



(19) **UA** (11) **77 526** (13) **C2**  
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ  
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 20041210010, 05.06.2003

(24) Дата начала действия патента: 15.12.2006

(30) Приоритет: 07.06.2002 FR 02/07001

(46) Дата публикации: 15.12.2006C07D 401/12  
20060101AFI20060310RMUA A61K  
31/496 20060101CLI20061107RMUA  
A61K 31/497  
20060101ALI20060310RMUA A61K  
31/506 20060101CLI20061107RMUA  
A61P 3/10  
20060101ALI20060310RMUA A61P  
9/00 20060101CLI20061107RMUA  
A61P 9/04  
20060101ALI20060310RMUA A61P  
9/10 20060101ALI20060310RMUA  
A61P 17/02  
20060101ALI20060310RMUA A61P  
17/14 20060101ALI20060310RMUA  
A61P 19/00  
20060101CLI20061107RMUA A61P  
19/02 20060101ALI20060310RMUA  
A61P 19/10  
20060101ALI20060310RMUA A61P  
25/00 20060101CLI20061107RMUA  
A61P 25/02  
20060101ALI20060310RMUA A61P  
25/04 20060101ALI20060310RMUA  
A61P 25/08  
20060101ALI20060310RMUA A61P  
25/14 20060101ALI20060310RMUA  
A61P 25/16  
20060101ALI20060310RMUA A61P  
25/18 20060101ALI20060310RMUA  
A61P 25/28  
20060101ALI20060521RMUA A61P  
27/00 20060101CLI20061107RMUA  
A61P 27/02  
20060101ALI20060310RMUA A61P  
29/00 20060101CLI20061107RMUA  
A61P 35/00  
20060101CLI20061107RMUA A61P  
35/02 20060101ALI20060310RMUA  
A61P 35/04  
20060101ALI20060310RMUA A61P  
37/00 20060101CLI20061107RMUA  
A61P 43/00  
20060101CLI20061107RMUA C07D  
401/14 20060101ALI20051008RMUA  
C07D 417/12  
20060101ALI20060310RMUA C07D

(72) Изобретатель:

Боно Франсуаз, FR,  
Бош Микаэль, FR,  
Дос Сантос Виктор, FR,  
Эрбер Жан Марк, FR,  
Нисато Дино, FR,  
Тоннерр Бернар, FR,  
Ванен Жан, FR

(73) Патентовладелец:

САНОФИ-АВЕНТИС, FR

U A 7 7 5 2 6 C 2

U A 7 7 5 2 6 C 2

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 1-ПИПЕРАЗИНАЦИЛПИПЕРИДИНА, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ В ТЕРАПИИ

(57) Реферат:

Изобретение касается замещенных производных 1-пиперазинацилпиперидина формулы (I), в которой n равняется 1 или 2, p равняется 1 или 2; R<sub>1</sub> - атом галогена, трифлуорметильный радикал, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) алкокси, трифлуорметоксильный радикал; R<sub>2</sub> - атом водорода или атом галогена; R<sub>3</sub> - атом водорода, группа -OR<sub>5</sub>, группа -CH<sub>2</sub>OR<sub>5</sub>, группа -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, группа -NR<sub>8</sub>COR<sub>9</sub>, группа -NR<sub>8</sub>CONR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, группа -CH<sub>2</sub>NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, группа -CH<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>CONR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбонил, группа -CONR<sub>16</sub>R<sub>17</sub> или R<sub>3</sub> образует двойную связь между атомом карбона, к которому присоединен, и смежным атомом карбона пиперидинового кольца;

R<sub>4</sub> - ароматическая группа, выбранная (II), которая является незамещенной или моно- или дизамещенной заместителем, выбранным независимо из атома галогена, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) алкоксила, трифлуорметильного радикала. Изобретение также касается получения этих соединений и их применения в терапии.

Официальный бюлетьн "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2006, N 12, 15.12.2006. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **77 526** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF  
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL  
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 20041210010, 05.06.2003

(24) Effective date for property rights: 15.12.2006

(30) Priority: 07.06.2002 FR 02/07001

(46) Publication date: 15.12.2006C07D 401/12

20060101AFI20060310RMUA	A61K
31/496	20060101CLI20061107RMUA
A61K 31/497	
20060101ALI20060310RMUA	A61K
31/506	20060101CLI20061107RMUA
A61P 3/10	
20060101ALI20060310RMUA	A61P
9/00	20060101CLI20061107RMUA
A61P 9/04	
20060101ALI20060310RMUA	A61P
9/10	20060101ALI20060310RMUA
A61P 17/02	
20060101ALI20060310RMUA	A61P
17/14	20060101ALI20060310RMUA
A61P 19/00	
20060101CLI20061107RMUA	A61P
19/02	20060101ALI20060310RMUA
A61P 19/10	
20060101ALI20060310RMUA	A61P
25/00	20060101CLI20061107RMUA
A61P 25/02	
20060101ALI20060310RMUA	A61P
25/04	20060101ALI20060310RMUA
A61P 25/08	
20060101ALI20060310RMUA	A61P
25/14	20060101ALI20060310RMUA
A61P 25/16	
20060101ALI20060310RMUA	A61P
25/18	20060101ALI20060310RMUA
A61P 25/28	
20060101ALI20060521RMUA	A61P
27/00	20060101CLI20061107RMUA
A61P 27/02	
20060101ALI20060310RMUA	A61P
29/00	20060101CLI20061107RMUA
A61P 35/00	
20060101CLI20061107RMUA	A61P
35/02	20060101ALI20060310RMUA
A61P 35/04	
20060101ALI20060310RMUA	A61P
37/00	20060101CLI20061107RMUA
A61P 43/00	
20060101CLI20061107RMUA	C07D
401/14	20060101ALI20051008RMUA
C07D 417/12	
20060101ALI20060310RMUA	C07D

(72) Inventor:

Bono Francoise, FR,  
Bosch Michael, FR,  
Dos Santos Victor, FR,  
Herbert Jean Marc, FR,  
Nisato Dino, FR,  
Tonnerre Bernard, FR,  
Wagnon Jean, FR

(73) Proprietor:

SANOFI-AVENTIS, FR

U A 7 7 5 2 6 C 2

U A 7 7 5 2 6 C 2

(54) Substituted derivatives of 1-piperazineacylpiperidine, a method for the preparation thereof and their use in therapy

(57) Abstract:

The invention concerns 1-substituted piperazinyacylpiperidine derivatives of general formula (I), wherein: n is 1 or 3; p is 1 or 2; R<sub>1</sub> represents a halogen atom, a trifluoromethyl radical, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy, a trifluoromethoxy radical; R<sub>2</sub> represents a hydrogen atom or a halogen atom; R<sub>3</sub> represents a hydrogen atom, an -OR<sub>5</sub> group, a -CH<sub>2</sub>OR<sub>5</sub> group, a -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> group; a -NR<sub>8</sub>COR<sub>9</sub> group; a -NR<sub>8</sub>CONR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> group; a -CH<sub>2</sub>NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub> group; a -CH<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>CONR<sub>14</sub>R<sub>15</sub> group; a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy-carbonyl; a -CONR<sub>16</sub>R<sub>17</sub> group; or R<sub>3</sub> forms a double bond between the carbon atom where to it is bound and the

neighbouring carbon atom of the piperidine cycle; R<sub>4</sub> represents an aromatic group selected among (II), said aromatic groups being unsubstituted, monosubstituted or disubstituted by a substituent selected independently among a halogen atom, a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy, a trifluoromethyl radical. The invention also concerns a method for preparing said compounds and their therapeutic use.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2006, N 12, 15.12.2006. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

U A 7 7 5 2 6 C 2

U A 7 7 5 2 6 C 2



(19) **UA** (11) **77 526** (13) **C2**  
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:  
20041210010, 05.06.2003

(24) Дата набуття чинності: 15.12.2006

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 07.06.2002 FR 02/07001

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (декларційного патенту): 15.12.2006C07D 401/12  
20060101AFI20060310RMUA A61K  
31/496 20060101CLI20061107RMUA  
A61K 31/497  
20060101ALI20060310RMUA A61K  
31/506 20060101CLI20061107RMUA  
A61P 3/10  
20060101ALI20060310RMUA A61P  
9/00 20060101CLI20061107RMUA  
A61P 9/04  
20060101ALI20060310RMUA A61P  
9/10 20060101ALI20060310RMUA  
A61P 17/02  
20060101ALI20060310RMUA A61P  
17/14 20060101ALI20060310RMUA  
A61P 19/00  
20060101CLI20061107RMUA A61P  
19/02 20060101ALI20060310RMUA  
A61P 19/10  
20060101ALI20060310RMUA A61P  
25/00 20060101CLI20061107RMUA  
A61P 25/02  
20060101ALI20060310RMUA A61P  
25/04 20060101ALI20060310RMUA  
A61P 25/08  
20060101ALI20060310RMUA A61P  
25/14 20060101ALI20060310RMUA  
A61P 25/16  
20060101ALI20060310RMUA A61P  
25/18 20060101ALI20060310RMUA  
A61P 25/28  
20060101ALI20060521RMUA A61P  
27/00 20060101CLI20061107RMUA  
A61P 27/02  
20060101ALI20060310RMUA A61P  
29/00 20060101CLI20061107RMUA  
A61P 35/00  
20060101CLI20061107RMUA A61P  
35/02 20060101ALI20060310RMUA  
A61P 35/04  
20060101ALI20060310RMUA A61P  
37/00 20060101CLI20061107RMUA  
A61P 43/00  
20060101CLI20061107RMUA C07D  
401/14 20060101ALI20051008RMUA

(72) Винахідник(и):

Боно Франсуаз , FR,  
Бош Мікаель , FR,  
Дос Сантос Віктор , FR,  
Ербер Жан Марк, FR,  
Нісато Діно , FR,  
Тоннерр Бернар , FR,  
Ваньон Жан , FR

(73) Власник(и):

САНОФІ-АБЕНТИС, FR

UA 77 526 C2

UA 77 526 C2

C07D 417/12  
20060101ALI20060310RMUA C07D  
417/14 20060101ALI20051008RMUA  
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки  
відповідно до договору РСТ:  
РСТ/FR03/01685, 20030605

(54) ЗАМІЩЕНІ ПОХІДНІ 1-ПІПЕРАЗИНАЦИЛПІПЕРИДИНУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ І ЗАСТОСУВАННЯ У ТЕРАПІЇ

(57) Реферат:

Винахід стосується заміщених похідних 1-піперазинацилпіперидину формули (I), в якій n дорівнює 1 або 2, р дорівнює 1 або 2; R<sub>1</sub> - атом галогену, трифлуорметильний радикал, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, трифлуорметоксильний радикал; R<sub>2</sub> - атом гідрогену або атом галогену; R<sub>3</sub> - атом гідрогену, група -OR<sub>5</sub>, група -CH<sub>2</sub>OR<sub>5</sub>, група -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, група -NR<sub>8</sub>COR<sub>9</sub>, група -NR<sub>8</sub>CONR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, група -CH<sub>2</sub>NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, група -CH<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>CONR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>,

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбоніл, група -CONR<sub>16</sub>R<sub>17</sub> або R<sub>3</sub> утворює подвійний зв'язок між атомом карбону, до якого від приєднаний, і суміжним атомом карбону піперидинового кільця;

R<sub>4</sub> - ароматична група, вибрана з (II), яка є незаміщеною або моно- або дизаміщеною замісником, вибраним незалежно з атома галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, трифлуорметильного радикала. Винахід також стосується одержання цих сполук і їх застосування у терапії.

U A 7 7 5 2 6 C 2

U A 7 7 5 2 6 C 2

## Опис винаходу

Винахід стосується заміщених похідних 1-піперазинацилпіперидину, їх приготування і застосування у терапії.

Сполуки згідно з винаходом виявляють спорідненість до рецептора нейротрофіну  $p75^{NTR}$ .

Нейротрофіни належать до родини протеїнів, які мають таку ж структуру і виконують ті ж функції і включають фактор росту нерва (ФРН), МНФ (Мозковий нейротрофічний фактор), нейротрофін-3 (НТ-3), нейротрофін-4/5 (НТ-4/5) і нейротрофін-6 (НТ-6). Біологічна дія цих протеїнів (виживання і диференціація) реалізується через взаємодію з мембранними рецепторами, які виявляють активність кінази тирозину (trk-A, trk-B і trk-C) [H. THOENEN, *Science*, 1995, 270, 593-598; G.R. LEWIN і Y.A. BARDE, *Annu. Rev. Neurosci.*, 1996, 19, 289-317; M.V. CHAO, J., *Neurobiol.*, 1994, 25, 1373-1385; M. BOTHWELL, *Annu. Rev. Neurosci.*, 1995, 18, 223-253; G. DECHANT і Y.A. BARDE, *Curr. Opin. Neurobiol.*, 1997, 7, 413-418]. Проте численні дослідження вказують на переважаючу роль рецептора  $p75$  в активності нейротрофінів.

Рецептор  $p75^{NTR}$ , рецептор для всіх нейротрофінів є трансмембранним глікопротеїном з родини рецепторів фактора некрозу пухлини (ФНП) [W.J. FRIEDMAN і LA. GREENE, *Exp. Cell. Res.*, 1999, 253, 131-142; J. MELDOSIS et al., *Trends Pharmacol. Sci.*, 2000, 21, 242-243]. Рецептору  $p75^{NTR}$  приписують декілька біологічних функцій: з одного боку модуляцію спорідненості нейротрофінів до рецепторів trk; з іншого боку, за відсутності trk - індукцію сигналу для смерті клітини через апоптоз, що здійснюється гомодимеризацією рецептора і активуванням шляху цераміду.

Апоптоз, або програмована смерть клітини, є фізіологічним механізмом знищення клітин у різних тканинах. Апоптоз, зокрема, грає вирішальну роль у ембріогенезі, морфогенезі і відновленні клітин. Апоптоз є генетично контрольованим явищем, яке відбувається лише на розвинених і незворотних стадіях пошкодження клітини.

Численні дослідження показали, що апоптоз відбувається у декількох патологіях центральної нервової системи (ЦНС), таких, як, наприклад, аміотрофічний латеральний склероз, розсіяний склероз, хвороби Альцгеймера, Паркінсона і Хантингтона і пріонні хвороби. Смерть нейронів через апоптоз відбувається також дуже рано після церебральної і серцевої ішемії.

Смерть клітин є переважаючим явищем також при атеросклерозі, причому зони некрозу в основних атеросклеротичних пошкодженнях у людини оцінюють у 80% [M.L. BOCHZTON-PIAL3T et al., *Am. J. Pathol.*, 1995, 146, 1-6; H. PERLMAN, *Circulation*, 1997, 95, 981-987]. Апоптоз є також частиною механізму смерті клітин після серцевої ішемічної реперфузії [H. YAOIT et al., *Cardiovasc. Res.*, 2000, 45, 630-641].

Деякі дослідження показали, що залежний від  $p75^{NTR}$  проапоптичний сигнал спостерігається у клітинах різних типів, включаючи нейтронні клітини, олігодендроцити, клітини Шванна, а також клітини печінки, серця і гладких м'язів [J.M. FRADE et al., *Nature*, 1996, 383, 166-168; P. LASACCIA-BONNEFIL et al., *Nature*, 1996, 383, 716-719; M. SOILU-HANNINEN et al., *J. Neurosci.*, 1999, 19, 4828-4838; N. TRIM et al., *Am. J. Pathol.*, 2000, 156, 1235-1243; S.Y. WANG et al., *Am. J. Pathol.*, 2000, 157, 1247-1258]. Крім того, експерименти in vivo показали зростання експресії  $p75^{NTR}$  після ішемії мозку і серця, при яких був зареєстрований масивний апоптоз. Ці результати показують, що  $p75^N$  може грати вирішальну роль у механізмі смерті нейронів через апоптоз, викликаний ішемією [P.P. ROUX et al., *J. Neurosci.*, 1999, 19, 6887-6896; J.A. PARK et al., *J. Neurosci.*, 2000, 20, 9096-9103].

Рецептор  $p75^{NTR}$  описують як клітинний об'єкт для пріонного пептиду [V. DELLA-BIANC et al., *J. Biol. Chem.*, 2001, in press] і для р-амілоїдного пептиду [S. RABIZADEH et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, 91, 10703-10706] і, отже, бере участь апоптичних явищах, викликаних цими сполуками. Ці результати підтримують гіпотезу, згідно з якою  $p75$  грає важливу роль у смерті нейронів, зумовленої інфекційним пріонним протеїном (переносна спонгіформічна енцефалопатія) або бета-амілоїдним протеїном (хвороба Альцгеймера).

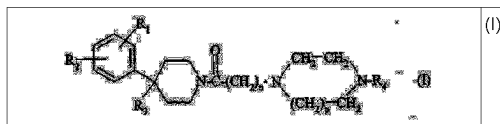
Сучасні дослідження показують, що рецептор  $p75^{NTR}$  може також грати важливу роль в регенерації аксонів як співрецептор для рецептора Ного [WONG et al., *Nature Neurosci.*, 2002, 5, 1302-1308; Kerracher і Winton, *Neuron*, 2002, 36, 345-348]. Дійсно, деякі пов'язані з мієліном протеїни (пов'язані з мієліном глікопротеїн, MAG, Ного- і олігодендроцитний мієліновий глікопротеїн ОМдр) інгібують регенерацію нерва на центральному рівні при медулярних або черепних травмах. Ці протеїни знаходяться у мембрані олігодендроцитів, безпосередньо суміжних до аксона, і інгібують ріст нейронів, зв'язуючись з високою спорідненістю з рецептором Ного, що знаходиться у мембрані аксона. Рецептор  $p75^{NTR}$  пов'язаний з рецептором Ного і бере участь у сигналізації під час інгібіторної дії цих мієлінових протеїнів у процесі росту аксонів. Отже, рецептор  $p75^{NTR}$  грає головну роль у регулюванні пластичності нейронів і у нейронно-гліальних взаємодіях і є обраним об'єктом терапії, спрямованої на регенерацію нерва.

На периферійному рівні сучасні дослідження показують зростання експресії  $p75$  і нейротрофінів при масивному апоптозі у атеросклеротичних пошкодженнях. Крім того, була відзначена проангіогенна і судиннорозширююча дія ФРН. Нарешті, була ідентифікована нова форма  $p75^{NTR}$ , усічена у позаклітинній частині, і була виявлена її головна роль у васкулогенезі [D. VON SHACK et al., *Nature Neuroscience*, 2001, 4, 977-978] Всі ці сучасні дані вказують, що  $p75^{NTR}$  у повній або усіченій формі може грати вирішальну роль у судинних патологіях.

Є відомими декілька сполук, що взаємодіють з системою trkA/ФРН/ $p75^{NTR}$  або мають активність типу ФРН. [У заявці на патент WO 00/59893] описано заміщені похідні піримідину, які виявляють активність типу ФРН і/або підвищують активність ФРН на клітинах PC 12 cells. [У заявках WO 00/69828 і WO 00/69829] описано поліциклічні сполуки, які інгібують зв'язування ФРН з рецептором  $p75^{NTR}$  у клітинах, що не експресують рецептор trkA. [У

заявці WO 94/11373] описано похідні піридазинхіназолону, які зв'язуються з рецептором нейротрофіну р75<sup>NTR</sup>. [У заявці WO 94/22866] описано похідні піразолхіназолону, які специфічно зв'язуються з ФРН, відвертаючи його приєднання до рецептора р75<sup>NTR</sup>, але дозволяють йому взаємодіяти з рецептором trk. [У заявці WO 01/49684] описано заміщені похідні тетрагідропіридину, які діють як модулятори ФНП-альфа.

Були знайдені нові похідні 1-піперазинілацилпіперидину, які мають спорідненість до рецептора р75<sup>NTR</sup>. Винахід включає сполуки формули (I):



у якій:

- n дорівнює 1 або 2;
- p дорівнює 1 або 2;

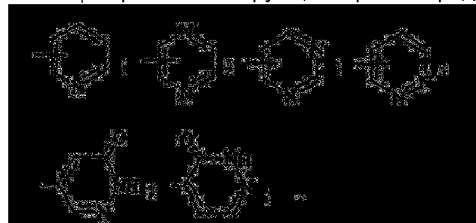
R<sub>1</sub> - атом галогену; трифлуорметильний радикал; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси; трифлуорметоксильний радикал;

- R<sub>2</sub> - атом гідрогену або атом галогену;

- R<sub>3</sub> - атом гідрогену; група -OR<sub>5</sub>; група -CH<sub>2</sub>OR<sub>5</sub>; група -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>; група NR<sub>8</sub>COR<sub>9</sub>; група -NR<sub>8</sub>CONR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>; група -CH<sub>2</sub>NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>; група -CH<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>CONR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкоксикарбоніл; група -CONR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>.

- або R<sub>3</sub> утворює подвійний зв'язок між атомом карбону, до якого від приєднаний, і суміжним атомом карбону піперидинового кільця;

- R<sub>4</sub> - ароматична група, вибрана серед:



- і незаміщена або моно- або дизаміщена замісником, вибраним незалежно серед атому галогену; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксилу; трифлуорметильного радикалу;

- R<sub>5</sub> - атом гідрогену; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілкарбоніл;

- R<sub>6</sub> і R<sub>7</sub> - кожна незалежно є атомом гідрогену або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом;

- R<sub>8</sub> - атом гідрогену або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл;

- R<sub>9</sub> - (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл або група -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>;

- m дорівнює 1, 2 або 3;

- R<sub>10</sub> і R<sub>11</sub> - кожна незалежно є атомом гідрогену або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом;

- R<sub>12</sub> і R<sub>13</sub> - кожна незалежно є атомом гідрогену або (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкілом;

- R<sub>13</sub> може бути також групою -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-OH або групою -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-S-CH<sub>3</sub>;

- або R<sub>12</sub> і R<sub>13</sub> разом атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикл, вибраний серед азиридину, ацетидину, піролідину, піперидину і морфоліну;

- q дорівнює 2 або 3;

R<sub>14</sub> і R<sub>15</sub> - кожна незалежно є атомом гідрогену або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом;

R<sub>16</sub> і R<sub>17</sub> - кожна незалежно є атомом гідрогену або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом;

- R<sub>17</sub> може бути також групою -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>;

- або R<sub>16</sub> і R<sub>17</sub> разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикл, вибраний серед ацетидину, піролідину, піперидину, морфоліну і піперазину, незаміщеного або заміщеного у позиції 4 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом.

Сполуки формули (I) можуть мати форму основи або солі приєднання кислот. Такі солі входять в об'єм винаходу.

Ці солі доцільно отримувати з фармацевтично прийнятних кислотами, хоча інші солі інших кислот, які можуть бути використані для очищення або ізолювання сполук формули (I), також входять в об'єм винаходу.

Сполуки формули (I) можуть також існувати у формі гідратів або сольватів, зокрема, у формі асоціацій або комбінацій з однією або більше молекулами води або з розчинником. Такі гідрати і сольвати також входять в об'єм винаходу.

