

Область техники

Данное изобретение относится к новым соединениям, которые являются антагонистами рецептора NK3 и, как таковые, применяются для лечения заболеваний, в которые вовлечен рецептор NK3.

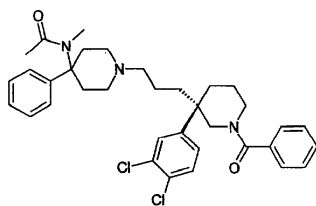
Уровень техники

Три тахикинина, вещество P (SP), нейрокинин А (НКА) и нейрокинин В (НКВ) широко распространены в центральной и периферийной нервной системе. Биологическое действие этих нейропептидов в первую очередь опосредовано связыванием и последующей активацией трех рецепторов нейрокинина, NK1, NK2 и NK3. Вещество P считается эндогенным лигандом для рецептора NK1, а НКА и НКВ - для рецепторов NK2 и NK3 соответственно. Однако недавно полученные данные показали, что в системе тахикининов существует перекрестная реакционная способность, которая может оказывать физиологическое воздействие, так как и НКА, и НКВ потенциально способны связывать и активировать рецептор NK1 (см. Maggi, C.A. et al.: Trends Pharmacol. Sci. 1997, 18, p. 351-5). Три подтипа рецептора принадлежат к надсемейству сопряженных с G-белком рецепторов и были клонированы в разных видах, включая мышей, крыс и человека (Nakanishi S.: Annu Rev. Neurosci. 1991, 14, p. 123-36).

Три рецептора тахикинина экспрессируются как в центральной, так и в периферийной нервной системе. Рецептор NK3 в основном экспрессируется в центральной нервной системе в областях, включающих кору головного мозга, стриатум, компактную черную субстанцию, брюшную тегментальную область, гипоталамус, миндалины и гиппокамп (Stoessl A.J. et al.: Brain Res. 1990, 534, p. 1-7, Koutcherov Y. et al.: Neuroreport. 2000, 11, p. 3127-31). На периферии рецептор NK3 экспрессируется в областях, включающих толстую кишку, почки, легкие и мочевой пузырь (Regoli D. et al.: Trends Pharmacol. Sci. 1988 Aug.; 9(8): 290-5, Kamali F.: Curr. Opin. Investig. Drugs. 2001 July; 2(7): 950-6). В центральной нервной системе рецептор NK3 экспрессируется на холинергических (Chen L.W. et al.: Neuroscience. 2001; 103(2): 413-22), норадренергических (ссылка в Oury-Donat F. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1995, 274, p. 148-54) и допаминергических нейронах (Keegan K.D. et al.: Br. J. Pharmacol. 1992, 105, p. 3-5). Согласно полученным результатам активация рецептора NK3 вовлечена в регулирование различных моноаминовых трансмиттеров, например допамина и ацетилхолина (Marco N. et al.: Neuropeptides. 1998, 32, p. 481-8, Stoessl A.J. et al.: Brain Res. 1990, 517, p. 111-6), норадреналина (Jung M. et al.: Neuroscience, 1996, 74, p. 403-14) и серотонина (Stoessl A.J. et al.: Brain Res. 1990, 517, p. 111-6).

Опосредованное рецептором NK3 регулирование моноаминовых систем подтверждает, что рецептор NK3 вовлечен в различные функции, включая память, изучение, корковую обработку и контроль поведения (Yip J. et al.: Br. J. Pharmacol. 1997, 122, p. 715-25, Ding Y.Q. et al.: J. Comp. Neurol. 1996, 364, p. 290-310, Mileusnic D. et al.: Neurobiol Aging. 1999, 20, p. 19-35), и что он является мишенью для различных физиологических и неврологических расстройств (Emonds-Alt X. et al.: Can J. Physiol. Pharmacol. 2002, 80, p. 482-8, Kamali F., Curr. Opin. Investig. Drugs. 2001, 2, p. 950-6, Langlois X. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 2001, 299, p. 712-7). Действительно, было описано, что рецептор NK3 вовлечен в модулирование тревоги (Ribeiro S.J. et al.: Neuropeptides. 1999, 33, p. 181-8).

Далее было описано, что антагонист рецептора NK3 SR142801 действует против шизофрении, в частности положительных симптомов. SR142801 описан, например, в EP 673928. Структура SR142801 представлена ниже (Kamali F.: Curr. Opin. Investig. Drugs. 2001 July; 2(7):950-6)



Было описано, что *in vivo* центральная активация рецептора NK3 опосредует гипертензию и тахикардию (Nagashima A. et al.: Brain Res. 487, 1989, p. 392-396, Takano Y. et al.: Brain Res. 1990, 528, p. 231-7, Picard P. et al.: Br. J. Pharmacol. 1994, 112, p. 240-9), в то время как периферийная активация рецептора NK3 опосредует пониженное кровяное давление и брадикардию (Couture R. et al.: Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 1989, 340, p. 547-57). Дополнительные исследования *in vivo* показали, что активация рецептора NK3 снижает всасывание воды, соли и алкоголя (Massi M. et al.: Brain Res. Bull. 1991, 26, p. 155-60, Massi M. et al.: Neurosci Lett. 1988, 92, p. 341-6 и Ciccocioppo R. et al.: Brain Res. Bull. 1994, 33, p. 71-7), что вместе с локализацией рецептора NK3 в МСН нейронах подтверждает роль рецептора NK3 в регулировании потребления пищи (Griffond B. et al.: J. Chem. Neuroanat. 1997, 12, p. 183-9). Далее исследования *in vivo* показали, что рецептор NK3 вовлечен в почечный контроль гомеостаза воды и электролитов (Yuan Y.D.: Brit. J. Pharmacol. 1997, 120, p. 785-96). Было описано, что активация рецептора NK3 ингибирует выделение желудочной кислоты (Improta G. et al.: Peptides. 1991, 12, p. 1433-4), вызывает дискинезию рта (Liminga U. et al.: Pharmacol. Biochem. Behav. 1991, 38, p. 617-20) и отек (Inoue H. et al.: Inflamm. Res. 1996, 45, p. 316-23).

