармацевтическая композиция по п.15, отличающаяся тем, что R¹ представляет собой C₁₋₄алкокси группу; R² обозначает



30 где R⁶ представляет собой атом водорода, группу C₁₋₄алкил, циклопропил или трифторметил;

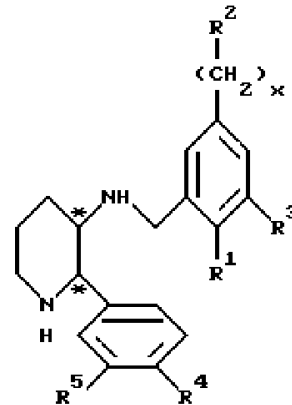
35 x равно нулю;

R³, R⁴ и R⁵ каждый является атомом водорода.

40 17. Фармацевтическая композиция по п.15, отличающаяся тем, что 5HT₃-антагонист выбран из ондансетрона, гранисетрона или метоклопрамида.

18. Фармацевтическая композиция по п.16, отличающаяся тем, что 5HT₃-антагонист выбран из ондансетрона, гранисетрона или метоклопрамида.

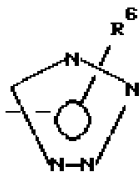
45 19. Способ получения соединения формулы I



50 где R¹ обозначает C₁₋₄алкоксигруппу; R² представляет собой

55 где R¹ обозначает C₁₋₄алкоксигруппу; R² представляет собой

60



R^3 обозначает атом водорода или галогена;

R^4 и R^5 независимо друг от друга представляют собой атом водорода или галогена или группу C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси или трифторметил;

R^6 обозначает атом водорода, группу C_{1-4} алкил, $(CH_2)_m$ циклопропил, $-S(O)_n C_{1-4}$ алкил, фенил, NR^7R^8 , $CH_2C(O)CF_3$ или трифторметил;

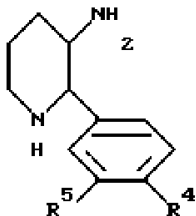
R^7 и R^8 независимо друг от друга представляют собой атом водорода или группу C_{1-4} алкил или ацил;

x представляет собой 0 или 1;

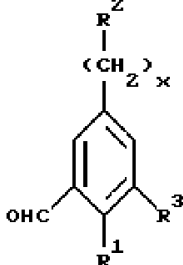
n представляет собой 0, 1 или 2;

m представляет собой 0 или 1,

или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, при котором соединение формулы II

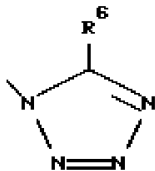


подвергают взаимодействию с соединением формулы III



с последующим восстановлением.

20. Способ по п. 19, отличающийся тем, что R^1 представляет собой C_{1-4} алкоксигруппу; R^2 обозначает



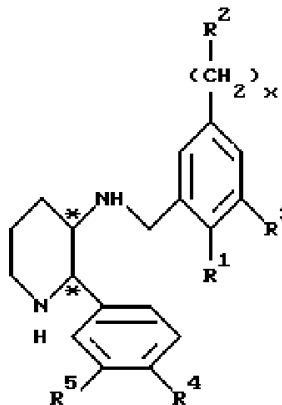
где R^6 представляет собой атом водорода, группу C_{1-4} алкил, циклопропил или трифторметил;

x равно нулю;

R^3 , R^4 и R^5 каждый является атомом водорода.

21. Способ получения соединения формулы I

5

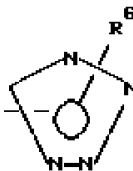


10

15

где R^1 обозначает C_{1-4} алкоксигруппу; R^2 представляет собой

20



25

R^3 обозначает атом водорода или галогена;

R^4 и R^5 независимо друг от друга представляют собой атом водорода или галогена или группу C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси или трифторметил;

R^6 обозначает $-NH_2$;

30

R^7 и R^8 независимо друг от друга представляют собой атом водорода или группу C_{1-4} алкил, или ацил;

x представляет собой 0;

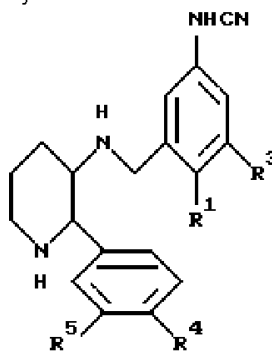
n представляет собой 0, 1 или 2;

m представляет собой 0 или 1,

35

или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, при котором соединение формулы XXIII

40



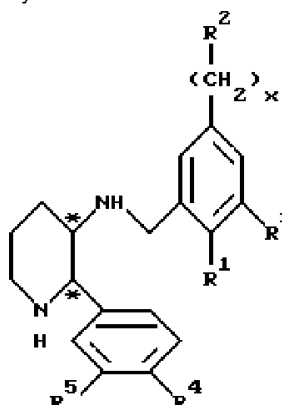
45

подвергают взаимодействию с хлоридом аммония или азидом натрия.