Атом галогену є атомом бром, хлору, флуору або йоду.

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл або (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкіл, відповідно, є лінійним або розгалуженим алкільним радикалом з 1-4 або 1-5 атомами карбону, наприклад, таким, як метильний, етильний, пропильний, ізопропильний, бутильний, ізобутильний, втор-бутильний, трет-бутильний, пентильний, ізопентильний, неопентильний або трет-пентильний радикал.

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксил є лінійним або розгалуженим алкільним радикалом з 1-4 атомами карбону, наприклад, метокси-, етокси-, пропокси-, ізопропокси-, бутокси-, ізобутокси-, втор-бутокси- або бутоксирадикалом.

Серед сполук формули (I) згідно з винаходом слід відзначити такі бажані сполуки, в яких:

- R<sub>1</sub> знаходиться у позиції 2, 3 або 4 фенілу і є трифлуорметильним радикалом, атомом хлору, метилом, метокси- або трифлуорметокси-радикалом, і R<sub>2</sub> - атом гідрогену; або

- R<sub>1</sub> знаходиться у позиції 3 фенілу і є трифлуорметильний радикалом, а R<sub>2</sub> знаходиться у позиції 4 фенілу і є атомом хлору; і/або

- R<sub>3</sub> - атом гідрогену, гідроксил, метокси, (ацетилокси)метил, гідроксиметил, диметиламін, ацетиламін, амінометил, (метиламіно)метил, (диметиламіно)метил, (діетиламіно)метил, (ізопропіламіно)метил, (N-метилізопропіламіно)метил, ізобутиламіно-метил; (N-метилізобутиламіно)метил, (ізопентиламіно)метил, (N-метилізопентиламіно)-метил, амінокарбоніл, ацетидин-1-ілкарбоніл; або

- R<sub>3</sub> утворює подвійний зв'язок між атомом карбону, до якого вона приєднана, і суміжним атомом карбону піперидинового кільця; і/або

- R<sub>4</sub> - 2-піридил, 6-метил-2-піридил, 3-(трифлуорметил)-3-піридил, 5-трифлуор-метил-2-піридил, 3-хлор-5-(трифлуорметил)-2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, 3,5-дихлор-4-піридил, 2-піразиніл, 5-хлор-2-піразиніл, 6-хлор-2-піразиніл, 2-піримідиніл, 4-(трифлуорметил)-2-піримідиніл, 6-хлор-2-піримідиніл, 4-піримідиніл, 6-хлор-4-піримідиніл, 5-піримідиніл, 3-піридазиніл, 6-хлор-3-піридазиніл, 4-піридазиніл, 3(2H)-піридазинон-5-іл або 3(2H)-піридазинон-4-іл. Особливо бажаними є сполуки формули (I), в яких:

- n дорівнює 1 або 2;

- p дорівнює 1 або 2;

- R<sub>1</sub> знаходиться у позиції 2, 3 або 4 фенілу і є трифлуорметильним радикалом, атомом хлору, метилом, метоксильним або трифлуорметоксильним радикалом, а R<sub>2</sub> - атом гідрогену; або

- R<sub>1</sub> знаходиться у позиції 3 фенілу і є трифлуорметильний радикалом, а R<sub>2</sub> знаходиться у позиції 4 фенілу і є атомом хлору; і/або

- R<sub>3</sub> - атом гідрогену, гідроксил, метокси, (ацетилокси)метил, гідроксиметил, диметиламін, ацетиламін, амінометил, (метиламіно)метил, (диметиламіно)метил, (діетиламіно)метил, (ізопропіламіно)метил, (N-метилізопропіламіно)метил; (ізобутиламіно)-метил; (N-метилізобутиламіно)метил, (ізопентиламіно)метил, (N-метилізопентил-аміно)метил, амінокарбоніл, ацетидин-1-ілкарбоніл; або

- R<sub>3</sub> утворює подвійний зв'язок між атомом карбону, до якого вона приєднана, і суміжним атомом карбону піперидинового кільця;

- R<sub>4</sub> - 2-піридил, 6-метил-2-піридил, 3-(трифлуорметил)-2-піридил, 5-(трифлуорметил)-2-піридил, 3-хлор-5-(трифлуорметил)-2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, 3,5-дихлор-4-піридил, 2-піразиніл, 5-хлор-2-піразиніл, 6-хлор-2-піразиніл, 2-піримідиніл, 4-(трифлуорметил)-2-піримідиніл, 6-хлор-2-піримідиніл, 4-піримідиніл, 6-хлор-4-піримідиніл, 5-піримідиніл, 3-піридазиніл, 6-хлор-3-піридазиніл, 4-піридазиніл, 3(2H)-піридазинон-5-іл, 3(2H)-піридазинон-4-іл;

у формі основи або солі приєднання кислоти і також у формі гідрату або сольвату. Бажаними є сполуки формули (I), в яких:

- n=1;

- p=1;

- R<sub>1</sub> знаходиться у позиції 2, 3 або 4 фенілу і є трифлуорметильним радикалом, атомом хлору, метоксильним або трифлуорметоксильним радикалом, а

- R<sub>2</sub> - атом гідрогену; або

- R<sub>1</sub> знаходиться у позиції 3 фенілу і є трифлуорметильним радикалом, а R<sub>2</sub> знаходиться у позиції 4 фенілу і є атомом хлору;

- R<sub>3</sub> - гідроксил, диметиламін, амінометил, (метиламіно)метил, (диметиламіно)-метил, (діетиламіно)метил, (ізопропіламіно)метил, (ізобутиламіно)метил, (ізопентиламіно)-метил, (N-метилізопентиламіно)метил або амінокарбоніл; або

R<sub>3</sub> утворює подвійний зв'язок між атомом карбону, до якого вона приєднана, і суміжним атомом карбону піперидинового кільця;

- R<sub>4</sub> - 2-піразиніл, 4-піримідиніл, 3(2H)-піридазинон-5-іл або 5-(трифлуор-метил)-2-піридил;

у формі основи або солі приєднання кислоти і у формі гідрату або сольвату. Серед сполук формули (I) згідно з винаходом можна особливо відзначити такі сполуки:

1-[4-(амінометил)-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-1-піперидил]-2-[4-(2-піразиніл)-1-піперазиніл]-1-етанон;

5-[4-[2-[4-гідрокси-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-1-піперидил]-2-оксоетил]-1-піперазиніл]-3(2H)-піридазинон;

1-[4-гідрокси-4-[2-(трифлуорметил)феніл]-1-піперидил]-2-[4-(2-піразиніл)-1-піперазиніл]-1-етанон;

2-[4-(4-піримідиніл)-1-піперазиніл]-1-[4-[3-(трифлуорметил)феніл]-3,6-дигідро-1(2H)-піридил]-1-етанон;

2-[4-(2-піразиніл)-1-піперазиніл]-1-[4-[2-(трифлуорметил)феніл]-3,6-дигідро-1(2H)-піридил]-1-етанон;

1-[2-[4-(2-піразиніл)-1-піперазиніл]ацетил]-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидинкарбоксамід;

1-[4-(диметиламіно)-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-1-піперидил]-2-[4-(2-піразиніл)-1-піперазиніл]-1-етанон;

1-[4-гідрокси-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-1-піперидил]-2-[4-(2-піразиніл)-1-піперазиніл]-1-етанон;

1-[4-[(диметиламіно)метил]-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-1-піперидил]-2-[4-(2-піразиніл)-1-піперазиніл]-1-ета

нон;

1-[4-(4-хлорфеніл)-3,6-дигідро-1(2H)-піридил]-2-[4-(2-піразиніл)-1-піперазиніл]-1-етанон;

1-[4-гідрокси-4-(3-метоксифеніл)-1-піперидил]-2-[4-(2-піразиніл)-1-піперазиніл]-1-етанон;

1-[4-[4-хлор-3-(трифлуорметил)феніл]-3,6-дигідро-1(2H)-піридил]-2-[4-(2-піразиніл)-1-піперазиніл]-1-етанон;

1-[4-[4-хлор-3-(трифлуорметил)феніл]-3,6-дигідро-1(2H)-піридил]-2-[4-[5-(трифлуорметил)-2-піридил]-1-піперазиніл]-1-етанон;

1-[4-[(метиламіно)метил]-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-1-піперидил]-2-[4-(2-піразиніл)-1-піперазиніл]-1-етанон;

1-[4-((діетиламіно)метил)-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-1-піперидил]-2-[4-(2-піразиніл)-1-піперазиніл]-1-етанон;  
1-[4-((ізопропіламіно)метил)-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-1-піперидил]-2-[4-(2-піразиніл)-1-піперазиніл]-1-етанон;

1-[4-((ізобутиламіно)метил)-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-1-піперидил]-2-[4-(2-піразиніл)-1-піперазиніл]-1-етанон;

1-[4-((ізопентиламіно)метил)-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-1-піперидил]-2-[4-(2-піразиніл)-1-піперазиніл]-1-етанон;

1-[4-((N-метилізопентиламіно)метил)-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-1-піперидил]-2-[4-(2-піразиніл)-1-піперазиніл]-1-етанон;

1-[4-гідрокси-4-[3-(трифлуорметокси)феніл]-1-піперидил]-2-[4-(2-піразиніл)-1-піперазиніл]-1-етанон;  
у формі основ або солі приєднання кислоти і у формі гідрату або сольвати.

Іншим аспектом винаходу є спосіб приготування сполук формули (I), в яких  $n=1$ , який відрізняється тим, що а1) сполуку формули



де  $R_1$ ,  $R_2$  і  $R_3$  є такими, що визначені для сполуку формули (I), а Hal є атомом галогену, бажано, хлору або броду, за умови, що, коли  $R_3$  містить гідроксильну або амінову функцію, ці функції можуть бути захищені, вводять в реакцію з сполукою формули

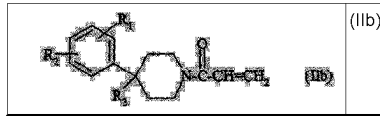


у якій  $R_1$  і  $R_4$  є такими, що визначені для сполук формули (I);  
b1) і після зняття захисту гідроксильної або амінової функції, якщо вони є у  $R_3$ , одержують сполуку формули (I).

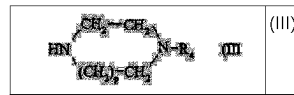
За необхідності сполуку формули (I) перетворюють в одну з її солей приєднання кислоти.

Згідно з іншим аспектом, винахід включає спосіб приготування сполук формули (I), в яких  $n=2$ , який відрізняється тим, що:

a2) сполуку формули



у якій  $R_1$ ,  $R_2$  і  $R_3$  є такими, що визначені для сполук формули (I), за умови, що, коли  $R_3$  містить гідроксильну або амінову функцію, ці функції можуть бути захищені, вводять у реакцію з сполукою формули



у якій  $R_1$  і  $R_4$  є такими, що визначені для сполук формули (I);  
b2) і після зняття захисту гідроксильної або амінової функції, якщо вони є у  $R_3$ , одержують сполуку формули (I).

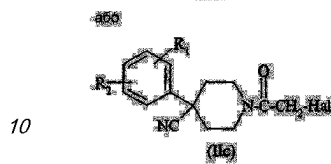
За необхідності сполуку формули (I) перетворюють в одну з її солей приєднання кислоти.

В операціях a1) або a2), коли сполуку формули (IIa) або (IIb) вводять у реакцію з сполукою формули (III), реакцію проводять у присутності основи, вибраної серед таких органічних основ, як триетиламін, N,N-діізопропілетиламін або N-метилморфолін, або серед карбонатів або бікарбонатів лужних металів, таких, як карбонат калію, карбонат натрію або бікарбонат натрію, у присутності або без йодиду лужного металу, наприклад, йодиду натрію або калію. Реакцію проводять у розчиннику, наприклад, ацетонітрилі, N,N-ДМФ, толуолі або пропан-2-олі при температурі між зовнішньою до температури флегми розчинника.

Операціями b1) або b2) гідроксильна або амінова функції, якщо вони присутні у  $R_3$ , позбавляють захисту звичайними методами, добре відомими фахівцям.

У одній з версій процесу, коли  $R_3$  є групою  $-CH_2NR_{12}R_{13}$ , в якій  $R_{12}$  і  $R_{13}$  кожна є гідрогеном,

a3) сполуку формули



в яких  $R_1, R_2$  і  $R_3$  є такими, що визначені для сполук формули (I), а Hal є атомом галогену, бажано, хлору або броду, вводять у реакцію з сполукою формули

15



20 в якій  $p$  і  $R_4$  є такими, що визначені для сполук формули (I), і одержують сполуку формули

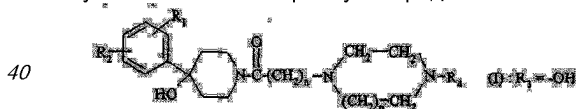


b3) ціаногрупу сполуки формули (Ia) відновлюють, одержуючи сполуку формули (I), в якій  $R_4$  є  $CH_2NH_2$ -

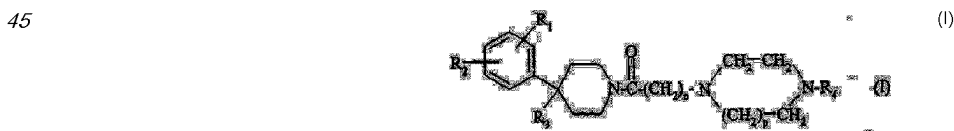
30 В операції a3) реакцію між сполукою формули (IIc) або (IId) і сполукою формули (III) проводять, як це було описано в операції a1) або a2) процесу згідно з винаходом.

35 В операції b3) відновлення ціаногрупи сполуки формули (Ia) проводять звичайними методами, наприклад, гідрогенуванням у присутності каталізатора, наприклад, нікелю Рейні або родію на алюмінію у присутності або без амонію у розчиннику, наприклад, метанолі N,N-ДМФ або ТГФ або суміші цих розчинників при температурі між зовнішньою і 60°C.

У іншому варіанті процесу, коли  $R_3$  утворює подвійний зв'язок між атомом карбону, до якого вона приєднана, і суміжним атомом карбону піперидинового кільця, сполуку формули



у якій  $R_1, R_2, p$  і  $R_4$  є такими, що визначені для сполук формули (I), дегідрують, одержуючи сполуку формули



50 За необхідності сполуку формули (I) перетворюють в одну з її солей приєднання кислоти.

Дегідрування проводять, використовуючи, наприклад, суміш оцтової і гідрохлорної кислот при температурі між зовнішньою і 140°C. Реакцію можна також проводити, використовуючи p-толуолсульфонову кислоту, у розчиннику, наприклад, толуолі і при температурі між зовнішньою і температурою флегми.

55 Сполуку формули (I), в якій  $R_3$  є групою  $-CH_2NR_{12}R_{13}$ , де  $R_{12}$  - H і  $R_{13}$  -  $(C_1-C_5)$ алкіл, можна також приготувати реакцією сполуки формули (I), в якій  $R_3$  -  $-CH_2NH_2$  з  $(C_1-C_5)$ алкілгалогенідом у присутності основи, наприклад, карбонату лужного металу, зокрема, карбонату калію у розчиннику, наприклад, ацетонітрилі, N,N-ДМФ або ТГФ при температурі між зовнішньою і температурою флегми розчинника. Ідентичну реакцію використовують для приготування сполук формули (I), в яких  $R_{12}, R_{13}$  є однаковими або різними  $((C_1-C_5)$ алкілами).

60 Сполуку формули (I), в якій  $R_3$  є групою  $-CH_2NR_{12}R_{13}$ , в якій  $R_{12}$  - H або  $(C_1-C_5)$ алкіл і  $R_{13}$  -  $(C_1-C_5)$ алкіл, група  $-(CH_2)_q-OH$  або група  $-(CH_2)_q-S-CH_3$ , можна також приготувати реакцією сполуки формули (I), в якій  $R_3$  є  $-CH_2-NHR_{12}$ , з формальдегідом або з альдегідом формули  $OHC-(C_1-C_4)$ алкіл,  $OHC-(CH_2)_{q-1}-OH$  або  $OHC-(CH_2)_{q-1}-S-CH_3$ , або з відповідним кетоном, у присутності відновлювача, наприклад, боргідриду натрію або триацетоксидборгідриду натрію у присутності кислоти, наприклад, оцтової, у розчиннику, наприклад, ДХМ або ТГФ при температурі між 0°C і зовнішньою.

65 Сполук формули (I), в якій  $R_3$  є групою  $-CH_2NR_{12}R_{13}$ , де  $R_{12}$  і  $R_{13}$  разом з атомом нітрогену, до якого вони

приєднані, утворюють азиридин, можна приготувати циклізуванням відповідного інтермедіату, в якому R<sub>3</sub> є групою -CH<sub>2</sub>NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Cl, у присутності основи, наприклад, карбонату лужного металу, зокрема, карбонату калію у присутності йодиду лужного металу, зокрема, йодиду калію, у розчиннику, наприклад, ацетонітрилі при температурі між зовнішньою і температурою флегми розчинника; відповідний інтермедіат отримують реакцією сполуки формули (I), в якій R<sub>3</sub> є -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, з хлорацетальдегідом, описаним вище методом.

Сполуку формули (I), в якій R<sub>3</sub> є групою -CH<sub>2</sub>NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, де R<sub>12</sub> і R<sub>13</sub> разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють ацетидин, піролідін, піперидин або морфолін, можна також приготувати реакцією сполуки формули (I), в якій R<sub>3</sub> - -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, з сполукою формули Hal-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-Hal, Hal-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-Hal, Hal-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-Hal або Hal-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Hal, де Hal є атомом галогену, бажано, хлору або бром, у присутності основи, наприклад, карбонату лужного металу, зокрема, карбонату калію або у присутності йодиду лужного металу, зокрема, йодиду калію, у розчиннику, наприклад, ацетонітрилі, етиленгліколі або суміші цих розчинників і при температурі між зовнішньою і температурою флегми розчинника.

Сполуку формули (I) в якій R<sub>3</sub> є групою -CH<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>CONR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, де R<sub>8</sub>=R<sub>14</sub>=R<sub>15</sub>=H можна також приготувати реакцією сполуки формули (I), в якій R<sub>3</sub> - -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, з триметилсиліліанатом у розчиннику, наприклад, ДХМ, при температурі між зовнішньою і температурою флегми розчинника, з подальшим гідролізом у кислотному середовищі.

Сполуку формули (I), в якій R<sub>3</sub> є групою -CONR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>, можна також приготувати реакцією відповідного інтермедіату, в якому R<sub>3</sub> є карбоксиллом, з сполукою формули HNR<sub>16</sub>R<sub>17</sub> звичайними методами пептидного приєднання; відповідний інтермедіат отримують звичайними методами, обробляючи кислотою або основою сполуку формули (I), в якій R<sub>3</sub> є (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксикарбонілом, або реакцією сполуки формули (Ia) з сильною основою, наприклад, гідроксидом лужного металу, зокрема, гідроксидом калію, у розчиннику, наприклад, толуолі або етиленгліколі при температурі між зовнішньою і температурою флегми розчинника.

Сполуку формули (I), в якій R<sub>3</sub> є групою -NR<sub>8</sub>COR<sub>9</sub>, де R<sub>9</sub> є -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, можна також приготувати реакцією відповідного інтермедіату, в якому R<sub>3</sub> є групою -NR<sub>8</sub>CO(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Hal і Hal є атомом галогену, бажано, хлору, з надлишком сполуки формули HNR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> у розчиннику, наприклад, ДХМ або етанолі, при температурі між зовнішньою і температурою флегми розчинника; відповідний інтермедіат отримують реакцією сполуки формули (I), в якій R<sub>3</sub> є -NHR<sub>8</sub>, з сполукою формули Hal-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-Hal, в якій Hal - атом галогену, бажано, хлору або бром, у присутності основи, наприклад, триетиламіну або N,N-діізопропілетиламіну, у розчиннику, наприклад, ДХМ і при температурі між 0°C і зовнішньою.

Сполуку формули (I), в якій R<sub>3</sub> є групою CH<sub>2</sub>OR<sub>5</sub>, де R<sub>5</sub> - атом гідрогену, можна також приготувати обробкою кислотою або основою сполуки формули (I), в якій R<sub>3</sub> є групою -CH<sub>2</sub>OR<sub>5</sub>, де R<sub>5</sub> є (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілкарбонілом.

Сполуки формули (I), одержані у такий спосіб, можна у подальшому відокремити від реакційного середовища, і очистити звичайними методами, наприклад, кристалізацією або хроматографією.

Сполуки формули (I) можна ізолювати як вільну основу або сіль звичайними методами.

Сполуки формули (IIa) отримують реакцією піперидинової похідної формули



в якій R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub> є такими, що визначені для сполук формули (I), з сполуками формули



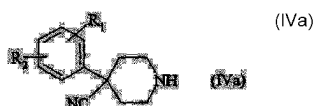
в якій Hal і Hal' кожна є незалежно атомом галогену, бажано, хлору або бром. Реакцію проводять у присутності основи, наприклад, триетиламіну, N,N-діізопропілетиламіну або N-метилморфоліну у розчиннику, наприклад, ДХМ, хлороформі, ТГФ, діоксані або суміші цих розчинників, і при температурі між 0°C і зовнішньою.

Сполуки формули (IIb) отримують реакцією сполуки формули (IV) з сполукою формули



в якій Hal і Hal' є такими, що визначені вище, в визначених вище в реакційних умовах.

Подібним чином сполуки формули (IIc) або (IId), відповідно, отримують реакцією сполуки формули



в якій R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> є такими, що визначені для сполук формули (I), з сполукою формули (V) або (VI), відповідно, в визначених вище реакційних умовах.

Сполуки формули (V) або (VI) можуть бути придбані або приготовлені відомими методами.

Сполуки формули (III) можна придбати або приготувати відомими методами, [наприклад, описаними у J. Org. Chem., 1953, 18, 1484-1488, J. Med. Chem., 1978, 21 (6), 536-542, Chem. Pharm. Bull., 1991, 39 (9), 2288-2300, Tetrahedron Letters, 1998, 39, 617-620 або у WO 97/28129].

Наприклад, сполуку формули (III) можна приготувати реакцією сполуки формули



в якій Р є таким, як для сполук формули (I), а W - гідроген або N-захисна група, з сполукою формули Hal-R<sub>4</sub> (VIII)

в якій R<sub>4</sub> є такою, що визначена для сполуки формули (I), а Hal є атомом галогену, бажано, хлору, бром у або йоду.

Реакцію проводять у присутності або без основи, в інертному розчиннику, наприклад, етанолі, пропан-2-олі, n-бутанолі, ацетонітрилі або толуолі, при температурі між 0°C і температурою флегми розчинника, і при використанні основи її вибирають серед органічних основ, наприклад, діізопропілетиламіну або серед карбонатів лужних металів, наприклад, карбонату натрію або калію. Якщо основа не використовується, реакцію проводять з надлишком сполуки формули (VII). Реакцію можна також проводити без розчинника, нагріванням суміші сполук (VII) і (VIII) при температурах від 140°C до 180°C.

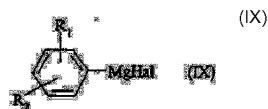
За необхідності, коли W - N-захисна група, її видаляють звичайними методами, одержуючи бажані сполуки формули (III).

Сполуки формули (VII) або формули (VIII) є відомими або можуть бути приготовлені відомими методами.

Сполуки формули (IV) можуть бути придбані або приготовлені відомими методами, [наприклад, описаними у EP-0 474 561, EP-0 673 928 або WO 96/23787].

Сполуки формули (IV) звичайно отримують у формі, в якій вони були захищені на атомі нітрогену піперидину; після зняття захисту одержують власне сполуки формули (IV).

Зокрема, сполуку формули (IV), в якій R<sub>3</sub> є групою -OR<sub>5</sub>, де R<sub>5</sub> - H, одержують реакцією похідної органомангнію формули



в якій R<sub>1</sub> і R<sub>2</sub> є такими, що визначені для сполук формули (I), а Hal є атомом галогену, бажано, бром у, з 1-бензил-4-піперидином у розчиннику, наприклад, діетилетері або ТГФ при температурі між зовнішньою і температурою флегми розчинника.

Похідні органомангнію формули (IX) отримують звичайними методами, добре відомими фахівцям, з відповідних галогенованих похідних.

З сполук формули (IV), в яких R<sub>3</sub> є -OH, сполуки формули (IV), в яких R<sub>3</sub> = -OR<sub>5</sub>, а R<sub>5</sub> є (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілкарбонілом, відповідно, отримують алкілюванням або ацилюванням, відповідно, методами, відомими фахівцям.

Сполуки формули (IV), в яких R<sub>3</sub> є -OH і які мають захисну групу на атомі нітрогену піперидину, мають вступити у реакцію Ріттера з ацетонітрилом в оцтовому середовищі для одержання сполук формули (IV), в яких R<sub>3</sub> є -NHCOCH<sub>3</sub> методом, [описаним у EP-0 474 561]. Потім гідролізом у сильному кислотному середовищі отримують сполуки формули (IV), в яких R<sub>3</sub> є -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, а в якій R<sub>6</sub>=R<sub>7</sub>=H. Способи, [описані у EP-0 673 928 або WO 96/23787], можуть бути використані для приготування сполук формули (IV), в яких R<sub>3</sub> є -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, а R<sub>6</sub> і/або R<sub>7</sub> є (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом.

Сполуки формули (IV), в яких R<sub>3</sub> є -NR<sub>8</sub>COR<sub>9</sub>, де R<sub>9</sub> є (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом, або R<sub>3</sub> є -NR<sub>8</sub>CONR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, або R<sub>3</sub> є -CH<sub>2</sub>NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, а R<sub>12</sub> і R<sub>13</sub> кожна є незалежно гідрогеном або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом, або R<sub>3</sub> є -CH<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>CONR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, або R<sub>3</sub> є (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксикарбонілом, або R<sub>3</sub> є -CONR<sub>16</sub>R<sub>17</sub>, отримують методами, [описаними у WO 96/23787].

Сполуку формули (IV), в якій R<sub>3</sub> є -CH<sub>2</sub>NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, де R<sub>12</sub>=R<sub>13</sub>=H, отримують з сполук формули (IVa) методом, описаним вище для сполук формули (I).

Сполуку формули (IV), в якій R<sub>3</sub> є -NR<sub>8</sub>COR<sub>9</sub>, де R<sub>8</sub> є -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, отримують методом, описаним вище для сполук формули (I).

Сполуку формули (IV), в якій R<sub>3</sub> є -CH<sub>2</sub>NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, а R<sub>12</sub> є H або (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкілом, R<sub>13</sub> є (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкілом, групою -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-OH або групою -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S-CH<sub>3</sub>, приготавляють, як це було описано для сполуки формули (I).

Сполуку формули (IV), в якій R<sub>3</sub> є -CH<sub>2</sub>NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, де R<sub>12</sub> є H, а R<sub>13</sub> є -CH<sub>3</sub>, можна також приготувати відновленням відповідного інтермедіату, в якому R<sub>3</sub> є -CH<sub>2</sub>NHCHO, відновлювачем, наприклад, алюмогідридом літію, у розчиннику, наприклад, етері або ТГФ, при температурі між зовнішньою і температурою флегми розчинника. Відповідний інтермедіат отримують реакцією сполуки формули (IV), в якій R<sub>3</sub> є -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, з етилформатом при температурі між зовнішньою і 60°C.

Сполуку формули (IV), в якій R<sub>3</sub> є -CH<sub>2</sub>NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, де R<sub>12</sub> і R<sub>13</sub> разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють азиридин, ацетидин, піролідин, піперидин або морфолін, приготавляють методами, описаними вище для сполук формули (I).

Сполуку формули (IV), в якій  $R_4$  є  $-\text{CON}_{16}R_{17}$ , де  $R_{16}=R_{17}=\text{H}$ , можна також приготувати реакцією сполук формули (IVa), захищених на атомі нітрогену піперидину, з гідрогенпероксидом у присутності сильної основи, наприклад, гідроксиду лужного металу, зокрема, гідроксиду натрію і каталізатора фазового переходу, наприклад, заміщеної четвертинної амонієвої солі, зокрема, хлориду триетиламонію, у розчиннику, наприклад, толуолі у суміші з водою, при температурі між зовнішньою і температурою флегми розчинника.

Сполуки формули (IVa) приготують відомими методами, [наприклад, описаними у Bioorg. Med. Chem. Lett., 1999, 9, 3273-3276 і у J. Med. Chem., 1999, 42(23), 4778-4793].

З сполук формули (IV), в яких  $R_3$  -  $-\text{CH}_2\text{OH}$ , сполуки формули (IV), в яких  $R_3$  є  $-\text{CH}_2\text{OR}_5$ , а  $R_5$  є  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкілом або  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкілкарбонілом, відповідно, отримують алкілюванням або ацилюванням, відповідно, методами, відомими фахівцям.

Сполуки формули (IV), в яких  $R_3$  є  $-\text{CH}_2\text{OR}_5$ , де  $R_5$  є атомом гідрогену, приготують відновленням сполуки формули (IV), в якій  $R_3$  є метоксикарбонілом, методами, відомими фахівцям.

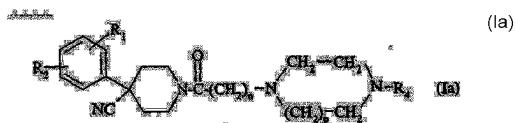
Сполуки формули (IV), в яких  $R_3$  є  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкоксикарбонілом, приготують естерифікацією відповідного інтермедіату, в якому  $R_3$  є карбоксилем, методами, відомими фахівцям; відповідний інтермедіат приготують реакцією сполуки формули (VIa) з сильною основою, наприклад, гідроксидом лужного металу, зокрема, гідроксидом калію, у розчиннику, наприклад, толуолі або етиленгліколі при температурі між зовнішньою і температурою флегми розчинника.

У будь-якій операції приготування сполук формули (I), або інтермедіатів формули (Ia), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (III) або (IV) може виявитись необхідним або бажаним захистити чутливі або реактивні функціональні групи, наприклад, амінову, гідроксильну або карбоксильну групи, присутні на кожній з відповідних молекул. Цей захист проводять, використовуючи звичайні захисні групи, [наприклад, описані у Protective Groups в Organic Chemistry, J.F.W. McOmie, Ed., Plenum Press, 1973, у Protective Groups в Organic Synthesis, T.W. Greene і P.G.M. Wuts, Ed., John Wiley & Sons, 1991 або у Protecting Groups, Kocienski P.J., 1994, Georg Thieme Verlag]. Захисні групи можна видалити відповідною подальшою операцією, використовуючи методи, які відомі фахівцям і не пошкоджують інші молекули.

N-захисними групами є звичайні N-захисні групи, добре відомими фахівцям, наприклад, трет-бутоксикарбонільна, флуорфенілметоксикарбонільна, бензильна, бензгідриліденна або бензилоксикарбонільна група.

Згідно з іншим аспектом, винахід включає сполуки формули (Ia). Ці сполуки можуть бути використані як інтермедіати у синтезі сполук формули (I).

Згідно з ще одним аспектом, винахід включає сполуки формули



в яких

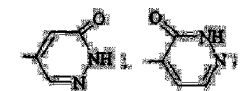
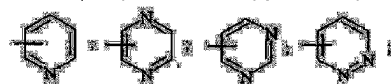
n дорівнює 1 або 2;

p дорівнює 1 або 2;

-  $R_1$  - атом галогену; трифлуорметильний радикал;  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкіл;  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкоксил; трифлуорметоксильний радикал;

-  $R_2$  - атом гідрогену або атом галогену;

-  $R_4$  - ароматична група, вибрана серед



причому зазначені ароматичні групи є незаміщеними або моно- або дизаміщеними замісником, вибраним незалежно серед атому галогену,  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкілу,  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкоксилу, трифлуорметильного радикалу; у формі основи або солі приєднання кислоти і у формі гідрату або сольвату.

Наведені нижче приклади ілюструють приготування деяких сполук згідно з винаходом. Ці приклади не є обмежувачими і є лише ілюстраціями. Номери сполук відповідають наведеним у Таблиці 1 нижче, яка містить хімічні структури і фізичні властивості сполук згідно з винаходом.

У приготуваннях і прикладах використано такі аббревіатури:

етер: діетиловий етер

ізоетер: діізопропіловий етер

ДМСО: диметилсульфоксид

ДМФ: N,N-ДМФ

ДХМ: дихлорметан

АсОEt: етилацетат

ДІПЕА: діізопропілетиламін

ТФК: трифлуороцтова кислота  
БОФ: гексафлуорфосфат бензотриазол-1-ілохитрис(диметиламіно)фосфонію  
ПіБОФ: гексафлуорфосфат бензотриазол-1-ілокситрипіролідінфосфонію  
2N гідрохлорний етер: 2N розчин гідрохлорної кислот в діетиловому етері  
т. пл.: точка плавлення  
ЗТ: зовнішня температура  
т.к.: температура кипіння

РХВР: рідинна хроматофафія високого розрізнення  
силікагель Н: силікагель 60 Н від Merck (Darmstadt)  
Буферний розчин рН - 2: розчин 16,66г  $\text{KHSO}_4$  і 32,32г  $\text{K}_2\text{SO}_4$  в 1л води.

Спектр протонного магнітного резонансу ( $^1\text{H}$  ЯМР) реєструють на 200МГц у ДМСО- $d_6$ , з використанням піку ДМСО- $d_6$  як еталону. Хімічні зсуви  $\delta$  надано в частках намлн. (1/млн.). Позначення спостережених сигналів: s: синглет; bs: широкий синглет; d: дублет; sd: розщеплений дублет; t: триплет; st: розщеплений триплет; q: квадруплет; unres. сотр.: нерозрізнений комплекс, mt: мультиплет.

Спектр ЯМР підтверджує структури сполук.

Сполуки винаходу аналізують сполученням РХ/УФ/МС (рідинна хроматографія/детектор ультрафіолету/мас-спектрографія).

Для сполук виконується перевірка сумісності їх мас-спектру, одержаного у режимі позитивного електророзпилювання, з обчисленою молярною масою.

Мас-спектр сполук згідно з винаходом мають в основі пік молекулярного іону  $\text{MH}^+$ .

Приготування

1. Приготування сполук формули (IV) і (IVa)

Приготування 1.1

[3-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидинол-гідрохлорид. (IV),  $\text{HCl}$ :  $\text{R}_1$  -3- $\text{CF}_3$ ;  $\text{R}_2$  - H;  $\text{R}_3$  - -OH.

А) 1-бензил-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидинол-гідрохлорид.

Суміш 180г магнію у 2670мл ТГФ нагрівають до 30°C і домішують 33мл розчину 1670г у 1-бром-3-(трифлуорметил)бензол у 1330мл ТГФ і потім повільно решту розчину, щоб створити і підтримувати флегму ТГФ, і залишають під зворотним холодильником з перемішуванням на 2год. Після цього повільно додають розчин 1000г 1-бензил-4-піперидинону у 3200мл ТГФ і суміш гріють під зворотним холодильником 2год. Після охолодження до ЗТ реакційну суміш вносять протягом 30хвил. у розчин 1870г хлориду амонію у 6700мл води і суміш залишають перемішуватись при 20-25°C на 2год. Після декантування органічну фазу промивають 5330мл води і розчинник випарюють у вакуумі. Залишок вносять у 5330мл етеру, повільно додають розчин 210г  $\text{HCl}$  (газ) у 800мл пропан-2-олу, підтримуючи температуру нижче 25°C, суміш залишають перемішуватись на 40хвил. і утворені кристали відбирають відсмоктуванням. Кристали вносять у 2000мл етеру і знову відділяють відсмоктуванням. Після рекристалізації з суміші пропан-2-ол/ $\text{EtOH}$  (70/30; об'єм/об'єм) одержують 1080г бажаного продукту.

В) 4-[3-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидинол-гідрохлорид.

Суміш 1000г сполуки, одержаної у попередній операції і 83г 10% паладію на карбоні (вологість 50%) у 2910мл  $\text{EtOH}$  і 2910мл  $\text{MeOH}$  гідрогенують при 50°C під тиском 2 бар. Каталізатор відфільтровують і промивають двічі 660мл  $\text{MeOH}$  і фільтрат і змивки концентрують у вакуумі. Залишок вносять у 3320мл етеру і залишають перемішуватись при ЗТ на 1год. 30хвил. Осад ізолюють відсмоктуванням, промивають 280мл етеру і сушать у вакуумі при 40°C. Це дає 726г бажаного продукту.

Приготування 1.2

4-метокси-4-[3-(трифлуорметил)феніл]піперидин.

(IV):  $\text{R}_2$  - 3- $\text{CF}_3$ ;  $\text{R}_2$  - H;  $\text{R}_3$  - - $\text{OCH}_3$ .

А) трет-бутил 4-гідрокси-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-1-піперидинкарбоксилат.

До 20г сполуки, одержаної у Приготуванні 1.1, у 80мл ДХМ домішують при ЗТ 17,92г триетиламіну і потім краплями розчин 16,3г ди-трет-бутил дикарбонату у 20мл ДХМ і суміш залишають перемішуватись при ЗТ на 18год. До реакційної суміші додають воду і потім екстрагують ДХМ, органічну фазу промивають водою і 5%-м розчином  $\text{KHSO}_4$  і сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і розчинник випарюють у вакуумі. Це дає 13г бажаного продукту після рекристалізації з суміші ізоетер/гексан.

В) трет-бутил 4-метокси-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-1-піперидинкарбоксилат.

До розчину 2г сполуки, одержаної у попередній операції, у 15мл ДМФ і 20мл ТГФ домішують порціями при ЗТ 0,277г гідриду натрію при концентрації 60% у маслі і суміш залишають перемішуватись на 40хвил. Додають 1,3г метилйодиду і суміш залишають перемішуватись на 2год. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, залишок вносять у воду і екстрагують  $\text{AcOEt}$ , органічну фазу промивають водою, сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і розчинник випарюють у вакуумі. Це дає 2г бажаного продукту у формі жовтого масла.

С) 4-метокси-4-[3-(трифлуорметил)феніл]піперидин.

Суміш 2г сполуки, одержаної у попередній операції, і 5мл TFF у 15мл ДХМ залишають перемішуватись при ЗТ на 1год. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, залишок екстрагують ДХМ, органічну фазу промивають 5%-м розчином  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і розчинник випарюють у вакуумі. Це дає 1,7г бажаного продукту у формі помаранчевого масла.

Приготування 1.3

N,N-диметил-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидинамін.

(IV): R<sub>1</sub> - 3-CF<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> - H; R<sub>3</sub> - -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

A) 1-бензил-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидинол.

У льодяній ванні охолоджують розчин 20г сполуки, одержаної у Приготуванні 1.1 (вільна основа), і 11,3мл триетиламіну у 200мл ДХМ, і краплями додають 11мл бензилброміду. Суміш залишають перемішуватись при 3Т на ніч, потім концентрують у вакуумі, залишок вносять у насичений розчин K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і екстрагують AcOEt, органічну фазу промивають насиченим розчином K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і насиченим розчином NaCl, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарюють у вакуумі. Маслянистий залишок вносять у пентан і осад ізолюють відсмоктуванням. Це дає 17г бажаного продукту.

B) N-[1-бензил-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидил]ацетамід.

У льодяній ванні охолоджують 60мл концентрованої H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, краплями додають розчин 16г сполуки, одержаної у попередній операції, у 120мл ацетонітрилу, підтримуючи температуру реакційного середовища нижче 30°C, і суміш залишають перемішуватись на ніч, протягом якої температура повертається до 3Т. Реакційну суміш вливають у лід і підлужують доданням концентрованого розчину NaOH, осад ізолюють відсмоктуванням, розчиняють у ДХМ, органічну фазу промивають водою, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарюють у вакуумі. Це дає 9,7г бажаного продукту після рекристалізації з ацетонітрилу.

C) 1-бензил-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидинамін.

Суміш 9,6г сполуки, одержаної у попередній операції, 250мл концентрованого розчину HCl і 250мл води гріють при 150°C протягом ночі. Половину реакційної суміші концентрують у вакуумі, кислотну водну фазу підлужують доданням концентрованого розчину NaOH і екстрагують ДХМ, органічну фазу сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарюють у вакуумі. Це дає 8,1г бажаного продукту, який використовують безпосередньо.

D) 1-бензил-N,N-диметил-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидинамін.

Суміш 8,1г сполуки, одержаної у попередній операції, 3,5мл 37%-го розчину формальдегіду у воді і 10мл оцтової кислоти у 250мл ТГФ домішують порціями при 3Т до 50г триацетоксиборгідриду натрію і суміш залишають перемішуватись при 3Т на ніч. Додають 200мл MeOH, реакційну суміш гріють при 70°C 1год. і концентрують у вакуумі. Залишок вносять у 1N розчин NaOH і екстрагують ДХМ, органічну фазу промивають водою, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарюють у вакуумі. Це дає 8,7г бажаного продукту у формі масла, яке твердіє.

E) N,N-диметил-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидинамін.

Суміш 8,2г сполуки, одержаної у попередній операції, 5г формату амонію і 2г 10% паладію на карбоні у 100мл MeOH залишають перемішуватись при 3Т на 1год. Каталізатор відфільтровують і фільтрат концентрують у вакуумі. Залишок вносять у насичений розчин K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і екстрагують AcOEt, органічну фазу сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарюють у вакуумі. Це дає 4,8г бажаного продукту.

Приготування 1.4

4-[3-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидинкарбонітрил-гідрохлорид.

(IVa), HCl: R<sub>1</sub> - 3-CF<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> - H.

A) 2-(2,2-діетоксиетил)-4,4-діетокси-2-[3-(трифлуорметил)феніл]бутанонітрил.

Суміш 30г 3-трифлуорметилфенілацетонітрилу і 14,4г аміду натрію у 400мл толуолу залишають перемішуватись при 3Т на 5хвил., додають 66мл бромацетальдегіддіетилацеталу і суміш гріють при 60°C протягом 3год., після чого концентрують у вакуумі, залишок вносять у воду і екстрагують етером, органічну фазу сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі H, з елюентом ДХМ/AcOEt (100/5; об'єм/об'єм). Це дає 26г бажаного продукту.

B) 4-оксо-2-(2-оксоетил)-2-[3-(трифлуорметил)феніл]бутанонітрил.

Суміш 23,9г сполуки, одержаної у попередній операції, у 90мл мурашиної кислоти залишають перемішуватись при 50°C на 1год. До реакційної суміші додають воду, екстрагують AcOEt, органічну фазу промивають водою і 10%-м розчином NaHCO<sub>3</sub>, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарюють у вакуумі. Це дає 16г бажаного продукту, який використовують у наступній операції.

C) 1-бензил-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидинкарбонітрил-гідрохлорид.

Суміш 16г сполуки, одержаної у попередній операції, 6,25мл бензиламіну, 48,6г триацетоксиборгідриду натрію і 5 крапель оцтової кислоти у 150мл ДХМ залишають перемішуватись при 3Т на ніч. Краплями додають 40мл MeOH і суміш гріють при 60°C 1год. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, залишок екстрагують AcOEt, органічну фазу промивають 10%-м розчином NaHCO<sub>3</sub> і водою, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарюють у вакуумі. Залишок вносять у насичений розчин HCl (газ) в етері і осад ізолюють відсмоктуванням. Це дає 18г бажаного продукту.

D) 4-[3-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидинкарбонітрил-гідрохлорид.

Суміш 2г сполуки, одержаної у попередній операції, і 0,2г 10% паладію на карбоні у 30мл MeOH гідрогенують при 3Т під атмосферним тиском протягом 3год. Каталізатор відфільтровують на Celite® і фільтрат концентрують у вакуумі. Це дає 1,5г бажаного продукту.

Цю сполуку можна також приготувати такими трьома операціями:

A') Трет-бутил біс(2-хлоретил)карбамат.

Суміш 106г N,N-біс(2-хлоретил)амінгідрохлориду і 130г ди-трет-бутилдикарбонату у 1500мл ДХМ домішують краплями протягом 1год. 30хвил. при 3Т до 83мл триетиламіну, потім залишають перемішуватись при 3Т на ніч. Реакційну суміш промивають водою, органічну фазу сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і випарюють у вакуумі. Це дає 150г бажаного продукту, який використовують безпосередньо.

B') Трет-бутил 4-ціано-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-1-піперидин карбоксилат.

Суспензію 56г гідриду натрію (концентрація 60% у маслі) 750мл ДМСО і 250мл ТГФ домішують краплями в

інертній атмосфері при ЗТ до розчину 120г 3-(трифлуорметил)фенілацетонітрилу у 250мл ДМСО і потім повільно додають розчин 150г сполуки, одержаної у попередній операції, у 250мл ДМСО і гріють при 60°C протягом ночі. Реакційну суміш вливають у суміш лід/Н<sub>2</sub>О і екстрагують етером, органічну фазу промивають водою і насиченим розчином NaCl, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі з елюентом ДХМ і потім суміш ДХМ/АсОEt (80/20; об'єм/об'єм). Це дає 191г бажаного продукту, який кристалізується; т. пл. =72-73°C.

С) 4-[3-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидинкарбонітрил-гідрохлорид.

Суміш 115г сполуки, одержаної у попередній операції, 500мл 2N розчину HCl в етері і 150мл MeOH залишають перемішуватись при ЗТ на 4год. Кристалічний продукт ізолюють відсмоктуванням і сушать. Це дає 75г бажаного продукту, т. пл. =259°C.

Приготування 1.5

Трет-бутил [4-[3-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидил]метилкарбамат.

(IV): R<sub>1</sub> - 3-CF<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> - H; R<sub>3</sub> - -CH<sub>2</sub>NH-COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.

А) [1-бензил-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидил]метиламін.