50

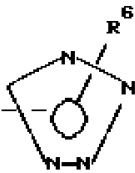
22. Способ получения соединения формулы I

55



60

где R¹ обозначает C₁₋₄алкоксигруппу;
R² представляет собой



R³ обозначает атом водорода или галогена;

R⁴ и R⁵ независимо друг от друга представляют собой атом водорода или галогена или группу C₁₋₄алкил, C₁₋₄алкокси или трифторметил;

R⁶ обозначает атом водорода, группу C₁₋₄алкил, (CH₂)_mциклопропил, -S(O)_nC₁₋₄алкил, фенил, NR⁷R⁸, CH₂C(O)CF₃ или трифторметил;

R⁷ и R⁸ независимо друг от друга представляют собой атом водорода или группу C₁₋₄алкил, или ацил;

x представляет собой 0 или 1;

n представляет собой 0, 1 или 2;
m представляет собой 0 или 1,
или его фармацевтически приемлемой соли, или сольвата, при котором восстанавливают соединение формулы XXIV.

5

10

15

20

25

30

35

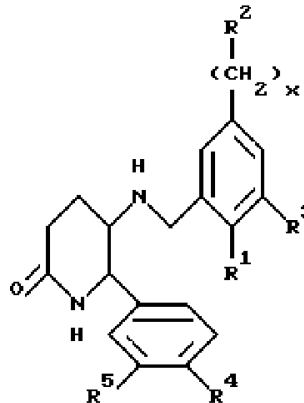
40

45

50

55

60



Приоритет по пунктам:

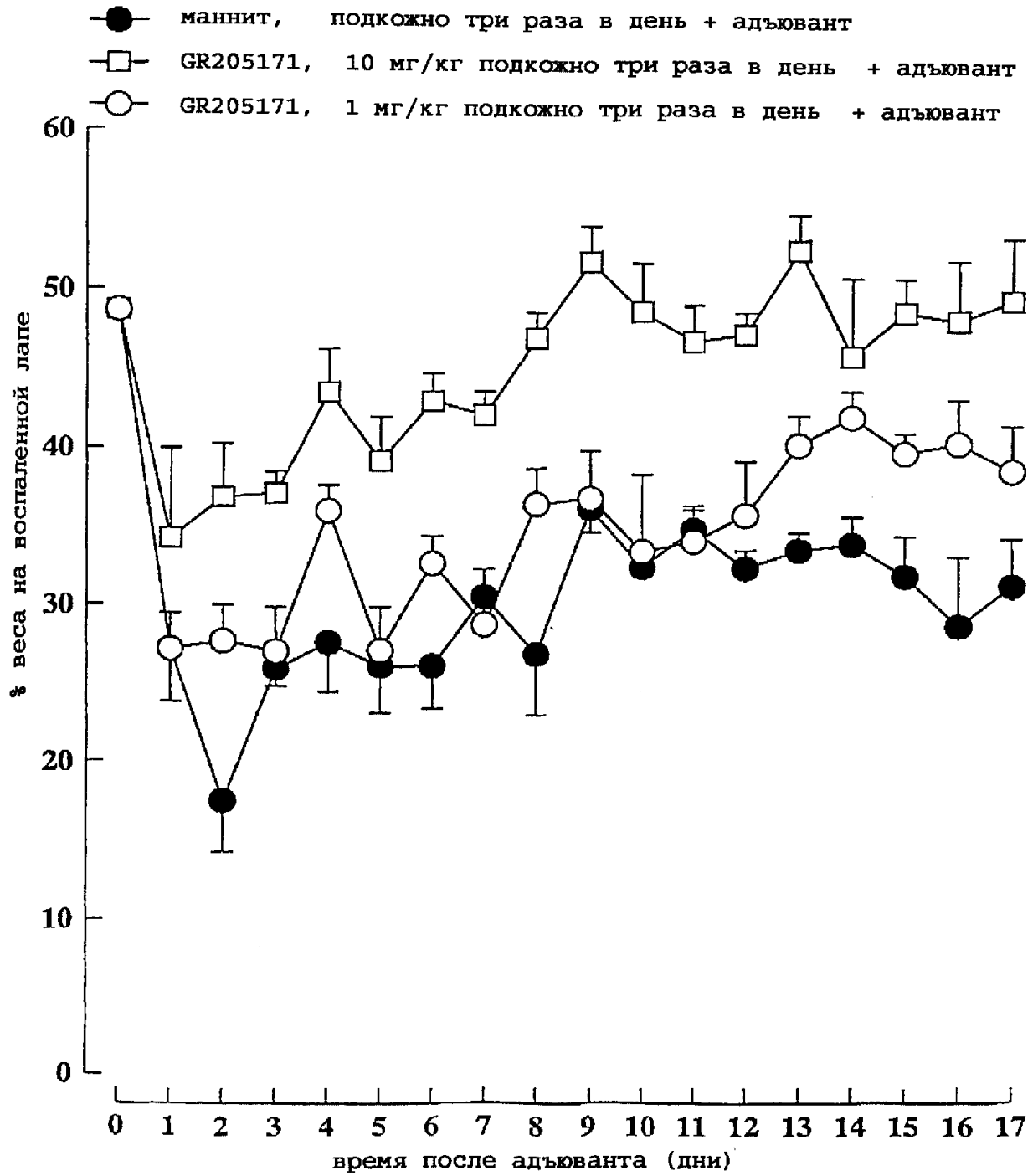
22.09.93 по пп.2, 9, 10, 11, 16, 18 и 20;

20.09.94 по пп.1, 3 - 8, 12 - 15, 17, 19, 21 и 22.

RU 2 1 3 6 6 7 5 C 1

RU 2 1 3 6 6 7 5 C 1

RU 2136675 C1



RU 2136675 C1