Суміш 1,5г сполуки, одержаної в операції С Приготування 1.4, 0,15г нікелю Рейні® і 5мл водного амонію у 20мл MeOH гідрогенують при ЗТ під атмосферним тиском протягом ночі. Каталізатор відфільтровують і фільтрат концентрують у вакуумі. Це дає 1,45г бажаного продукту.

В) Трет-бутил [1-бензил-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидил]метилкарбамат. Суміш 1,45г сполуки, одержаної у попередній операції, і 20мл АсОEt нагрівають до 40°C, додають 0,9г ди-трет-бутилдикарбонату і суміш гріють під зворотним холодильником 30хвил. Після охолодження до ЗТ домішують воду і екстрагують АсОEt, органічну фазу сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарюють у вакуумі. Це дає 1,86г бажаного продукту.

С) Трет-бутил [4-[3-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидил]метилкарбамат.

Суміш 1,8г сполуки, одержаної у попередній операції, і 0,18г 10% паладію на карбоні у 20мл MeOH гідрогенують при ЗТ при атмосферному тиску протягом ночі. Каталізатор відфільтровують і фільтрат концентрують у вакуумі. Це дає 1,3г бажаного продукту у формі масла.

Приготування 1.6

4-[3-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидинкарбоксамід.

(IV): R<sub>1</sub> - 3-CF<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> - H; R<sub>3</sub> - -CONH<sub>2</sub>.

А) 1-бензил-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидинкарбоксамід.

Суміш 5г сполуки, одержаної в операції С Приготування 1.4, 30мл толуолу, 30мл 30%-го розчину Н<sub>2</sub>О<sub>2</sub>, 30мл 30%-го розчину NaOH і 0,5г аліквоти 336 (триоктилметилхлориду амонію) гріють при 100°C 48год., потім концентрують у вакуумі, залишок вносять у воду і екстрагують ДХМ, органічну фазу сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі Н з елюентом ДХМ/MeOH (100/3; об'єм/об'єм). Це дає 2,5г бажаного продукту.

В) 4-[3-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидинкарбоксамід.

Суміш 2,5г сполуки, одержаної у попередній операції, і 0,25г 10% паладію на карбоні у 30мл MeOH гідрогенують при ЗТ під атмосферним тиском протягом 48год. Каталізатор відфільтровують і фільтрат концентрують у вакуумі. Це дає 1,7г бажаного продукту.

Приготування 1.7

4-[2-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидинол.

(IV): R<sub>1</sub> - 2-CF<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> - H; R<sub>3</sub> - -OH.

А) 1-бензил-4-[2-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидинол.

Суміш 1,52г магнію 25мл ТГФ домішують краплями протягом 20хвил. до розчину 14,25г 1-бром-2-(трифлуорметил)бензолу у 15мл ТГФ і суміш гріють під зворотним холодильником 30хвил., після чого охолоджують у льодяній ванні, домішують повільно розчин 10г 1-бензил-4-піперидинолу у 30мл ТГФ і залишають перемішуватись при ЗТ на 3год. Реакційну суміш вливають у насичений водний розчин хлориду амонію і екстрагують АсОEt, об'єднані органічні фази промивають водою, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинники випарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі з елюентом ДХМ/АсОEt (70/30; об'єм/об'єм). Це дає 4,5г бажаного продукту.

В) 4-[2-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидинол.

Суміш 4,5г сполуки, одержаної у попередній операції, і 0,5г 10% паладію на карбоні у 100мл MeOH гідрогенують при 35°C під атмосферним тиском протягом ночі. Каталізатор відфільтровують і фільтрат концентрують у вакуумі. Це дає 2,7г бажаного продукту після рекристалізації з ізоетеру.

Приготування 1.8

4-[2-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидинкарбонітрил-гідрохлорид.

(IVa), HCl: R<sub>1</sub> - 2-CF<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> - H.

А) Трет-бутил-4-ціано-4-[2-(трифлуорметил)феніл]-1-піперидин-карбоксілат.

До суспензії 9г гідриду натрію (конц. 60% у маслі) у 125мл ДМСО і 125мл ТГФ домішують краплями при ЗТ розчин 20г 2-(трифлуорметил)фенілацетонітрилу у 50мл ДМСО і потім повільно розчин 25г сполуки, одержаної в операції А' Приготування 1.4, у 70мл ДМСО і суміш гріють при 60°C 24год. Реакційну суміш вливають у 2л води і екстрагують етером, органічну фазу промивають водою, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі з елюентом ДХМ і потім ДХМ/АсОEt (70/30; об'єм/об'єм). Це дає 16г бажаного продукту.

В) 4-[2-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидинкарбонітрилгідрохлорид.

Суміш 6г сполуки, одержаної у попередній операції, 150мл 2N гідрохлорного етеру і 20мл MeOH залишають перемішуватись при ЗТ на 2год., потім концентрують у вакуумі, залишок вносять в етер і осад ізолюють відсмоктуванням. Це дає 2,3г бажаного продукту.

Приготування 1.9

Метил 4-[3-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидинкарбоксилат-гідрохлорид.  
(IV), HCl: R<sub>1</sub> - 3-CF<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> - H; R<sub>3</sub> - -COOCH<sub>3</sub>.

А) 1-бензил-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидинкарбонова кислота.

Суміш 5г сполуки, одержаної в операції С Приготування 1.4 і 4,25г гранул КОН у 80мл етиленгліколю гріють під зворотним холодильником Згод., потім охолоджують до ЗТ і домішують 100мл води, підкислюють до pH=6,5 доданням 10%-го розчину HCl, осад ізолюють відсмоктуванням і сушать у вакуумі. Це дає 3,9г бажаного продукту, т. пл. =243°C.

В) Метил 1-бензил-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидинкарбоксилат-гідрохлорид.

Суміш 3г сполуки, одержаної у попередній операції, і 50мл тіонілхлориду у 100мл ДХМ гріють при 60°C Згод., потім концентрують у вакуумі, залишок вносять у 100мл MeOH і гріють при 60 °C протягом ночі. Концентрування у вакуумі дає 4г бажаного продукту, т. пл. =230°C.

С) Метил 4-[3-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидинкарбоксилат-гідрохлорид.

Суміш 4г сполуки, одержаної у попередній операції, і 0,4г 10% паладію на карбоні у 200мл MeOH гідрогенують при ЗТ під атмосферним тиском протягом ночі. Каталізатор відфільтровують і фільтрат концентрують у вакуумі. Це дає 2,5г бажаного продукту.

Приготування 1.10

[4-[3-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидил]метилацетат.

(IV): R<sub>1</sub> - 3-CF<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> - H; R<sub>3</sub> - -CH<sub>2</sub>-O-CO-CH<sub>3</sub>-

А) 1-(трет-бутил)-4-метил 4-[3-(трифлуорметил)феніл]-1,4-піперидиндикарбоксилат.

Суміш 7г сполуки, одержаної у Приготуванні 1.9, 5,33г ди-трет-бутилдикарбонату і 3,5мл триетиламін у 100мл ДХМ залишають перемішуватись при ЗТ на 2год., потім концентрують у вакуумі, залишок вносять у воду і екстрагують етером, органічну фазу промивають водою, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарюють у вакуумі. Це дає 9,3г бажаного продукту.

В) Трет-бутил 4-(гідроксиметил)-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-1-піперидин-карбоксилат.

Суміш 9,27г сполуки, одержаної у попередній операції, у 150мл етеру охолоджують до 0°C, додають 1г алюмогідриду літію і суміш залишають перемішуватись при 0°C на 4год. До реакційної суміші домішують насичений розчин NH<sub>4</sub>Cl, неорганічні солі відфільтровують, фільтрат екстрагують AcOEt, органічну фазу сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарюють у вакуумі. Це дає 5,5г бажаного продукту після рекристалізації з етеру.

С) Трет-бутил 4-[(ацетилокси)метил]-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-1-піперидин-карбоксилат.

Суміш 5,5г сполуки, одержаної у попередній операції, і 2мл триетиламіну у 50мл ДХМ охолоджують -70°C, додають 1,1мл ацетилхлориду і суміш залишають перемішуватись на ніч, протягом якої температура повертається до ЗТ. До реакційної суміші додають лід, потім екстрагують ДХМ, органічну фазу сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарюють у вакуумі. Це дає 6г бажаного продукту.

Д) [4-[3-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидил]метилацетат.

Суміш 6г сполуки, одержаної у попередній операції, і 30мл ТГФ у 50мл ДХМ залишають перемішуватись при ЗТ на 1год., потім концентрують у вакуумі, до залишку додають лід і потім 10%-й розчин NaHCO<sub>3</sub> і екстрагують ДХМ, органічну фазу сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарюють у вакуумі. Це дає 4,5г бажаного продукту.

Приготування 1.11

4-[4-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидинол.

(IV): R<sub>1</sub> - 4-CF<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> - H; R<sub>3</sub> - -OH.

А) 1-бензил-4-[4-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидинол.

Цю сполуку приготують за процедурою операції Приготування 1.7, з 1,55г магнію у 25мл ТГФ, розчину 14,25г 1-бром-4-(трифлуорметил)бензолу у 15мл ТГФ і розчину 10г 1-бензил-4-піперидинону у 30мл ТГФ. Це дає 7,3г бажаного продукту.

В) 4-[4-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидинол.

Суміш 4,8г сполуки, одержаної у попередній операції, і 2г 10% паладію на карбоні у 50мл MeOH гідрогенують при 30°C під атмосферним тиском 2год. Каталізатор відфільтровують і фільтрат концентрують у вакуумі. Це дає 2,4г бажаного продукту після рекристалізації з ізоетеру.

Приготування 1.12

4-(4-хлорфеніл)-4-піперидинкарбонітрилгідрохлорид.

(IVa), HCl: R<sub>1</sub> - 4-Cl; R<sub>2</sub> - H.

А) Трет-бутил 4-(4-хлорфеніл)-4-ціано-1-піперидинкарбоксилат.

До суспензії 4,4г гідриду натрію (конц. 60% у маслі) у 300мл ТГФ швидко домішують при ЗТ 7,51г 4-хлорфенілацетонітрилу і потім 12г трет-бутил біс(2-хлоретил)карбамату, гріють при 40°C 28год. і потім залишають перемішуватись при ЗТ на ніч. Додають насичений розчин хлориду амонію, реакційну суміш концентрують у вакуумі для видалення ТГФ, після чого водну фазу екстрагують етером, органічну фазу промивають буферним розчином з pH 2 і насиченим розчином NaCl, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарюють у вакуумі. Це дає 12г бажаного продукту, який використовують безпосередньо.

В) 4-(4-хлорфеніл)-4-піперидинкарбонітрил-гідрохлорид.

Суміш 18г сполуки, одержаної у попередній операції, у 100мл MeOH і 20мл концентрованого розчину HCl

гріють при 40-50°C 3 год. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, залишок вносять двічі у MeOH і кожного разу розчинник випарюють у вакуумі. Це дає 5,85г бажаного продукту після рекристалізації з ацетону.

Приготування 1.13

4-(3-метилфеніл)-4-піперидинол.

(IV): R<sub>1</sub> - 3-CH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> - H; R<sub>3</sub> = -OH.

А) 1-бензил-4-(3-метилфеніл)-4-піперидинол.

Цю сполуку приготують за процедурою операції Приготування 1.7, з 1,55г магнію у 25мл ТГФ, розчину 11г 3-бромтолуолу у 15мл ТГФ і розчину 10г 1-бензил-4-піперидону у 30мл ТГФ. Одержаний продукт хроматографують на силікагелі з елюентом ДХМ/MeOH (97/3; об'єм/об'єм). Це дає 14,5г бажаного продукту.

В) 4-(3-метилфеніл)-4-піперидинол.

Суміш 14,5г сполуки, одержаної у попередній операції, і 2г 10% паладію на карбоні у 500мл MeOH гідрогенують при 25°C під атмосферним тиском протягом 48год. Каталізатор відфільтровують і фільтрат концентрують у вакуумі. Це дає 8,9г бажаного продукту.

Приготування 1.14

4-(3-метоксифеніл)-4-піперидинол.

(IV): R<sub>1</sub> - 3-OCH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> - H; R<sub>3</sub> - -OH.

А) 1-бензил-4-(3-метоксифеніл)-4-піперидинол.

Цю сполуку приготують за процедурою операції приготування 1.7 з 1,55г магнію у 25мл ТГФ, розчину 12г 3-броманізолу у 15мл ТГФ і розчину 10г 1-бензил-4-піперидону у 30мл ТГФ. Одержаний продукт хроматографують на силікагелі з елюентом ДХМ/MeOH (від 97/3 до 95/5; об'єм/об'єм). Це дає 13,7г бажаного продукту.

В) 4-(3-метоксифеніл)-4-піперидинол.

Суміш 13,7г сполуки, одержаної у попередній операції, і 2г 10% паладію на карбоні у 500мл EtOH гідрогенують при 25°C під атмосферним тиском протягом 48год. Каталізатор відфільтровують і фільтрат концентрують у вакуумі. Це дає 10,8г бажаного продукту.

Приготування 1.15

N-[4-[4-хлор-3-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидил]ацетамід-гідрохлорид.

(IV), HCl: R<sub>1</sub> - 3-CF<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> - 4-Cl; R<sub>3</sub> - -NHCOCH<sub>3</sub>.

А) 1-бензил-4-[4-хлор-3-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидинол.

Суміш 15г 4-[4-хлор-3-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидинолу, 8,3г K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і 7,18мл бензилброміду у 80мл ДМФ залишають перемішуватись при 3Т на 2 дні. Реакційну суміш вливають у воду і екстрагують AcOEt, нерозчинний продукт відфільтровують, органічну фазу промивають водою і насиченим розчином NaCl, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі з елюентом ДХМ/MeOH (95/5; об'єм/об'єм). Це дає 14,6г бажаного продукту.

В) N-[1-бензил-4-[4-хлор-3-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидил]ацетамід.

У льодяній ванні охолоджують 30мл концентрованого H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, краплями додають розчин 7,98г сполуки, одержаної у попередній операції, у 60мл ацетонітрилу при температурі нижче 15°C і суміш залишають перемішуватись при 15°C на 2 дні. Реакційну суміш вливають у лід, підлужують доданням гранул NaOH і екстрагують AcOEt, органічну фазу сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарюють у вакуумі, одержуючи нечисту тверду речовину (7,86г). Залишок хроматографують на силікагелі з елюентом ДХМ/MeOH (від 97/3 до 95/5; об'єм/об'єм). Це дає 4,26г бажаного продукту після рекристалізації з суміші ДХМ/ізоетер; т. пл. =198-199°C.

С) N-[4-[4-хлор-3-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидил]ацетамід-гідрохлорид.

Суміш 3,1г сполуки, одержаної у попередній операції, і 1,05г K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> у 25мл ДХМ залишають перемішуватись при 3Т на 15хвил., потім охолоджують льодяною ванною, додають краплями розчин 1,2мл 1-хлоретилхлорформату у 5мл ДХМ і залишають перемішуватись при 4°C на 2год. Нерозчинний продукт відфільтровують, фільтрат концентрують у вакуумі, залишок вносять у MeOH і розчинник випарюють у вакуумі. Залишок вносять у 80мл MeOH і гріють під зворотним холодильником 15хвил. і розчинник випарюють у вакуумі. Це дає 2,7г бажаного продукту.

Д) Трет-бутил 4-(ацетиламіно)-4-[4-хлор-3-(трифлуорметил)феніл]-1-піперидин-карбоксилат.

Суміш 2,7г сполуки, одержаної у попередній операції, 1,9мл ДІПЕА і 1,64г ди-трет-бутилдикарбонату у 20мл ДХМ залишають перемішуватись при 3Т на 2год. Суміш концентрують у вакуумі і залишок хроматографують на силікагелі з елюентом ДХМ/MeOH (98/2; об'єм/об'єм). Це дає 1,4г бажаного продукту.

Е) N-[4-[4-хлор-3-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидил]ацетамід-гідрохлорид.

До суспензії 1,4г сполуки, одержаної у попередній операції, 20мл діоксану домішують 4мл 2N розчину гідрохлорного етеру і залишають перемішуватись при 3Т на 2год. Реакційну суміш концентрують у вакуумі і одержують бажаний продукт, який використовують безпосередньо.

Приготування 1.16

4-[3-(трифлуорметокси)феніл]-4-піперидинол гідрохлорид.

(IV), HCl: R<sub>1</sub> - 3-OCF<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> - H; R<sub>3</sub> - -OH.

А) 1-бензил-4-[3-(трифлуорметокси)феніл]-4-піперидинол-гідрохлорид.

Цю сполуку приготують за процедурою операції приготування 1.7, з 2г магнію у 25мл ТГФ, розчину 20г 1-бром-3-(трифлуорметокси)бензолу у 15мл ТГФ і розчину 13г 1-бензил-4-піперидону у 30мл ТГФ. Гідрохлорид одержаного продукту утворюється у 2N розчині гідрохлорного етеру. Це дає 24,4г бажаного продукту.

В) 4-[3-(трифлуорметокси)феніл]-4-піперидинол-гідрохлорид.

Суміш 24г сполуки, одержаної у попередній операції, 16г формату амонію і 2г 10% паладію на карбоні у 500мл MeOH залишають перемішуватись при 3Т на 4год. Каталізатор відфільтровують і фільтрат концентрують у вакуумі. Залишок вносять у насичений розчин  $K_2CO_3$  і екстрагують етером, органічну фазу промивають насиченим розчином NaCl, сушать над  $Na_2SO_4$  і розчинник випарюють у вакуумі. Залишок вносять у 2N розчин гідрохлорного етеру і осад ізолюють відсмоктуванням. Це дає 6,2г бажаного продукту, т. пл. =145-146°C.

Приготування 1.17

Трет-бутилметил [[4-[3-(трифлуорметил)феніл]піперидин-4-іл]метил]карбамат.

(IV):  $R_1$  - 3-CF<sub>3</sub>;  $R_2$  - H;  $R_3$  - -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)-COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>

A) N,N-біс(2-хлоретил)бензиламін.

До охолодженої у льодяній ванні суміші 150г N,N-біс(2-хлоретил)амінгідрохлориду і 100мл бензилброміду у 1000мл ДМФ додають краплями 120мл триетиламіну і суміш залишають перемішуватись при 3Т на ніч. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, залишок вносять у воду і екстрагують тричі етером, органічну фазу сушать над  $Na_2SO_4$  і розчинник випарюють у вакуумі. Це дає 113г бажаного продукту.

B) 1-бензил-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидинкарбонітрил-гідрохлорид.

До суспензії 23,24г гідриду натрію (конц. 60% у маслі) у 100мл ДМСО і 100мл ТГФ домішують краплями в інертній атмосфері при 3Т розчин 50г 3-(трифлуорметил)фенілацетонітрилу у 150мл ДМСО і суміш залишають перемішуватись на 15хвил. Додають розчин 62,43г сполуки, одержаної у попередній операції, у 150мл ДМСО і суміш залишають перемішуватись при 3Т на ніч. Додають суміш лід/вода, систему екстрагують етером, органічну фазу сушать над  $Na_2SO_4$  і розчинник випарюють у вакуумі. Залишок вносять у 1000мл гарячого ЕЮН, залишають перемішуватись при 3Т на 48год. і кристалічний продукт ізолюють відсмоктуванням. Це дає 50г бажаного продукту.

C) [1-бензил-4-[3-(трифлуорметил)феніл] 4-піперидил]метиламін.

30г сполуки, одержаної у попередній операції, розчиняють у 10%-му розчині NaOH і екстрагують етером, органічну фазу сушать над  $Na_2SO_4$  і розчинник випарюють у вакуумі. Продукт у формі вільної основи вносять у 500мл MeOH і 30мл 20%-го водного розчину амонію, додають 3г нікелю Raney® і систему гідрогенують при 3Т під атмосферним тиском протягом ночі. Каталізатор відфільтровують і фільтрат концентрують у вакуумі. Залишок вносять у воду і екстрагують AcOEt, органічну фазу сушать над  $Na_2SO_4$  і розчинник випарюють у вакуумі. Це дає 27г бажаного продукту.

D) [[1-бензил-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидил]метил]формамід

Суміш 27г сполуки, одержаної у попередній операції, і 300мл етилформату залишають перемішуватись при 3Т на ніч, потім гріють при 60°C 6год. і залишають перемішуватись при 3Т на 48год., потім концентрують у вакуумі, залишок вносять у 10%-й розчин HCl розчин, кислотну водну фазу промивають етером, додають лід, суміш підлучують доданням 10%-го розчину NaOH і екстрагують етером, органічну фазу сушать над  $Na_2SO_4$  і розчинник випарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі H, з елюентом ДХМ і потім ДХМ/MeOH (100/4; об'єм/об'єм). Це дає 20г бажаного продукту.

E) [[1-бензил-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидил]метил]метиламін.

До суспензії 4г алюмогідриду літію у 400мл етеру домішують при 3Т 20г сполуки, одержаної у попередній операції, і потім залишають перемішуватись при 3Т на 16год. Потім додають послідовно, 3мл води, 3мл 30%-го NaOH і 1мл води і суміш залишають перемішуватись. Неорганічні солі відфільтровують на Celite, фільтрат декантують, органічну фазу сушать над  $Na_2SO_4$  і розчинник випарюють у вакуумі. Це дає 18г бажаного продукту.

F) Трет-бутил [[1-бензил-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидил]метил]-метилкарбамат.

Суміш 18г сполуки, одержаної у попередній операції, і 9,6г ди-трет-бутилдикарбонату у 300мл ДХМ залишають перемішуватись при 3Т на 1год.

До реакційної суміші додають воду, потім екстрагують ДХМ, органічну фазу сушать над  $Na_2SO_4$  і розчинник випарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі H, з елюентом ДХМ/MeOH (100/2; об'єм/об'єм). Це дає 21г бажаного продукту.

G) Трет-бутилметил [4-[3-(трифлуорметил)феніл]піперидин-4-іл]метил]-карбамат.

Суміш 21г сполуки, одержаної у попередній операції, і 2г 10% паладію на карбоні у 300мл MeOH гідрогенують при 3Т під атмосферним тиском протягом 12год. Каталізатор відфільтровують і фільтрат концентрують у вакуумі. Це дає 16г бажаного продукту.

Приготування 1.18

4-(3-хлорфеніл)-4-піперидинкарбонітрил-гідрохлорид.

(IVa), HCl:  $R_1$  - 3-Cl;  $R_2$  - H.

A) Трет-бутил-4-(3-хлорфеніл)-4-ціанопіперидин-1-карбоксилат.

До суспензії 15,8г гідриду натрію (конц. 60% у маслі) у 400мл ДМСО домішують краплями при 3Т в інертній атмосфері розчин 30г 3-хлорфенілацетонітрилу 200мл ТГФ, потім розчин 45,5г трет-бутил біс(2-хлоретил)карбамату у 200мл ДМСО і гріють при 60°C протягом ночі. Реакційну суміш вливають у суміш лід/вода і екстрагують етером, органічну фазу промивають водою, сушать над  $Na_2SO_4$  і розчинник випарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі з елюентом ДХМ. Це дає 33г бажаного продукту.

B) 4-(3-хлорфеніл)-4-піперидинкарбонітрил-гідрохлорид.

Суміш 6,7г сполуки, одержаної у попередній операції, 100мл 2N розчину гідрохлорного етеру і 20мл MeOH залишають перемішуватись при 3Т протягом 3год., потім концентрують у вакуумі, залишок вносять в етер і осад ізолюють відсмоктуванням. Це дає 4,65г бажаного продукту, т. пл. =198°C.

Приготування 1.19

4-(3-метоксифеніл)-4-піперидинкарбонітрил гідрохлорид.

(IVa), HCl: R<sub>1</sub> - 3-OCH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> - H.

А) Трет-бутил 4-(3-метоксифеніл)-4-ціанопіперидин-1-карбоксилат.

Цю сполуку приготують за процедурою операції Приготування 1.8, з 16,3г гідриду натрію (конц. 60% у маслі) у 400мл ДМСО, 30г 3-метоксифенілацетонітрилу у 150мл ТГФ і 47г трет-бутил біс(2-хлоретил)-карбамату у 100мл ДМСО. Це дає 54г бажаного продукту.

В) 4-(3-метоксифеніл)-4-піперидинкарбонітрил гідрохлорид.

Суміш 48г сполуки, одержаної у попередній операції, 300мл 2N розчину гідрохлорного етеру і 50мл MeOH залишають перемішуватись при 3Т на 2год. Осад ізолюють відсмоктуванням і одержують 30,5г бажаного продукту, т. пл. =172°C.

Приготування 1.20

4-(ацетидин-1-ілкарбоніл)-4-[3-(трифлуорметил)феніл]піперидин



А) 4-(хлорформіл)-4-[3-(трифлуорметил)феніл]піперидин-гідрохлорид.

Суміш 1г сполуки, одержаної в операціях Приготувань 1.9 і 10мл тіонілхлориду у 10мл ДХМ гріють при 60°C протягом 2год., потім концентрують у вакуумі і одержують 1,05г бажаного продукту, який використовують безпосередньо.

В) 4-(ацетидин-1-іл карбоніл)-1-бензил-4-[3-(трифлуорметил)феніл]піперидин.

Суміш 1,05г сполуки, одержаної у попередній операції, 0,283г ацетидину і 1,15мл триетиламіну у 10мл ДХМ залишають перемішуватись при 3Т на ніч. Додають насичений розчин K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і реакційну суміш екстрагують ДХМ, екстракт сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі з елюентом ДХМ/MeOH (97/3; об'єм/об'єм). Це дає 0,43г бажаного продукту.

С) 4-(ацетидин-1-ілкарбоніл)-4-[3-(трифлуорметил)феніл]піперидин.

Суміш 0,43г сполуки, одержаної у попередній операції, 1г 10% паладію на карбоні і 20мл MeOH гідрогенують при 25°C під атмосферним тиском протягом ночі. Каталізатор відфільтровують і фільтрат концентрують у вакуумі. Це дає 0,33г бажаного продукту, який використовують безпосередньо.

2. Приготування сполук формули (II)

Приготування 2.1

2-хлор-1-[4-[3-(трифлуорметил)феніл]-1-піперидил]-1-етанол.

(IIa): R<sub>1</sub> - 3-CF<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> - H; R<sub>3</sub> - H; Hal - Cl.

До охолодженої у льодяній ванні суміші 2,5г 4-[3-(трифлуорметил)-феніл]піперидину і 4мл триетиламіну у 30мл ДХМ, краплями додають 0,85мл 2-хлорацетилхлориду і залишають перемішуватись на 3год., протягом яких температура досягає 3Т. Суміш концентрують у вакуумі, залишок вносять у водний 1N розчин HCl і екстрагують AcOEt, органічну фазу промивають насиченим розчином NaCl, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарюють у вакуумі. Це дає 3,1г бажаного продукту, який використовують безпосередньо.

Приготування 2.2

2-хлор-1-[4-гідрокси-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-1-піперидил]-1-етанол.

(IIa): R<sub>1</sub> - 3-CF<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> - H; R<sub>3</sub> - -OH; Hal - Cl.

До суміші 5г сполуки, одержаної у Приготуванні 1.1 і 10мл ДІПЕА у 40мл ДХМ домішують краплями при 3Т 1,63мл 2-хлорацетилхлориду і залишають перемішуватись на 30хвил. Реакційну суміш промивають водою, органічну фазу сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі з елюентом ДХМ/MeOH (97/3; об'єм/об'єм). Це дає 5,5г бажаного продукту, який використовують безпосередньо.

Приготування 2.3

1-[4-гідрокси-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-1-піперидил]-2-пропен-1-он.

(IIb): R<sub>1</sub> - 3-CF<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> - H; R<sub>3</sub> - -OH.

До охолодженої у льодяній ванні суміші 5г сполуки, одержаної у Приготуванні 1.1 і 8мл триетиламіну у 50мл ДХМ краплями додають 2,07мл 3-бромпропіонілхлорид і залишають перемішуватись на 2год., протягом яких температура досягає 3Т. Реакційну суміш промивають насиченим розчином K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і водою, органічну фазу сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі з елюентом ДХМ/MeOH (98,5/1,5 to 97/3; об'єм/об'єм). Це дає 4,6г бажаного продукту, який використовують безпосередньо.

Приготування 2.4

2-хлор-1-[4-метокси-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-1-піперидил]-1-етанол.

(IIa): R<sub>1</sub> - 3-CF<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> - H; R<sub>3</sub> - -OCH<sub>3</sub>; Hal - Cl.

До суміші 1г сполуки, одержаної у приготуванні 1.2, і 1,4мл триетиламіну у 20мл ДХМ домішують краплями при 3Т 0,3мл 2-хлорацетилхлориду і залишають перемішуватись при 3Т 3год., потім концентрують у вакуумі, залишок вносять у водний 1N розчин HCl і екстрагують AcOEt, органічну фазу промивають розчином NaCl, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарюють у вакуумі. Це дає 1,2г бажаного продукту, який використовують безпосередньо.

Приготування 2.5

2-хлор-1-[4-(диметиламіно)-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-1-піперидил]-1-етанол.

(IIa): R<sub>1</sub> - 3-CF<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> - H; R<sub>3</sub> - -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; Hal - Cl.

До охолодженої у льодяній бані суміші 1г сполуки, одержаної у Приготуванні 1.3, і 1мл триетиламіну у 20мл ДХМ краплями додають 0,35мл 2-хлорацетилхлориду і залишають перемішуватись до досягнення 3Т, після чого концентрують у вакуумі, залишок екстрагують AcOEt, органічну фазу промивають насиченим розчином K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і суміш випарюють у вакуумі. Це дає 1,4г бажаного продукту, який використовують

безпосередньо.

Приготування 2.6

1-(2-хлорацетил)-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидинкарбонітрил.

(Ile): R<sub>1</sub> - 3-CF<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> - H; Hal - Cl.

До суміші 4,8г сполуки, одержаної у Приготуванні 1.4 (вільна основа), і 2,7мл триетиламіну у 50мл ДХМ домішують краплями при ЗТ 1,5мл 2-хлорацетилхлориду і залишають перемішуватись при ЗТ протягом 1год. Додають 10%-й розчин HCl і реакційну суміш декантують, органічну фазу промивають 10%-м розчином NaOH, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарюють у вакуумі. Це дає 3,42г бажаного продукту після рекристалізації з етеру; т. пл. =120°C.

Приготування 2.7

Трет-бутил [1-(2-хлорацетил)-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидил]метил-карбамат.

(IIa): R<sub>1</sub> - 3-CF<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> - H; R<sub>3</sub> - -CH<sub>2</sub>NHCOOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>; Hal - Cl.

До охолодженої у льодяній ванні суміші 4,95г сполуки, одержаної у Приготуванні 1.5, і 6,8мл триетиламіну у 50мл ДХМ домішують краплями 1,65мл 2-хлорацетилхлориду і залишають перемішуватись до досягнення ЗТ, потім концентрують у вакуумі, залишок вносять у насичений розчин K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і екстрагують AcOEt, органічну фазу промивають насиченим розчином K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, буферним розчином pH=2 і насиченим розчином NaCl, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і суміш випарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі з елюентом ДХМ/AcOEt (80/20; об'єм/об'єм). Це дає 1,8г бажаного продукту, який використовують безпосередньо.

Приготування 2.8

1-(2-хлорацетил)-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидинкарбоксамід.

(IIa): R<sub>1</sub> - 3-CF<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> - H; R<sub>3</sub> - -CONH<sub>2</sub>; Hal - Cl.

До суміші 0,7г сполуки, одержаної у Приготуванні 1.5, і 0,37мл триетиламіну у 10мл ДХМ і 10мл діоксану при ЗТ домішують краплями 0,21мл 2-хлорацетилхлориду і залишають перемішуватись при ЗТ на 2год., потім концентрують у вакуумі, залишок вносять у воду, осад ізолюють відсмоктуванням і сушать. Це дає 0,82г бажаного продукту, т. пл. =195-198°C.

Приготування 2.9

2-хлор-1-[4-гідрокси-4-[2-(трифлуорметил)феніл]-1-піперидил]-1-етанол.

(IIa): R<sub>1</sub> - 2-CF<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> - H; R<sub>3</sub> - -OH; Hal - Cl.

До охолодженої у льодяній ванні суміші 1,8г сполуки, одержаної у Приготуванні 1.7, і 1мл триетиламіну у 20мл ДХМ краплями домішують 0,65мл 2-хлорацетилхлориду і залишають перемішуватись на 1год., протягом якої температура досягає ЗТ. Додають воду і реакційну суміш концентрують у вакуумі для видалення ДХМ і екстрагують AcOEt, органічну фазу промивають водою і насиченим розчином NaCl, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарюють у вакуумі. Це дає 1,8г бажаного продукту, який використовують безпосередньо.

Приготування 2.10

1-(2-хлорацетил)-4-[2-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидинкарбонітрил.

(Ile): R<sub>1</sub> - 2-CF<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> - H; Hal - Cl.

До суміші 2,1г сполуки, одержаної у Приготуванні 1.8, і 2мл триетиламіну у 20мл ДХМ домішують при ЗТ 0,6мл 2-хлорацетилхлориду і залишають перемішуватись на 30хвил., потім концентрують у вакуумі, залишок вносять у 10%-й розчин HCl розчин і екстрагують AcOEt, органічну фазу промивають водою, насиченим розчином K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і насиченим розчином NaCl, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарюють у вакуумі. Це дає 2,3 г бажаного продукту.

Приготування 2.11

[1-(2-хлорацетил)-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидил]метилацетат.

(IIa): R<sub>1</sub> - 3-CF<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> - H; R<sub>3</sub> - -CH<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub>; Hal - Cl.

Суміш 1г сполуки, одержаної у Приготуванні 1.10, і 0,46мл триетиламіну у 20мл ДХМ охолоджують до 0°C, додають 0,27мл 2-хлорацетилхлориду і суміш залишають перемішуватись при 0°C на 30хвил. Додають воду і реакційну суміш екстрагують ДХМ, органічну фазу сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарюють у вакуумі. Це дає 0,9г бажаного продукту.

Приготування 2.12

2-хлор-1-[4-гідрокси-4-[4-(трифлуорметил)феніл]-1-піперидил]-1-етанол.

(IIa): R<sub>1</sub> - 4-CF<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> - H; R<sub>3</sub> - -OH; Hal - Cl.

До охолодженої у льодяній ванні суміші 1,2г сполуки, одержаної у Приготуванні 1.11, і 1,2мл триетиламін у 20мл ДХМ краплями домішують 0,38мл 2-хлорацетилхлорид і залишають перемішуватись на 1год., протягом якої температура повертається до ЗТ. Додають воду і реакційну суміш екстрагують ДХМ, органічну фазу сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарюють у вакуумі. Це дає 1,36г бажаного продукту, який використовують безпосередньо.

Приготування 2.13

2-хлор-1-[4-(4-хлорфеніл)-4-гідрокси-1-піперидил]-1-етанол.

(IIa): R<sub>1</sub> - 4-Cl; R<sub>2</sub> - H; R<sub>3</sub> - -OH; Hal - Cl.

Цю сполуку приготують, як це описано у Приготуванні 2.12, з 4-(4-хлорфеніл)-4-піперидинолу (комерційного) і 2-хлорацетилхлориду.

Приготування 2.14

1-(2-хлорацетил)-4-(4-хлорфеніл)-4-піперидинкарбонітрил.

(Ile): R<sub>1</sub> - 4-Cl; R<sub>2</sub> - H; Hal - Cl.

Цю сполуку приготують, як це описано у Приготуванні 2.1, з сполуки, одержаної у Приготуванні 1.12, і

2-хлорацетилхлориду.

Приготування 2.15

2-хлор-1-[4-гідрокси-4-(3-метилфеніл)-1-піперидил]-1-етанон.

(IIa): R<sub>1</sub> - 3-CH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> - H; R<sub>3</sub> - -OH; Hal - Cl.

Цю сполуку приготують, як це описано у Приготуванні 2.1, з сполуки, одержаної у Приготуванні 1.13, і

2-хлорацетилхлориду.

Приготування 2.16

2-хлор-1-[4-гідрокси-4-(3-метоксифеніл)-1-піперидил]-1-етанон.

(IIa): R<sub>1</sub> - 3-OCH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> - H; R<sub>3</sub> - -OH; Hal - Cl.

Цю сполуку приготують, як це описано у Приготуванні 2.1, з сполуки, одержаної у Приготуванні 1.14, і

2-хлорацетилхлориду.

Приготування 2.17

2-хлор-1-[4-[4-хлор-3-(трифлуорметил)феніл]-4-гідрокси-1-піперидил]-1-етанон.

(IIa): R<sub>1</sub> - 3-CF<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> - 4-Cl; R<sub>3</sub> - -OH; Hal - Cl.

Цю сполуку приготують, як це описано у Приготуванні 2.1, з

4-[4-хлор-3-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидинолу і 2-хлорацетилхлориду.

Приготування 2.18

N-(2-хлорацетил)-4-[4-хлор-3-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидил-ацетамід.

(IIa): R<sub>1</sub> - 3-CF<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> - 4-Cl; R<sub>3</sub> - -NHCOCH<sub>3</sub>; Hal - Cl.

Цю сполуку приготують, як це описано у Приготуванні 2.2, з сполуки, одержаної у приготування 1.15, і

2-хлорацетилхлориду.

Приготування 2.19

2-хлор-1-[4-гідрокси-4-[3-(трифлуорметокси)феніл]-1-піперидил]-1-етанон.

(IIa): R<sub>1</sub> - 3-OCF<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> - H; R<sub>3</sub> - -OH; Hal - Cl.

Цю сполуку приготують, як це описано у Приготуванні 2.1, з сполуки, одержаної у приготування 1.16, і

2-хлорацетилхлориду.

Приготування 2.20

Трет-бутил [[1-(2-хлорацетил)-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидил]метил]-метилкарбамат.

(IIa): R<sub>1</sub> - 3-CF<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> - H; R<sub>3</sub> - -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)COOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>; Hal - Cl.

Розчин 14г сполуки, одержаної у Приготуванні 1.17, і 5,5мл триетиламіну у 300мл ДХМ охолоджують до -40°C, повільно додають 3,1мл 2-хлорацетилхлориду і суміш залишають перемішуватись до досягнення 3Т, потім концентрують у вакуумі, залишок вносять у воду і екстрагують AcOEt, органічну фазу промивають буфером pH=2 і водою, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарюють у вакуумі. Це дає 15,33г бажаного продукту.

Приготування 2.21

1-(2-хлорацетил)-4-(3-хлорфеніл)-4-піперидинкарбонітрил.

(IIe): R<sub>1</sub> - 3-Cl; H<sub>2</sub> - H; Hal - Cl.

Цю сполуку приготують, як це описано у Приготуванні 2.1, з сполуки, одержаної у Приготуванні 1.18, і

2-хлорацетилхлориду.

Приготування 2.22

1-(2-хлорацетил)-4-(3-метоксифеніл)-4-піперидинкарбонітрил.

(IIe): R<sub>1</sub> - 3-OCH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> - H; Hal - Cl.

Цю сполуку приготують, як це описано у Приготуванні 2.1, з сполуки, одержаної у Приготуванні 1.19 і

2-хлорацетилхлориду.

Приготування 2.23

4-(ацетидин-1-ілкарбоніл)-1-(2-хлорацетил)-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-піперидин.

(IIa) R<sub>1</sub> - 3-CF<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> - H; R<sub>3</sub> - -CONH<sub>2</sub>; Hal - Cl

Цю сполуку приготують, як це описано у Приготуванні 2.1, з сполуки, одержаної у Приготуванні 1.20, і

2-хлорацетилхлориду.

3. Приготуванняє сполук формули (III).

Приготування 3.1

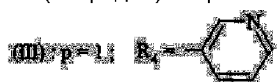
1-(2-піразиніл)піперазин.



Суміш 3г піперазину, 1,04мл 2-хлорпіразин і 1,85г K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> у 100мл EtOH гріють під зворотним холодильником 48год. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, залишок вносять у воду, систему підлужують до pH=10 доданням 10%-го NaOH і екстрагують хлороформом, органічну фазу промивають водою, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарюють у вакуумі. Це дає 1,8г бажаного продукту після рекристалізації з гексану.

Приготування 3.2

1-(3-піридил)піперазин.



Цю сполуку приготують, як це описано у Tetrahedron Letters, 1998,39, 617-620.

Приготування 3.3

3-(1-піперазиніл)піридазин-тригідрохлорид.



А) Трет-бутил 4-(6-хлор-3-піридазиніл)-1-піперазин-карбоксилат.

Суміш 13,52г трет-бутил 1-піперазинкарбоксилату, 10,81г 3,6-дихлорпіридазину і 20мл триетиламіну у 100мл н-бутанолу гріють під зворотним холодильником 5год., потім концентрують у вакуумі і залишок хроматографують на силікагелі з елюентом ДХМ/АсОEt (90/10; об'єм/об'єм). Це дає 14г бажаного продукту, який використовують безпосередньо.

В) трет-бутил 4-(3-піридазиніл)-1-піперазинкарбоксилат.

Суміш 10,5г сполуки, одержаної у попередній операції, і 2,5г 10% паладію на карбоні у 30мл ДМФ і 250мл EtOH гідрогенують при 3Т під атмосферним тиском протягом ночі. Каталізатор відфільтровують і фільтрат концентрують у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі з елюентом ДХМ/MeOH (від 97/3 до 90/10; об'єм/об'єм). Це дає 9,1г бажаного продукту, який використовують безпосередньо.

С) 3-(1-піперазиніл)піридазинтригідрохлорид.

Суміш 3,8г сполуки, одержаної у попередній операції, 50мл 2N розчину HCl в етері і 20мл MeOH залишають перемішуватись при 3Т на ніч, потім концентрують у вакуумі, залишок вносять в етер і осад ізолюють відсмоктуванням. Це дає 3г бажаного продукту, який використовують безпосередньо.

Приготування 3.4

3-хлор-6-(1-піперазиніл)піридазинтригідрохлорид.



Суміш 2,96г сполуки, одержаної у Приготуванні 3.3, і 30мл 6N розчину HCl у MeOH залишають перемішуватись при 3Т протягом ночі. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, залишок декілька разів вносять у ДХМ, кожного разу випарюючи розчинник у вакуумі. Це дає 2,6г бажаного продукту, який використовують безпосередньо.

Приготування 3.5

4-(1-піперазиніл)піримідиндигідрохлорид.



А) Трет-бутил 4-(2-хлор-4-піримідиніл)-1-піперазин-карбоксилат.

Суміш 9,55г трет-бутил 1-піперазинкарбоксилату, 7,64г 2,4-дихлорпіримідину і 8,6г NaHCO<sub>3</sub> у 50мл EtOH гріють під зворотним холодильником 1год., потім концентрують у вакуумі, залишок вносять у воду і екстрагують ДХМ, органічну фазу сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі з елюентом ДХМ/АсОEt (від 90/10 до 60/40; об'єм/об'єм). Дві сполуки розділяють:

- менш полярна сполука - трет-бутил 4-(4-хлор-2-піримідиніл)-1-піперазинкарбоксилат, одержано 1,75;
- більш полярна сполука - сполука операції А), одержано 12,9, яку використовують безпосередньо.

В) Трет-бутил 4-(4-піримідиніл)-1-піперазин-карбоксилат-гідрохлорид.

Суміш 12,9г сполуки, одержаної у попередній операції і 3,2г 10% паладію на карбоні у 300мл MeOH і 100мл ДМФ гідрогенують при 3Т під атмосферним тиском 2год. Каталізатор відфільтровують і фільтрат концентрують у вакуумі. Це дає 13г бажаного продукту, який використовують безпосередньо.

С) 4-(1-піперазиніл)піримідин-дигідрохлорид.

Суміш 4г сполуки, одержаної у попередній операції, 50мл 2N розчину HCl в етері і 30мл MeOH залишають перемішуватись при 3Т на 2год. Осад ізолюють відсмоктуванням і промивають етером. Це дає 3г бажаного продукту, який використовують безпосередньо.

Приготування 3.6

5-(1-піперазиніл)піримідин-дигідрохлорид.



А) трет-бутил 4-(5-піримідиніл)-1-піперазинкарбоксилат.

Аргон бульбашками протягом 15хвил. пропускають через суміш 9,3г трет-бутил 1-піперазинкарбоксилату, 7,95г 5-бромпіримідину і 6,5г трет-бутоксиду натрію у 250мл толуолу, потім гріють під зворотним холодильником, додають 0,277 ацетату паладію і 1,7мл три-трет-бутилфосфіну витримують під зворотним холодильником ще 24год. Додають 0,277г ацетату паладію і суміш гріють під зворотним холодильником 8год. Реакційну суміш охолоджують до 3Т, додають воду, суміш екстрагують АсОEt, органічну фазу фільтрують і сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі з елюентом ДХМ, потім ДХМ/АсОEt (50/50; об'єм/об'єм) і на решті ДХМ/MeOH (95/5; об'єм/об'єм). Це дає 3,95г бажаного продукту після рекристалізації з суміші ДХМ/гексан/ізоетер.

В) 5-(1-піперазиніл)піримідин-гідрохлорид.

До суміші 3,5г сполуки, одержаної у попередній операції, у 20мл діоксану домішують при 3Т 50мл 2N розчину HCl в етері, залишають перемішуватись при 3Т на 1год. і концентрують у вакуумі. Це дає жовту тверду речовину, яку використовують безпосередньо.

Приготування 3.7



4-(1-піперазиніл)піридазин.

А) 5-(4-бензил-1-піперазиніл)-4-хлор-3(2Н)-піридазинон.

Суміш 7г 1-бензилпіперазину, 6,55г 4,5-дихлор-3(2Н)-піридазину і 11г  $K_2CO_3$  у 150мл ДМФ гріють при 110°C 4год. і потім концентрують у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі з елюентом ДХМ/МеОН (95/5; об'єм/об'єм). Продукт вносять в ізотер і перетирають і осад ізольовують відсмоктуванням. Це дає 7г бажаного продукту, який рекристалізують з ізоетеру; т. пл. =173-175°C.

В) 5-(4-бензил-1-піперазиніл)-3,4-дихлорпіридазин.

Суміш 1,7г сполуки, одержаної у попередній операції, і 20мл фосфорного оксихлориду гріють при 85°C 4год. Після охолодження до 3Т реакційну суміш вливають у лід, водну фазу підлучують доданням концентрованого розчину NaOH і екстрагують ДХМ, органічну фазу сушать над  $Na_2SO_4$  і розчинник випарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі з елюентом ДХМ/МеОН (від 97/3 до 90/10; об'єм/об'єм). Це дає 1,5г бажаного продукту, який використовують безпосередньо.

С) 4-(1-піперазиніл)піридазин.

Суміш 1,3г сполуки, одержаної у попередній операції, і 0,13г 10% паладію на карбоні у 20мл МеОН гідрогенують при 30°C під атмосферним тиском протягом 3год. Каталізатор відфільтровують і фільтрат концентрують у вакуумі. Це дає 0,85г бажаного продукту, який використовують безпосередньо.

Приготування 3.8

5-(1-піперазиніл)-3(2Н)-піридазинон-гідрохлорид.



Суміш 0,8г сполуки, одержаної у Приготуванні 3.8, і 0,3г 10% паладію на карбоні у 30мл МеОН гідрогенують при 30°C під атмосферним тиском протягом 2год. Каталізатор фільтрують і фільтрат концентрують у вакуумі. Це дає 0,38г бажаного продукту, який використовують безпосередньо.

Приготування 3.9

4-(1-піперазиніл)-3(2Н)-піридазинон-гідрохлорид.



А) 4-(4-бензил-1-піперазиніл)-5-хлор-3(2Н)-піридазинон і 5-(4-бензил-1-піперазиніл)-4-хлор-3(2Н)-піридазинон. Суміш 2,77г 1-бензилпіперазину, 1,3г  $NaHCO_3$  і 2,6г 4,5-дихлор-3(2Н)-піридазину у 300мл діоксану гріють при 100°C протягом ночі і потім концентрують у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі з елюентом ДХМ/МеОН (98/2; об'єм/об'єм). Дві сполуки розділяють:

менш полярна сполука - 4-(4-бензил-1-піперазиніл)-5-хлор-3(2Н)-піридазинон, одержано 0,8г;

більш полярна сполука, 5-(4-бензил-1-піперазиніл)-4-хлор-3(2Н)-піридазинон, одержано 1,2г.

В) 4-(1-піперазиніл)-3(2Н)-піридазинон-гідрохлорид.

Суміш 0,75г менш полярної сполуки, одержаної у попередній операції, і 0,2г 10% паладію на карбоні у 20мл МеОН і 10мл ДМФ гідрогенують при 30°C під атмосферним тиском протягом 3год. Каталізатор відфільтровують і фільтрат концентрують у вакуумі. Це дає 0,46г бажаного продукту, який використовують безпосередньо.

Приготування 3.10

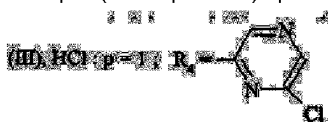
1-(2-піримідиніл)-1,4-діазепан.



До охолодженого у льодяній ванні розчину 3г 2-хлорпіримідину у 20мл EtOH домішують краплями розчин 13г 1,4-діазепану у 50мл EtOH і залишають перемішуватись на холоді протягом 30хвил. і потім при 3Т ще 24год. Суміш концентрують у вакуумі, залишок вносять у 100мл  $AcOEt$  і 100мл насиченого розчину  $K_2CO_3$ , систему декантують, органічну фазу розбавляють доданням 100мл  $AcOEt$ , органічну фазу промивають насиченим розчином  $K_2CO_3$ , сушать над  $Na_2SO_4$  і розчинник випарюють у вакуумі. Це дає бажаний продукт, який використовують безпосередньо.

Приготування 3.11.

2-хлор-6-(1-піперазиніл)піразингідрохлорид



А) Трет-бутил 4-(6-хлорпіразин-2-іл)-1-піперазинкарбоксилат.

Суміш 5г трет-бутил 1-піперазинкарбоксилату, 4г 2,6-дихлорпіразину і 9,5мл ДІПЕА у 40мл n-бутанолу гріють

під зворотним холодильником 3год., потім концентрують у вакуумі, залишок вносять у 100мл EtOH і систему залишають перемішуватись протягом ночі. Одержаний кристалічний продукт ізолюють відсмоктуванням. Це дає 4,7г бажаного продукту, т. пл. =108°C.

В) 2-хлор-6-(1-піперазиніл)піразин-гідрохлорид.

Суміш 1,5г сполуки, одержаної у попередній операції, і 100мл 2N розчину гідрохлорного етеру у 10мл MeOH залишають перемішуватись при 3Т протягом ночі. Осад ізолюють відсмоктуванням і промивають етером. Це дає 1,2г бажаного продукту.

Приготування 3.12

4-хлор-2-(1-піперазиніл)піримідин-гідрохлорид.



А) Трет-бутил 4-(4-хлорпіримідин-2-іл)-1-піперазинкарбоксилат і трет-бутил 4-(2-хлорпіримідин-4-іл)-1-піперазинкарбоксилат.

Суміш 9,55г трет-бутил 1-піперазинкарбоксилату, 7,64г 2,4-дихлорпіримідину і 8,6г NaHCO<sub>3</sub> у 90мл EtOH гріють при 100°C 1год., потім концентрують у вакуумі, залишок вносять у воду і екстрагують ДХМ, органічну фазу сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі з елюентом ДХМ/AcOEt (від 90/10 до 60/40; об'єм/об'єм). Дві сполуки розділяють:

менш полярна сполука - трет-бутил 4-(4-хлорпіримідин-2-іл)-1-піперазин-карбоксилат, одержано 1,75г;

більш полярна сполука - трет-бутил 4-(2-хлорпіримідин-4-іл)-1-піперазинкарбоксилат, одержано 12,9г.

В) 4-хлор-2-(1-піперазиніл)піримідин-гідрохлорид.

Суміш 1,75г менш полярної сполуки, одержаної у попередній операції, і 100мл 2N розчину гідрохлорного етеру у 10мл MeOH залишають перемішуватись при 3Т на 18год., потім концентрують у вакуумі, залишок вносять в етер і кристалічний продукт ізолюють відсмоктуванням. Це дає 1,6г бажаного продукту.

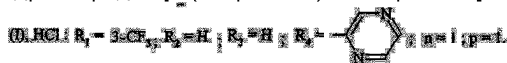
Приготування 3.13



Розчин 14,8г 4,6-дихлорпіримідину у 100мл ацетонітрилу охолоджують до 0-5°C, протягом 30хвил. додають розчин 20г безводного піперазину у 200мл ацетонітрилу і суміш залишають перемішуватись при 0-5°C на 2год., після чого концентрують у вакуумі, залишок вносять у 100мл 2N NaOH і екстрагують етером, органічну фазу сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарюють у вакуумі. Одержані 15г гідрохлориду є бажаним продуктом.

Приклад 1: Сполука №1

Гідрохлорид 2-[4-(2-піразиніл)-1-піперазиніл]-1-[4-[3-(трифлуорметил)феніл]-1-піперидил]-1-етанону, 2H<sub>2</sub>O.

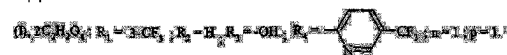


Суміш 0,7г сполуки, одержаної у Приготуванні 2.1, 0,39г сполуки, одержаної у Приготуванні 3.1, 0,39г йодиду калію і 0,635г K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> у 30мл ацетонітрилу залишають перемішуватись при 3Т протягом ночі. Додають воду і реакційну суміш і екстрагують AcOEt, органічну фазу промивають водою і насиченим розчином NaCl, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі з елюентом ДХМ/MeOH (97/3; об'єм/об'єм). Одержаний продукт вносять у 2N розчин гідрохлорного етеру і після перетирання осад ізолюють відсмоктуванням. Це дає 0,42г бажаного продукту.

Мас-спектр: МН=434,3.

Приклад 2: Сполука №2

1-[4-Гідрокси-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-1-піперидил]-2-[4-[5-трифлуорметил]-2-піридил]-1-піперазиніл]-1-етанон-діоксалат.



Суміш 0,8г сполуки, одержаної у Приготуванні 2.2, 0,575г 1-[5-(трифлуорметил)-2-піридил]піперазину, 0,413г йодиду калію і 0,688г K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> у 20мл ацетонітрилу залишають перемішуватись при 3Т протягом 2год. Додають насичений розчин K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, суміш екстрагують AcOEt, органічну фазу промивають водою і насиченим розчином NaCl, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі з елюентом ДХМ/MeOH (96/4; об'єм/об'єм). Одержаний продукт вносять в етер, додають 0,384г щавлевої кислот, систему перетирають і осад ізолюють відсмоктуванням. Це дає 1,27г бажаного продукту, т. пл. =173°C.

Приклад 3: Сполука №3

1-[4-гідрокси-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-1-піперидил]-3-[4-(2-піразиніл)-1-піперазиніл]-1-пропанон 1,5 оксалат, 1,5 H<sub>2</sub>O



Суміш 0,5г сполуки, одержаної у Приготуванні 2.3, 0,660г сполуки, одержаної у Приготуванні 3.1, 0,4мл триетиламіну і 0,23г йодиду калію у 10мл ацетонітрилу гріють при 70°C 60год. Додають воду і реакційну суміш екстрагують AcOEt, органічну фазу промивають насиченим розчином K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, водою і насиченим розчином NaCl, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі з елюентом

ДХМ/МеОН (94/6; об'єм/об'єм). 0,77г одержаного продукту вносять в етер, додають 0,28г щавлевої кислоти і осад ізолюють відсмоктуванням. Це дає 0,762г бажаного продукту, т. пл. = 113°C.

Приклад 4: Сполука №4

1-[4-(амінометил)-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-1-піперидил]-2-[4-(2-піразиніл)-1-піперазиніл]-1-етанон



А) 1-[2-[4-(2-піразиніл)-1-піперазиніл]ацетил]-4-[3-трифлуорметил)феніл]-4-піперидинкарбонітрил.

Суміш 3,42г сполуки, одержаної у Приготуванні 2.6, 1,7г сполуки, одержаної у Приготуванні 3.1, 1,7г йодиду калію і 1,42г  $K_2CO_3$  у 50мл ацетонітрилу залишають перемішуватись при ЗТ на 18год. Суміш концентрують у вакуумі, залишок вносять у воду і екстрагують  $AcOEt$ , органічну фазу сушать над  $Na_2SO_4$  і розчинник випарюють у вакуумі. Залишок вносять в абсолютний  $EtOH$ , утворені кристали ізолюють відсмоктуванням і промивають етером. Це дає 3,5г бажаного продукту, т. пл. =138°C.

В) 1-[4-(амінометил)-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-1-піперидил]-2-[4-(2-піразиніл)-1-піперазиніл]-1-етанон.

Суміш 3г сполуки, одержаної у попередній операції, 0,3г нікелю Raney®, 20мл 20%-го водного амонію і 200мл  $MeOH$  гідрогенують при ЗТ під атмосферним тиском 16год. Каталізатор відфільтровують і фільтрат концентрують у вакуумі. Залишок вносять у воду і екстрагують  $AcOEt$ , органічну фазу сушать над  $Na_2SO_4$  і розчинник випарюють у вакуумі. Це дає 2,17г бажаного продукту після рекристалізації з  $AcOEt$ ; т. пл. =155°C.

Мас-спектр:  $MH^+=463,4$ .

$^1H$  ЯМР:  $DMCO-d_6$ :  $\delta$  (1/млн): 1,0-1,2: гл: 2H; 1,6-2,2: т: 4H; 2,4-4,0: т: 16H; 7,4-7,7: т: 4H; 7,79: d: 1H; 8,06: dd: 1H; 8,29: d: 1H.

Сполуку №4 Прикладу 4 можна також одержати двома операціями:

А) Трет-бутил

[1-[2-[4-(2-піразиніл)-1-піперазиніл]ацетил]-4-[3-(трифлуорметил)-феніл]-4-піперидил]метилкарбамат.

Суміш 2,8г сполуки, одержаної у Приготуванні 2.7, 1,25г сполуки одержаної, у Приготуванні 3.1, 1,1г йодиду калію і 1,8г  $K_2CO_3$  30мл ацетонітрилу залишають перемішуватись при ЗТ на 3год. Додають насичений розчин  $K_2CO_3$ , суміш екстрагують  $AcOEt$ , органічну фазу сушать над  $Na_2SO_4$  і розчинник випарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі з елюентом ДХМ/МеОН (97/3: об'єм/об'єм). Це дає 1,75г бажаного продукту.

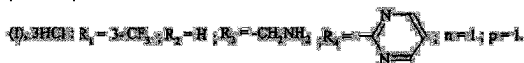
В) 1-[4-(амінометил)-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-1-піперидил]-2-[4-(2-піразиніл)-1-піперазиніл]-1-етанон.

Суміш 1,7г сполуки, одержаної у попередній операції, 50мл 2N розчину  $HCl$  в етері і 30мл  $MeOH$  залишають перемішуватись при ЗТ протягом 4год., потім концентрують у вакуумі, залишок вносять у воду, водну фазу промивають  $AcOEt$ , підлюжують доданням  $K_2CO_3$ , суміш екстрагують  $AcOEt$ , органічну фазу промивають насиченим розчином  $NaCl$ , сушать над  $Na_2SO_4$  і розчинник випарюють у вакуумі. Продукт після випарювання кристалізують з  $AcOEt$  і кристали ізолюють відсмоктуванням. Це дає 1,05г бажаного продукту, т. пл. =152-153°C.

Мас-спектр:  $MH^+=463,3$ .

приклад 5: Сполука №5

1-[4-(амінометил)-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-1-піперидил]-2-[4-(2-піримідиніл)-1-піперазиніл]-1-етанон-тригидрохлорид.



А) 1-[2-[4-(2-піримідиніл)-1-піперазиніл]ацетил]-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидин-карбонітрил.

Суміш 1,28г сполуки, одержаної у Приготуванні 2.6, 1,1г 2-(1-піперазиніл)піримідину, 1,23г  $K_2CO_3$  і 0,79г йодиду калію у 30мл ацетонітрилу залишають перемішуватись при ЗТ на 4год., потім концентрують у вакуумі, залишок вносять у воду і екстрагують ДХМ, органічну фазу сушать над  $Na_2SO_4$  і розчинник випарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі Н з елюентом ДХМ/МеОН (100/1; об'єм/об'єм). Це дає 0,9г бажаного продукту.

В)

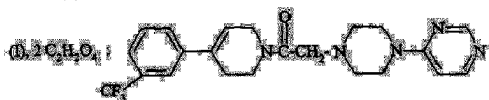
1-[4-(амінометил)-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-1-піперидил]-2-[4-(2-піримідиніл)-1-піперазиніл]-1-етанон-тригідрохлорид.

Суміш 0,9г сполуки, одержаної у попередній операції, 0,1г нікелю Raney®, 10мл 20%-го водного амонію і 50мл  $MeOH$  гідрогенують при ЗТ під атмосферним тиском протягом 4год. Каталізатор відфільтровують і фільтрат концентрують у вакуумі. Залишок вносять у воду і екстрагують ДХМ, органічну фазу сушать над  $Na_2SO_4$  і розчинник випарюють у вакуумі.

Залишок вносять у 2N розчин  $HCl$  в етері і осад ізолюють відсмоктуванням. Це дає 0,74г бажаного продукту після сушіння у вакуумі; т. пл. =198-202°C.

Приклад 6: Сполука №27

2-[4-(4-піримідиніл)-1-піперазиніл]-1-[4-[3-(трифлуорметил)феніл]-3,6-дигідро-1(2H)-піридин]-1-етанондіоксалат.



Суміш 0,87г сполуки №11, 5мл 35%-го розчину  $HCl$  і 9мл оцтової кислоти гріють при 110°C 1год. Після охолодження до ЗТ додають 5%-й розчин  $K_2CO_3$ , суміш екстрагують  $AcOEt$ , органічну фазу промивають

насиченим NaCl, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі з елюентом ДХМ/МеОН (95/5; об'єм/об'єм). 0,7г одержаного продукту вносять у МеОН, додають 0,12г щавлевої кислоти, систем залишають для кристалізації і осад ізолюють відсмоктуванням. Це дає 0,502г бажаного продукту, т. пл. =160°C.

Мас-спектр: МН<sup>+</sup>=432,3.

Приклад 7: Сполука №30

1-[4-(амінометил)-4-[2-(трифлуорметил)феніл]-1-піперидил]-2-[4-(2-піразиніл)-1-піперазиніл]-етанон 1,5 оксалат, 0,5 Н<sub>2</sub>O.



А) 1-[2-[4-(2-піразиніл)-1-піперазиніл]ацетил]-4-[2-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидин-карбонітрил 1,5 оксалат.

Суміш 1г сполуки, одержаної у Приготуванні 2.10, 0,496г сполуки одержаної у Приготуванні 3.1, 0,51г йодиду калію і 0,836г К<sub>2</sub>СО<sub>3</sub> у 20мл ацетонітрилу залишають перемішуватись при 3Т протягом ночі. Суміш концентрують у вакуумі, залишок вносять у воду і екстрагують АсОEt, органічну фазу промивають водою і насиченим розчином NaCl, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі з елюентом ДХМ/МеОН (97/3; об'єм/об'єм). 0,29г одержаного продукту вносять у МеОН, додають 0,057г щавлевої кислоти і осад ізолюють відсмоктуванням. Це дає 0,081г бажаного продукту, т. пл. =125-126°C.

В) 1-[4-(амінометил)-4-[2-(трифлуорметил)феніл]-1-піперидил]-2-[4-(2-піразиніл)-1-піперазиніл]-1-етанон 1,5 оксалат, 0,5 Н<sub>2</sub>O.

Суміш 0,8г сполуки, одержаної у попередній операції, 0,08г нікелю Raney®, 20мл 20%-го водного амонію і 100мл МеОН гідрогенують при 3Т під атмосферним тиском 36год. Каталізатор відфільтровують і фільтрат концентрують у вакуумі. Залишок вносять у воду і екстрагують АсОEt, органічну фазу промивають насиченим розчином NaCl, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарюють у вакуумі. Продукт хроматографують на силікагелі з елюентом ДХМ/МеОН (90/10; об'єм/об'єм). 0,28г одержаного продукту вносять у АсОEt, додають 0,054г щавлевої кислоти і осад ізолюють відсмоктуванням. Це дає 0,26г бажаного продукту.

Мас-спектр: МН=463,4.

Приклад 8: Сполука №32

1-[4-(гідроксиметил)-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-1-піперидил]-2-[4-(2-піразиніл)-1-піперазиніл]-1-етанон.



Суміш 0,6г сполуки №31 і 0,14г гранул КОН у 10мл МеОН і 5мл води гріють при 70°C протягом 10хвил. Після охолодження до 3Т кристалічний продукт ізолюють відсмоктуванням, промивають водою і сушать. Це дає 0,3г бажаного продукту, т. пл. =223°C.

Мас-спектр: МН=464,4.

Приклад 9: Сполука №33

1-[4-[(диметиламіно)метил]-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-1-піперидил]-2-[4-(2-піразиніл)-1-піперазиніл]-1-етанон.



Суміш 0,85г сполуки №4, одержаної у Прикладі 4, 0,28мл 37%-го водного розчину формальдегіду, 3,8г триацетоксигорідриду натрію і 3 краплі оцтової кислоти у 50мл ТГФ залишають перемішуватись при 3Т протягом ночі. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, залишок вносять у 100мл води і систему гріють при 80°C 30хвил. Після охолодження 3Т, реакційну суміш підлужують до рН=9 доданням 10%-го розчину NaOH і екстрагують ДХМ. Органічну фазу сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарюють у вакуумі. Це дає 0,55г бажаного продукту після рекристалізації з етеру; т. пл. =118°C.

Мас-спектр: МН=491,4.

<sup>1</sup>Н ЯМР: ДМСО-d<sub>6</sub>: δ (1/млн): 1,6-2,3; τ: 10 Н; 2,35-2,7; τ: 6Н; 2,8-3,3; τ: 4Н; 3,4-4,0; τ: 6Н; 7,4-8,4; τ: 7Н.

Приклад 10: Сполука №36

1-[4-(4-хлорфеніл)-3,6-дигідро-1-(2Н)-піридил]-2-[4-(2-піразиніл)-1-піперазиніл]-1-етанон.



Суміш 0,907г сполуки №35 і 0,913г р-толуолсульфонової кислоти у 20мл толуолу гріють при 118°C протягом 24год. Після охолодження до 3Т, додають 5%-й розчин К<sub>2</sub>СО<sub>3</sub>, систему екстрагують АсОEt, органічну фазу сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі з елюентом ДХМ/МеОН (97/3; об'єм/об'єм). Це дає 0,55г бажаного продукту після рекристалізації з суміші ДХМ/ізоетер; т. пл. =139-141 °С.

Приклад 11: Сполука №37

1-[4-(амінометил)-4-(4-хлорфеніл)-1-піперидил]-2-[4-(2-піразиніл)-1-піперазиніл]-1-етанон трифлуорацетат.



А) 4-(4-хлорфеніл)-1-[2-[4-(2-піразиніл)-1-піперазиніл]ацетил]-4-піперидин-карбонітрил. Суміш 1г сполуки,

одержаної у Приготуванні 2.14, 0,56г сполуки, одержаної у Приготуванні 3.1, 0,56г йодиду калію і 0,47г K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> у 20мл ацетонітрилу залишають перемішуватись при 3Т протягом ночі, потім концентрують у вакуумі, залишок вносять у воду і екстрагують AcOEt, органічну фазу сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарюють у вакуумі. Це дає 1,51г бажаного продукту, який використовують безпосередньо.

В) 1-[4-(амінометил)-4-феніл-1-піперидил]-2-[4-(2-піразиніл)-1-піперазиніл]-1-етанон-трифлуорацетат і 1-[4-(амінометил)-4-(4-хлорфеніл)-1-піперидил]-2-[4-(2-піразиніл)-1-піперазиніл]-1-етанон трифлуорацетат.

Суміш 1,51г сполуки, одержаної у попередній операції, і 0,15г родію на алюмінію у 100мл MeOH гідрогенують при 3Т під атмосферним тиском протягом 36год. Каталізатор відфільтровують і фільтрат концентрують у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі Н з елюентом ДХМ/MeOH (100/5; об'єм/об'єм) і потім ДХМ/MeOH/H<sub>2</sub>O (100/5/0,5; об'єм/об'єм/об'єм). Одержаний продукт вносять як дві сполуки у EtOH, додають 2N розчин гідрохлорного етеру і осад ізолюють відсмоктуванням. Осад розчиняють у воді, водну фазу промивають ДХМ, підлучують доданням 10%-го розчину NaOH і екстрагують ДХМ, органічну фазу сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарюють у вакуумі. Залишок рекристалізують з AcOEt і одержують 0,14г суміші двох сполук, яка містить 21,6% однією сполуки 75,5% сполуки №37. Сполуки розділяють препаративною РХВР Delt Prep 4000 з колонкою PROCHROM з динамічною осьювою компресією, діаметром 50мм і з 380г стаціонарної фази Kromasil® C18, стисненої тиском 70бар. Мобільну фазу елюють з градієнтом суміші елюента А (H<sub>2</sub>O+ТФК 0,1%) і елюента В (ацетонітрил/H<sub>2</sub>O (90%+10%)+ТФК 0,1%) з витратою потоку 122мл/хвил. Ультрафіолетовий аналіз проводять на довжині хвилі 254нм. Після розділення 0,122г суміші продукт одержують:

- 0,037г сполуки, ідентифікованої як 1-[4-(амінометил)-4-феніл-1-піперидил]-2-[4-(2-піразиніл)-1-піперазиніл]-1-етанон-трифлуорацетат: RT=13хвил.; Мас-спектр МН=395,4.

- 0,15г сполуки №37: RT=15,9хвил.; Мас-спектр МН=429,4.

Приклад 12: Сполука №57

1-[4-[(метиламіно)метил]-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-1-піперидил]-2-[4-(2-піразиніл)-1-піперазиніл]-1-етанон



А) Трет-бутилметил

[[1-[2-[4-(2-піразиніл)-1-піперазиніл]ацетил]-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-4-піперидил]метил]карбамат.

Суміш 10г сполуки, одержаної у Приготуванні 2.20, 3,7г сполуки, одержаної у Приготуванні 3.1, 3,7г йодиду калію і 6,2г K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> у 200мл ацетонітрилу залишають перемішуватись при 3Т на 5год., потім концентрують у вакуумі залишок вносять у воду і екстрагують AcOEt, органічну фазу сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі Н з елюентом ДХМ і потім ДХМ/MeOH (100/2; об'єм/об'єм). Це дає 10,7г бажаного продукту.

В)

1-[4-[(метиламіно)метил]-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-1-піперидил]-2-[4-(2-піразиніл)-1-піперазиніл]-1-етанон.

До розчину 8г сполуки, одержаної у попередній операції, у 100мл MeOH домішують 300мл 2N розчину гідрохлорного етеру і залишають перемішуватись при 3Т протягом ночі. Суміш концентрують у вакуумі, залишок вносять у 10%-й розчин NaOH і екстрагують AcOEt, органічну фазу сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі Н з елюентом ДХМ/MeOH (100/2; об'єм/об'єм) і потім ДХМ/MeOH/вода (100/5/0,5; об'єм/об'єм/об'єм). Це дає 4,5г бажаного продукту після рекристалізації з ізоетеру; т. пл.=137-139°C.

Мас-спектр МН=477,4.

<sup>1</sup>H ЯМР: ДМСО-d<sub>6</sub>: δ (1/млн): 1,10: s: 1H; 1,6-2,3: t: 7H; 2,4-3,8: t: 16H; 7,4-7,75: t: 4H; 7,8:d:1H; 8,15:dd:1H;8,3:d:1H.

Приклад 13: Сполука №58

1-[4-[(ізопропіламіно)метил]-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-1-піперидил]-2-[4-(2-піразиніл)-1-піперазиніл]-1-етанон

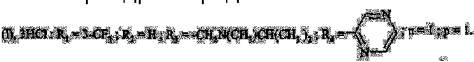


До суміші 1г сполуки №4, 0,16мл ацетону і 5 крапель оцтової кислоти у 10мл ТГФ домішують при 3Т 0,5г триацетоксиборгідриду натрію і залишають перемішуватись при 3Т протягом ночі. Додають 20мл MeOH і суміш гріють при 55°C 1год., концентрують у вакуумі, залишок вносять у 30%-й розчин NaOH і екстрагують ДХМ, органічну фазу сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі з елюентом ДХМ/MeOH (93/7; об'єм/об'єм). Це дає 0,511г бажаного продукту після рекристалізації з етеру; т. пл.=140-141°C.

Мас-спектр: МН<sup>+</sup>=505,3.

Приклад 14: Сполука №59

1-[4-[(N-метилізопропіламіно)метил]-4-[3-(трифлуорметил)феніл]-1-піперидил]-2-[4-(2-піразиніл)-1-піперазиніл]-1-етанон-ригідрохлорид.



До суміші 0,36г сполуки №58, 0,08мл 37% водного розчину формальдегіду і 5 крапель оцтової кислоти у 10мл ТГФ домішують при 3Т 0,605г триацетоксиборгідриду натрію і залишають перемішуватись при 3Т на 4год.

5 Додають 10мл MeOH і суміш гріють при 60°C 1год., потім концентрують у вакуумі, залишок вносять у 30%-й розчин NaOH і екстрагують ДХМ, екстракт сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарюють у вакуумі. Залишок хроматографують з елюентом ДХМ/MeOH (96/4; об'єм/об'єм). Одержаний продукт вносять у 2N розчин гідрохлорного етеру і осад ізолюють відсмоктуванням. Це дає 0,233г бажаного продукту, т. пл.=185-200°C.

Мас-спектр: МН<sup>+</sup>=519,3.

Приклад 15: Сполука №65

1-[4-(амінометил)-4-(3-хлорфеніл)-1-піперидил]-2-[4-(2-піразиніл)-1-піперазиніл]-1-етанол.



А) 4-(3-хлорфеніл)-1-[2-[4-(2-піразиніл)-1-піперазиніл]ацетил]-4-піперидин-карбонітрил.

15 Суміш 2,3г сполуки, одержаної у Приготуванні 2.21, 1,3г сполуки, одержаної у Приготуванні 3.1, 1,3г йодиду калію і 2,2г K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> у 40мл ацетонітрилу залишають перемішуватись при 3Т протягом ночі. Додають воду і реакційну суміш екстрагують AcOEt, органічну фазу промивають насиченим розчином K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і водою, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі з елюентом ДХМ/MeOH (97/3; об'єм/об'єм). Це дає 2,3г бажаного продукту.

В) 1-[4-(амінометил)-4-(3-хлорфеніл)-1-піперидил]-2-[4-(2-піразиніл)-1-піперазиніл]-1-етанол

20 Суміш 0,62г сполуки, одержаної у попередній операції, і 0,6г нікелю Raney® у 30мл MeOH гідрогенують при 28°C під атмосферним тиском протягом 8год. Каталізатор відфільтровують і фільтрат концентрують у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі з елюентом ДХМ/MeOH (97/3; об'єм/об'єм). Це дає 0,121г бажаного продукту після рекристалізації з суміші ДХМ/ізоетер суміш; т. пл.=138-139°C.

Мас-спектр: МН=429,3.

Приклад 16: Сполука №69

25 1-[4-(амінометил)-4-(3-метоксифеніл)-1-піперидил]-2-[4-(2-піразиніл)-1-піперазиніл]-1-етанол-діоксалат



А) 4-(3-метоксифеніл)-1-[2-[4-(2-піразиніл)-1-піперазиніл]ацетил]-4-піперидин-карбонітрил.

30 Суміш 1,2г сполуки, одержаної у Приготуванні 2.22, 0,675г сполуки одержаної у Приготуванні 3.1, 0,68г йодиду калію і 1,2г K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> у 30мл ацетонітрилу залишають перемішуватись при 3Т на 4год. Додають воду, суміш екстрагують ДХМ, органічну фазу промивають насиченим розчином K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і водою, сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарюють у вакуумі. Залишок хроматографують на силікагелі з елюентом ДХМ/MeOH (97/3; об'єм/об'єм). Це дає 1,5г бажаного продукту, частину якого рекристалізують з ізоетеру; т. пл.=108°C.

В) 1-[4-(амінометил)-4-(3-метоксифеніл)-1-піперидил]-2-[4-(2-піразиніл)-1-піперазиніл]-1-етанол діоксалат.

35 Суміш 1,3г сполуки, одержаної у попередній операції, 0,2г нікелю Raney® і 10мл концентрованого водного розчину амонію у 70мл MeOH гідрогенують при 31°C під атмосферним тиском протягом 30год. Каталізатор відфільтровують і фільтрат випарюють у вакуумі. Залишок вносять у 1N розчин HCl розчин, водну фазу промивають AcOEt, підлужують доданням 10%-го розчину NaOH, суміш екстрагують ДХМ, органічну фазу сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник випарюють у вакуумі. 0,2г одержаного продукту вносять в етер, додають 0,042г щавлевої кислоти і осад після перетирання ізолюють відсмоктуванням. Це дає 0,19г бажаного продукту, т. пл.=120°C.

Мас-спектр: МН=425,4.

40 Наведена нижче таблиця ілюструє хімічні структури і фізичні властивості деяких сполук з прикладів згідно з винаходом.

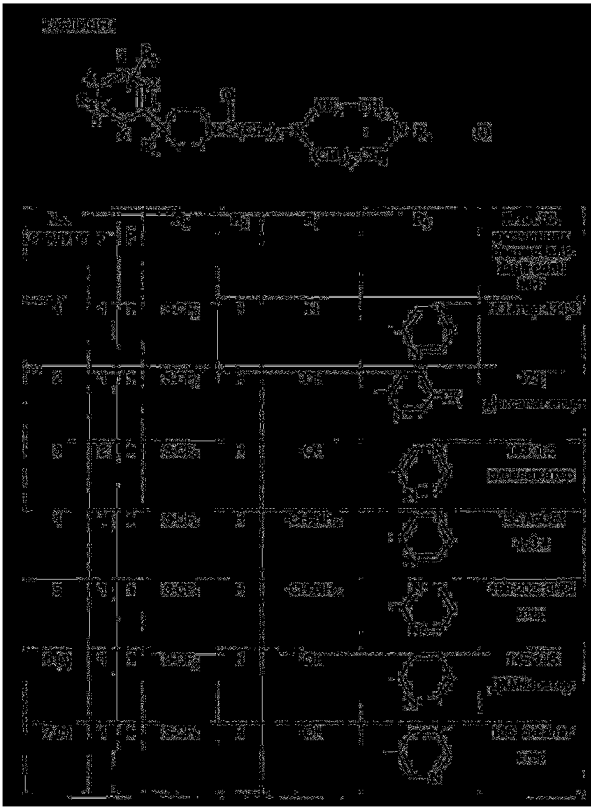
У таблиці:

45 - R<sub>3</sub> - подвійний зв'язок, який разом з суміжним атомом карбону піперидинового кільця, утворює подвійний зв'язок згідно з Прикладом 6;

50 - Me, Et, n-Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu, n-Pe і i-Pe - відповідно, метильна, етильна, n-пропільна, ізопропільна, n-бутильна, ізобутильна, n-пентильна і ізопентильна групи.

U A 7 7 5 2 6 C 2

5



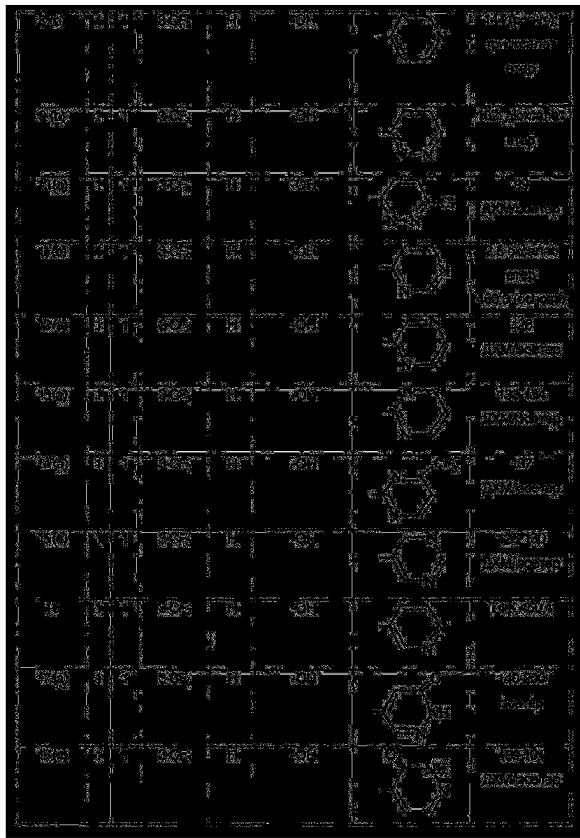
10

15

20

25

30



35

40

45

50

55

60

65

U A 7 7 5 2 6 C 2

U A 7 7 5 2 6 C 2

5

10

15

20

25



30

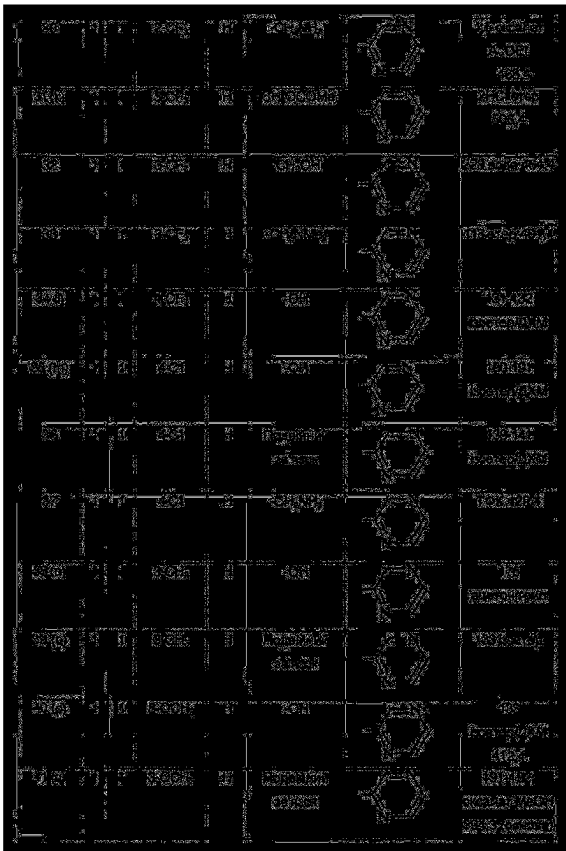
35

40

45

50

55



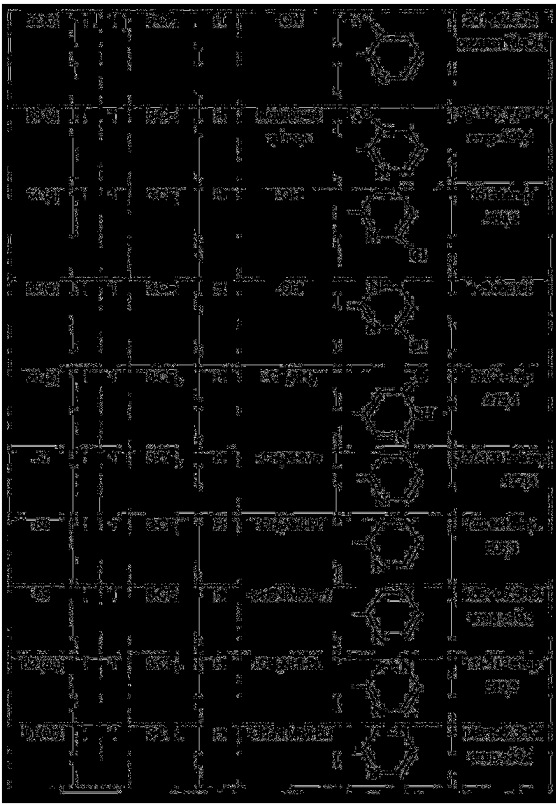
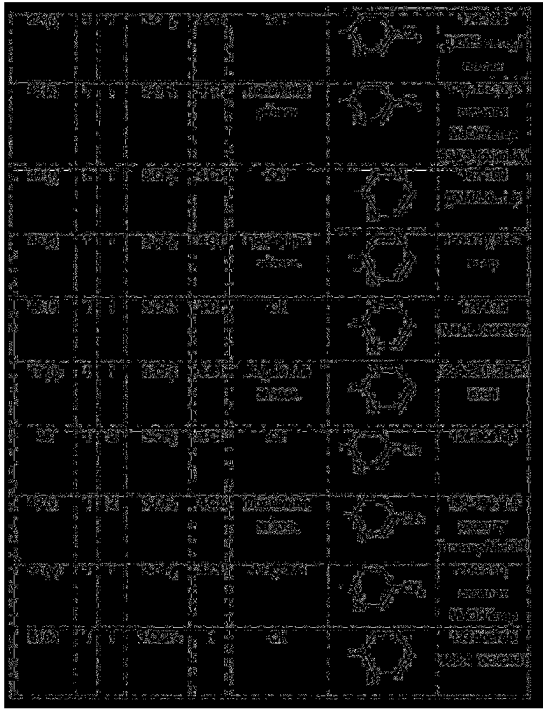
60

65

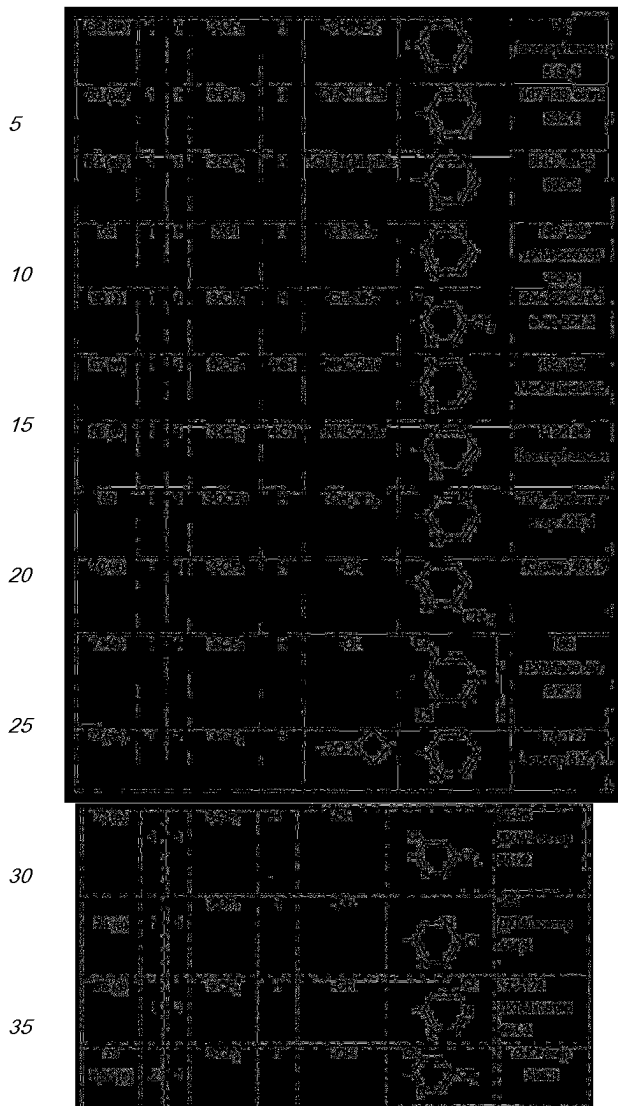
U A 7 7 5 2 6 C 2

U A 7 7 5 2 6 C 2

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



U A 7 7 5 2 6 C 2



5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

- (a) Сполуку приготвляють за процедурою Прикладу 1 з сполуки, одержаної у Приготуванні 2,2, і відповідної сполуки формули (III).
- (b) Сполуку приготвляють за процедурою Прикладу 2 з сполуки, одержаної у Приготуванні 2,2, і відповідної сполуки формули (III).
- (c) Сполуку приготвляють за процедурою Прикладу 3, з сполуки, одержаної у Приготуванні 2,3, і відповідної сполуки формули (III).
- (d) Сполуку приготвляють за процедурою Прикладу 1 з сполуки, одержаної у Приготуванні 2,4, і відповідної сполуки формули (III).
- (e) Сполуку приготвляють за процедурою Прикладу 2 з сполуки, одержаної у Приготуванні 2,5, і відповідної сполуки формули (III).
- (f) Сполуку приготвляють за процедурою Прикладу 1 з сполуки, одержаної у Приготуванні 2,8, і відповідної сполуки формули (III).
- (g) Сполуку приготвляють за процедурою Прикладу 1, з сполуки, одержаної у Приготуванні 2,9, і відповідної сполуки формули (III).
- (h) Сполук приготвляють за процедурою Прикладу 6 з сполуки №11.
- (i) Сполуку приготвляють за процедурою Прикладу 6 з сполуки №12.
- (j) Сполуку приготвляють за процедурою Прикладу 6 з сполуки №26.
- (k) Сполуку приготвляють за процедурою Прикладу 1, з сполуки, одержаної у Приготуванні 2.11, і відповідної сполуки формули (III).
- (l) Сполуку приготвляють за процедурою Прикладу 1 з сполуки, одержаної у Приготуванні 2.12, і відповідної сполуки формули (III).
- (m) Сполуку приготвляють за процедурою Прикладу 1 з сполуки, одержаної у Приготуванні 2.13, і відповідної сполуки формули (III).
- (n) Сполуку приготвляють за процедурою Прикладу 1 з сполуки, одержаної у Приготуванні 2.15, і відповідної сполуки формули (III).
- (o) Сполуку приготвляють за процедурою Прикладу 6 з сполуки №38.
- (p) Сполуку приготвляють за процедурою Прикладу 1 з сполуки, одержаної у Приготуванні 2.16, і відповідної сполуки формули (III).

(q) Сполуку приготують за процедурою Прикладу 6 з сполуки №40.  
(r) Сполуку приготують за процедурою Прикладу 1 з сполуки, одержаної у Приготуванні 2.17, і відповідної сполуки формули (III).

(s) Сполук приготують за процедурою Прикладу 6 з сполуки №42.

(t) Сполуку приготують за процедурою Прикладу 10 з сполуки №44.

(u) Сполуку приготують за процедурою Прикладу 10 з сполуки Прикладу 46.

(N) Сполуку приготують за процедурою Прикладу 6 з сполук №48.

(w) Сполуку приготують за процедурою Прикладу 2 з сполуки, одержаної у Приготуванні 2.18, і відповідної сполуки формули (III).

(x) Сполуку приготують за процедурою Прикладу 1 з сполуки, одержаної у Приготуванні 2.19 і відповідної сполуки формули (III).

(y) Сполуку приготують за процедурою Прикладу 6 з сполуки №52.

(z) Сполуку приготують за процедурою операцій А' і потім В' з Прикладу 4 з сполуки, одержаної у Приготуванні 2.7, і відповідної сполуки формули (III).

(k) Сполук приготують за процедурою Прикладу 13, з сполуки №4 і відповідного альдегіду.

(l) Сполуку приготують за процедурою Прикладу 14.

(m) Сполуку приготують за процедурою Прикладу 1, з сполуки, одержаної у Приготуванні 2.23, і відповідної сполуки формули (III).

Сполуки винаходу були піддані біохімічним дослідженням.

Клітинна культура:

Штам SH-SY-5Y (нейробластома людини) був вирощений у звичайний спосіб у середовищі DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) (Gibco BRL, France), яке містило PCS (5%) (сироватка зародка теляти) (Boehringer Mannheim, Germany), піруват натрію (1мМ), анти-PPLO (5мл) (антимікоплазмичний агент: Tylocine®, приготовлений у нормальному сольовому розчині, 6000мкг/мл), гентаміцин (0,1мг/мл) і глутамін (4мМ) у колбах для культур з колагеновим покриттям (Becton Dickinson, France).

Матковий штам SK-N-BE (нейробластома людини) і клон Вер 75, що експресує рецептор 75<sup>NTR</sup> людини (SK-N-BE Вер 75), у звичайний спосіб були вирощені у середовищі культур DMEM, яке містило PCS (5%), піруват натрію (1мМ), анти-PPLO (5мл), гентаміцин (0,1мг/мл) і глутамін (4мМ).

Вивчення зв'язування <sup>125</sup>I-ФРН з рецептором р75<sup>NTR</sup>

Вивчення зв'язування <sup>125</sup>I-ФРН (фактор росту нейронів, мічений радіоактивним йодом-125) проводили на клітинній суспензії двох штамів - SH-SY-5Y і SK-N-BE Вер 75 методом, описаним у Weskamp (Neuron, 1991, 6, 649-663). Неспецифічне зв'язування визначали вимірюванням повного зв'язування після односторонньої попередньої інкубації з клітинами при 37°C у присутності неміченого ФРН (1мкМ). Специфічне зв'язування обчислювали як різницю між виміряним повним зв'язуванням і виміряним неспецифічним зв'язуванням. Експерименти на конкуренцію проводили з <sup>125</sup>I-ФРН у концентрації 0,3нМ. Концентрації сполук винаходу, які забезпечують 50%-не інгібування (IC<sub>50</sub>) зв'язування <sup>125</sup>I-ФРН з рецептором р75, є низькими і лежать у межах 10<sup>-6</sup>-10<sup>-11</sup>М.

Вимірювання апоптозу:

Клітин (штами нейробластоми людини SH-SY-5Y і SK-N-BE Вер 75) на 24год. були розміщені у чашках Петрі діаметром 35мм (Biocoat collagen I) (10<sup>5</sup> клітин/комірка) у середовищі DMEM, яке містило 5% PCS. Середовище видаляли, клітини промивали PBS (фосфатний буферний розсіл Дюбеко) і додавали свіже середовище, яке містило 5% PCS або середовище, яке містило ФРН у концентрації 10нг/мл у присутності або без сполук винаходу. Рівень апоптозу виміряли через 48год. після обробки для штаму SH-SY-5Y і через 24год. для штаму SK-N-BE Вер 75 кількісним оцінюванням гістонів цитоплазми, пов'язаних з фрагментами DN (виявлення смерті клітин за допомогою ELISA, Boehringer Mannheim, Germany). Рівень апоптозу репрезентували як кількість олігонуклеосом/105 клітин ± СВ (стандартне відхилення). Кожне значення відповідає середньому від 9 експериментальних значень для 3 незалежних експериментів. Сполуки формули (I) показали інгібіторну активність відносно апоптозу, викликаного ФРН, з значеннями IC<sub>50</sub> у межах 10<sup>-6</sup>-10<sup>-11</sup>М.

Отже, результатом зв'язування сполук винаходу з рецептором р75<sup>NTR</sup> є, з одного боку, на біохімічному рівні інгібування димеризації рецептора, індукованої нейротрофінами, і, з іншого боку, на клітинному рівні - інгібування проапоптозної дії, опосередкованої рецептором р75<sup>NTR</sup>.

Таким чином, сполуки згідно з винаходом можна використати для приготування медикаментів, зокрема призначених для профілактики або лікування будь-якої патології, пов'язаної з рецептором р75<sup>NTR</sup>.

Отже, в іншому з аспектів винахід включає медикаменти, що містять сполуку формули (I), або сіль її приєднання фармацевтично прийнятних кислот, або її сольват або гідрат.

Сполуку винаходу можна використовувати для лікування або профілактики різних залежних від р75<sup>NTR</sup> станів у людини або тварини, наприклад, центральних і периферійних нейродегенеративних хвороб, зокрема, старечого слабоумства, епілепсії, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, хореї Хантингтона, синдрому Дауна, пріонної хвороби, амнезії, шизофренії; аміотрофічного латерального склерозу, розсіяного склерозу; серцево-судинних станів, наприклад, постішемичної серцевої травми, кардіоміопатій, серцевого інфаркту, серцевої недостатності, серцевої ішемії, церебрального інфаркту; периферійних нейропатій (діабетичного, травматичного або ятрогенного походження); пошкодження оптичного нерва і сітківки; травми спинного мозку і черепних травм; атеросклерозу; стенозу; рубцювання; облісіння.

Сполуки винаходу можуть бути також використані для лікування різних типів раку, наприклад, раку легенів, щитовидної залози, підшлункової залози, простати, тонкого кишечника, прямої кишки, грудей, а також для лікування пухлин, метастазів і лейкемії.

Сполуки винаходу можуть бути також використані для лікування хронічних нейропатичних і запальних болів і для лікування аутоімунних хвороб, наприклад, ревматоїдного артриту.

Сполуку винаходу можна також використовувати для лікування переломів кісток і для лікування або профілактики кісткових захворювань, наприклад, остеопорозу.

Згідно з ще одним аспектом, винахід включає фармацевтичні композиції, які як активний інгредієнт включають сполуку винаходу. Ці фармацевтичні композиції містять ефективну дозу щонайменше однієї сполук винаходу або її фармацевтично прийнятної солі, сольват або гідрату і щонайменше один фармацевтично прийнятий наповнювач.

Зазначені наповнювачі вибирають залежно від фармацевтичної форми і бажаного способу введення пацієнту серед звичайних наповнювачів, відомих фахівцям.

У фармацевтичних композиціях згідно з винаходом для орального, під'язичного, підшкірного, внутрішньом'язового, внутрішньовенного, топічного, локального, внутрішньотрахеального, внутрішньоносового, трансдермального або ректального введення активний інгредієнт формули (I), або його сіль, сольват або гідрат, якщо необхідно, можуть застосовуватись в одиничній формі у суміші з звичайними фармацевтичними наповнювачами для введення тваринам і людям з метою профілактики або лікування зазначених вище розладів або хвороб.

Одиничні форми для введення пацієнту включають форми для орального : введення, наприклад, таблетки, м'які або тверді желатинові капсули, порошки, гранули і оральні розчини або суспензії, форми для під'язичного, щічного, внутрішньотрахеального, очного або внутрішньоносового введення, форми для введення інгаляцією, форми для топічного, трансдермального, підшкірного, внутрішньом'язового, внутрішньовенного введення, форми для ректального введення і імплантат. Для топічного застосування сполуки згідно з винаходом можуть використовуватись у вигляді кремів, желе, мазей або лосьйонів.

Наприклад, одинична форма для введення сполуки винаходу у вигляді таблетки може включати такі компоненти:

сполука винаходу	50,0мг
манітол	223,75мг
кроскамелозний натрій	6,0мг
кукурудзяний крохмаль	15,0мг
гідроксипропілметил целюлоза	2,25мг
стеарат магнію	3,0мг

Денна доза активного інгредієнта для орального введення може становити від 0,01 до 100мг/кг однією або кількома дозами, бажано, від 0,02 до 50мг/кг.

У деяких випадках потрібними можуть виявитись менші або більші дози. Такі дози також входять в об'єм винаходу. Згідно з традиційною практикою, належну дозу для кожного пацієнта визначає лікар, залежно від способу введення, маси і реакції пацієнта.

Іншим аспектом винаходу є спосіб лікування зазначених вище патологій, який включає введення пацієнту ефективної дози сполуки винаходу або однієї з її фармацевтично прийнятних солей або її гідратів або сольватів.

## Формула винаходу

1. Сполука формули (I):



у якій:

- n дорівнює 1 або 2;

- p дорівнює 1 або 2;

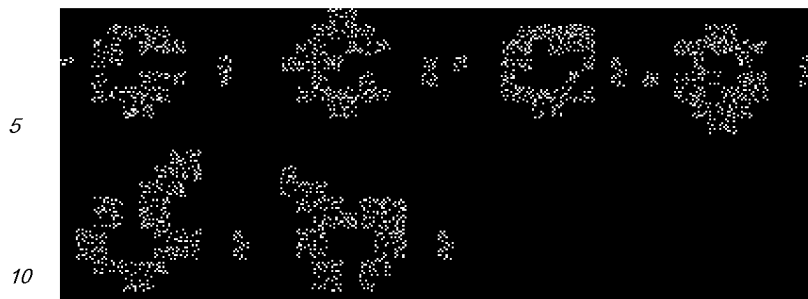
- R<sub>1</sub> - атом галогену; трифлуорметильний радикал; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси; трифлуорметоксильний радикал;

R<sub>2</sub> - атом гідрогену або атом галогену;

- R<sub>3</sub> - атом гідрогену; група -OR<sub>5</sub>; група -CH<sub>2</sub>OR<sub>5</sub>; група -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>; група -NR<sub>8</sub>COR<sub>9</sub>;

група -NR<sub>8</sub>CONR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>; група -CH<sub>2</sub>NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>; група -CH<sub>2</sub>NR<sub>8</sub>CONR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-алкокси-карбоніл; група -CONR<sub>16</sub>R<sub>17</sub> або R<sub>3</sub> утворює подвійний зв'язок між атомом карбону, до якого вона приєднана, і суміжним атомом карбону піперидинового кільця;

- R<sub>4</sub> - ароматична група, вибрана з:



5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

- яка є незаміщеною або моно- або дизаміщеною замісником, вибраним незалежно з атома галогену; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкоксилу; трифлуорметильного радикала;
- R<sub>5</sub> - атом гідрогену; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілкарбоніл;
  - R<sub>6</sub> і R<sub>7</sub> - кожна незалежно є атомом гідрогену або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом;
  - R<sub>8</sub> - атом гідрогену або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл;
  - R<sub>9</sub> - (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкіл або група -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>;
  - m дорівнює 1, 2 або 3;
  - R<sub>10</sub> і R<sub>11</sub> - кожна незалежно є атомом гідрогену або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом;
  - R<sub>12</sub> і R<sub>13</sub> - кожна незалежно є атомом гідрогену або (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)алкілом;
  - R<sub>13</sub> може бути також групою -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-OH або групою -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-S-CH<sub>3</sub>, або
  - R<sub>12</sub> і R<sub>13</sub> разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикл, вибраний з азиридину, ацетидину, піролідину, піперидину і морфоліну;
  - q дорівнює 2 або 3;
  - R<sub>14</sub> і R<sub>15</sub> - кожна незалежно є атомом гідрогену або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом;
  - R<sub>16</sub> і R<sub>17</sub> - кожна незалежно є атомом гідрогену або (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом;
  - R<sub>17</sub> може бути також групою -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, або
  - R<sub>16</sub> і R<sub>17</sub> разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюють гетероцикл, вибраний з ацетидину, піролідину, піперидину, морфоліну і піперазину, незаміщеного або заміщеного у позиції 4 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілом; і яка має форму основи або солі приєднання кислоти, або форму гідрату або сольвату.
2. Сполука формули (I) за п. 1, яка відрізняється тим, що
- R<sub>1</sub> знаходиться у позиції 2, 3 або 4 фенілу і є трифлуорметильним радикалом, атомом хлору, метилом, метокси- або трифлуорметокси-радикалом, а R<sub>2</sub> - атом гідрогену;
  - або
  - R<sub>1</sub> знаходиться у позиції 3 фенілу і є трифлуорметильним радикалом, а R<sub>2</sub> знаходиться у позиції 4 фенілу і є атомом хлору; і має форму основи або солі приєднання кислоти, або форму гідрату або сольвату.
3. Сполука формули (I) за п. 1, яка відрізняється тим, що
- R<sub>3</sub> - атом гідрогену, гідроксил, метокси, (ацетилокси)метил, гідроксиметил, диметиламін, ацетиламін, амінометил, (метиламіно)метил, (диметиламіно)метил, (діетиламіно)метил, (ізопропіламіно)метил, (N-метилізопропіламіно)метил, (ізобутиламіно)метил; (N-метилізобутиламіно)метил, (ізопентиламіно)метил, (N-метилізопентиламіно)метил, амінокарбоніл, ацетидин-1-ілкарбоніл; або R<sub>3</sub> утворює подвійний зв'язок між атомом карбону, до якого вона приєднана, і суміжним атомом карбону піперидинового кільця;
  - і має форму основи або солі приєднання кислоти, або форму гідрату або сольвату.
4. Сполука формули (I) за п. 1, яка відрізняється тим, що
- R<sub>4</sub> - 2-піридил, 6-метил-2-піридил, 3-(трифлуорметил)-2-піридил, 5-трифлуорметил-2-піридил, 3-хлор-5-(трифлуорметил)-2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, 3,5-дихлор-4-піридил, 2-піразиніл, 5-хлор-2-піразиніл, 6-хлор-2-піразиніл, 2-піримідиніл, 4-(трифлуорметил)-2-піримідиніл, 6-хлор-2-піримідиніл, 4-піримідиніл, 6-хлор-4-піримідиніл, 5-піримідиніл, 3-піридазиніл, 6-хлор-3-піридазиніл, 4-піридазиніл, 3(2H)-піридазинон-5-іл або 3(2H)-піридазинон-4-іл;
  - і має форму основи або солі приєднання кислоти, або форму гідрату або сольвату.
5. Сполука формули (I) за п. 1, яка відрізняється тим, що
- n дорівнює 1 або 2;
  - p дорівнює 1 або 2;
  - R<sub>1</sub> знаходиться у позиції 2, 3 або 4 фенілу і є трифлуорметильним радикалом, атомом хлору, метилом, метоксильним або трифлуорметоксильним радикалом, а R<sub>2</sub> - атом гідрогену; або
  - R<sub>1</sub> знаходиться у позиції 3 фенілу і є трифлуорметильний радикалом, а R<sub>2</sub> знаходиться у позиції 4 фенілу і є атомом хлору;
  - R<sub>3</sub> - атом гідрогену, гідроксил, метокси, (ацетилокси)метил, гідроксиметил, диметиламін, ацетиламін, амінометил, (метиламіно)метил, (диметиламіно)метил, (діетиламіно)метил, (ізопропіламіно)метил, (N-метилізопропіламіно)метил; (ізобутиламіно)метил; (N-метилізобутиламіно)метил, (ізопентиламіно)метил, (N-метилізопентиламіно)метил, амінокарбоніл, ацетидин-1-ілкарбоніл; або R<sub>3</sub> утворює подвійний зв'язок між атомом карбону, до якого вона приєднана, і суміжним атомом карбону піперидинового кільця;
  - R<sub>4</sub> - 2-піридил, 6-метил-2-піридил, 3-(трифлуорметил)-2-піридил, 5-(трифлуорметил)-2-піридил, 3-хлор-5-(трифлуорметил)-2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, 3,5-дихлор-4-піридил, 2-піразиніл, 5-хлор-2-піразиніл, 6-хлор-2-піразиніл, 2-піримідиніл, 4-(трифлуорметил)-2-піримідиніл, 6-хлор-2-піримідиніл, 4-піримідиніл, 6-хлор-4-піримідиніл, 5-піримідиніл, 3-піридазиніл, 6-хлор-3-піридазиніл, 4-піридазиніл,

3(2H)-піридазинон-5-іл, 3(2H)-піридазинон-4-іл;

і має форму основи або солі приєднання кислоти, або форму гідрату або сольвату.

6. Сполука формули (I) за п. 1, яка відрізняється тим, що

- n дорівнює 1;

- r дорівнює 1;

- R<sub>1</sub> знаходиться у позиції 2, 3 або 4 фенілу і є трифлуорметильним радикалом, атомом хлору, метоксильним або трифлуорметоксильним радикалом, а R<sub>2</sub> - атомом гідрогену; або

- R<sub>1</sub> знаходиться у позиції 3 фенілу і є трифлуорметильним радикалом, а R<sub>2</sub> знаходиться у позиції 4 фенілу і є атомом хлору;

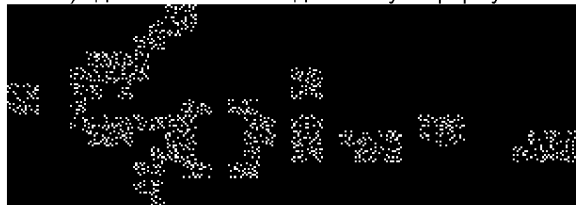
R<sub>3</sub> - гідроксил, диметиламін, амінометил, (метиламіно)метил, (диметиламіно)метил, (діетиламіно)метил, (ізопропіламіно)метил, (ізобутиламіно)метил, (ізопентиламіно)метил, (N-метилізопентиламіно)метил або амінокарбоніл; або R<sub>3</sub> утворює подвійний зв'язок між атомом карбону, до якого вона приєднана, і суміжним атомом карбону піперидинового кільця;

- R<sub>4</sub> - 2-піразиніл, 4-піримідиніл, 3(2H)-піридазинон-5-іл або 5-(трифлуорметил)-2-піридил;

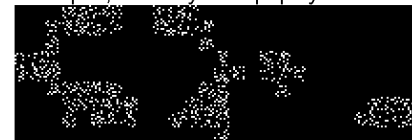
і має форму основи або солі приєднання кислоти, або форму гідрату або сольвату.

7. Спосіб одержання сполук формули (I) за п. 1, де n = 1, який відрізняється тим, що:

a1) здійснюють взаємодію сполуки формули



де R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub> є такими, що були визначені для сполуки формули (I) у п. 1, а Hal є атомом галогену, бажано хлору або броду, за умови, що, коли R<sub>3</sub> містить гідроксильну або амінову функцію, ці функції можуть бути захищені, з сполукою формули

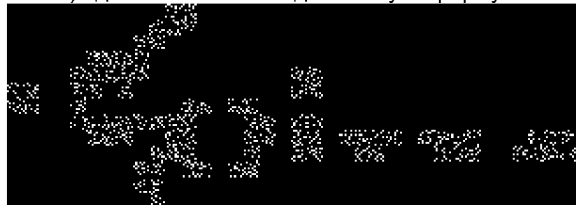


у якій r і R<sub>4</sub> є такими, що були визначені для сполук формули (I) у п. 1; і

b1) після зняття захисту гідроксильної або амінової функції, якщо вони є у R<sub>3</sub>, одержують сполуку формули (I).

8. Спосіб одержання сполук формули (I) за п. 1, де n = 2, який відрізняється тим, що:

a2) здійснюють взаємодію сполуки формули



у якій R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub> є такими, що були визначені для сполук формули (I) у п. 1, за умови, що, коли R<sub>3</sub> містить гідроксильну або амінову функцію, ці функції можуть бути захищені, з сполукою формули

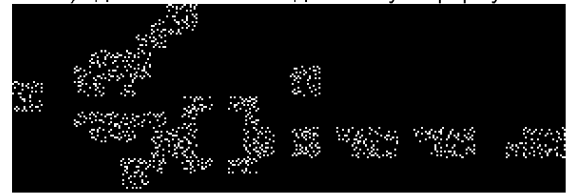


в якій r і R<sub>4</sub> є такими, що були визначені для сполук формули (I) у п. 1; і

b2) після зняття захисту гідроксильної або амінової функції, якщо вони є у R<sub>3</sub>, одержують сполуку формули (I).

9. Спосіб приготування сполук формули (I) за п. 1, в яких R<sub>3</sub> є групою -CH<sub>2</sub>NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, а R<sub>12</sub> і R<sub>13</sub> кожна є гідрогеном, який відрізняється тим, що

a3) здійснюють взаємодію сполуки формули



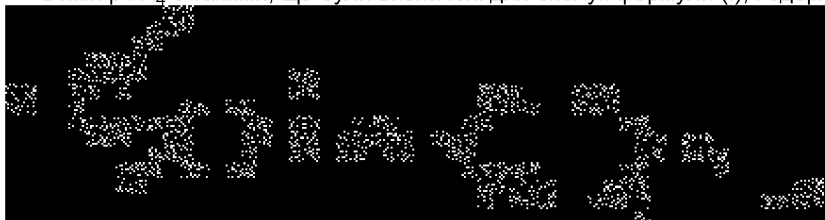
в яких R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> є такими, що були визначені для сполук формули (I) у п. 1, а Hal є атомом галогену, бажано хлору або броду, з сполукою формули

5



в якій  $p$  і  $R_4$  є такими, що були визначені для сполук формули (I), і одержують сполуку формули

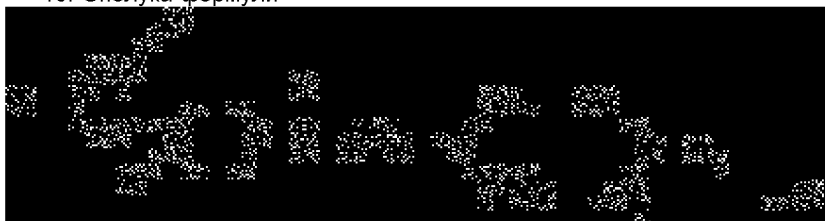
10



15

b3) ціаногрупу сполуки формули (Ia) відновлюють, одержуючи сполуку формули (I), в якій  $R_3$  є  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ .  
10. Сполука формули

20



25

в якій:

- $n$  дорівнює 1 або 2;
- $p$  дорівнює 1 або 2;
- $R_1$  - атом галогену; трифлуорметильний радикал;  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкіл;  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкокси; трифлуорметоксильний радикал;
- $R_2$  - атом водню або атом галогену;
- $R_4$  - ароматична група, вибрана з:

30



35

40

яка є незаміщеною або моно- або дизаміщеною замісником, вибраним незалежно з атома галогену;  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкілу;  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкокси; трифлуорметильного радикала; і яка має форму основи або солі приєднання кислоти, або форму гідрату або сольвату.

45

11. Медикамент, який відрізняється тим, що містить сполуку формули (I) за будь-яким з пп. 1 - 6 або сіль приєднання цієї сполуки з фармацевтично прийнятною кислотою, або гідрат або сольват сполуки формули (I).

12. Фармацевтична композиція, яка відрізняється тим, що містить сполуку формули (I) за будь-яким з пп. 1 - 6 або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват і щонайменше один фармацевтично прийнятний наповнювач.

50

13. Застосування сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1 - 6 для одержання медикаменту, призначеного для профілактики або лікування центральних або периферичних нейродегенеративних хвороб; аміотрофічного латерального склерозу, розсіяного склерозу; серцево-судинних станів, периферійних нейропатій; пошкодження оптичного нерва і сітківки; травми спинного мозку і черепних травм; атеросклерозу; стенозу; рубцювання; облісіння, раків, пухлин, метастазів, лейкемій, хронічних нейропатичних і запальних болів, автоімунних хвороб, переломів кісток; кісткових захворювань.

55

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2006, N 12, 15.12.2006. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

60

65