Было описано, что активация NK3 *in vitro* способствует возникновению судорог (Maubach K.A. et al.: Neuroscience. 1998, 83, p. 1047-62) и гипервозбудимости при ишемическом повреждении (Stumm R. et

al.: J. Neurosci. 2001, 21, p. 798-811).

Было описано, что селективные неопептидные антагонисты рецептора NK3 с высоким сродством являются антиноцицептиками (Fioramonti J. et al.: Neurogastroenterol. Motil. 2003, 15, p. 363-9, Couture R. et al.: Life Sci. 2000, 66, p. 51-65, Julia V. et al.: Gastroenterology. 1999, 116, p. 1124-31, Coudore-Civiale M.A.: European Journal of Pharmacology. 1998, 361, p. 175-184) и анальгетиками (Houghton A.K. et al.: Neuropharmacology. 2000, 39, p. 133-40). Кроме того, исследования продемонстрировали стойкое воздействие антагониста рецептора NK3 на внутреннюю боль, часто возникающую при запоре (Mayer E.A. et al.: Gastroenterology. 1999, 116, p. 1250-2, Julia V. et al.: Gastroenterology. 1999, 116, p. 1124-31). Установлено, что подобное ингибирование рецептора NK3 предотвращает воспаление кишечника, что еще раз подчеркивает действие против воспаления пищеварительного тракта (Mazelin L. et al.: Life Sci. 1998, 63, p. 293-304), кашля, гиперчувствительность дыхательных путей, капиллярной гиперчувствительности и снижение бронхостеноза (Daoui S. et al.: Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 1998, 158, p. 42-8, Rumsey W.L. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 2001, 298, p. 307-15, Daoui S. et al.: Pulm. Pharmacol. Ther. 1997, 10, p. 261-70). Ингибирование рецептора NK3 как часть терапевтического курса для болезни Паркинсона было подтверждено в нескольких работах (Arenas E.: J. Neurosci. 1991, 11, p. 2332-8, Kemel M.L. et al.: J. Neurosci. 2002, 22, p. 1929-36).

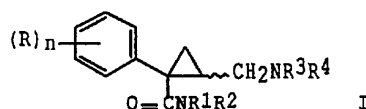
Следовательно, доклинические, *in vivo* и *in vitro* исследования подтверждают, что антагонисты рецептора NK3 важны для лечения или предотвращения различных расстройств, включая шизофрению, депрессию, тревогу, болезнь Паркинсона, боль, судороги, кашель, астму, гиперчувствительность дыхательных путей, капиллярную гиперчувствительность, бронхостеноз, воспаление кишечника, воспалительное заболевание пищеварительного тракта, гипертензию, дисбаланс гомеостаза воды и электролитов, ишемию, отек и экстравазацию плазмы.

Следовательно, существует необходимость в антагонистах рецептора NK3. Авторы данного изобретения обнаружили такие соединения с высоким сродством к рецептору NK3.

Несколько заявок на патент относятся к соединениям, писанным как антагонисты рецептора NK3, например EP 474561, EP 512901 и WO 03/051869. В частности, некоторые заявки на патент относятся к соединениям, описанным как антагонисты рецептора NK3, например WO 9710211, US 5434158 и EP 673928. В US 5750549 описаны производные циклопентана в качестве антагонистов рецептора NK3.

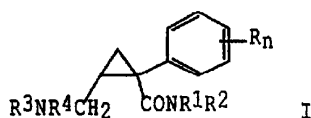
Все соединения в соответствии с данным изобретением являются производными циклопропила. Как описано далее, некоторые заявки на патент относятся к различным производным циклопентана. Однако ни одна из этих заявок на патент не относится к рецептору NK3 или другим рецепторам NK.

В JP 03056415 описаны производные циклопропана формулы



для лечения церебральной ишемии.

В EP 68999 описаны производные циклопропана формулы

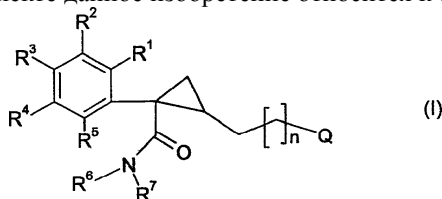


для лечения депрессии.

Сущность изобретения

Объектом данного изобретения являются соединения, которые являются антагонистами рецептора NK3. Некоторые из этих соединений также могут иметь сродство к рецептору NK1 и/или NK2.

Следовательно, в одном аспекте данное изобретение относится к соединению общей формулы



где заместители такие, как описаны ниже,

или его соли, в частности к его фармацевтически приемлемым кислотно-аддитивным солям.

В частности, данное изобретение относится к (1S,2R)-изомерам таких соединений.

Далее, в данном изобретении представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), такое как описано далее, или его фармацевтически приемлемую соль. Следовательно, в данном изобретении представлено соединение формулы (I), такое как представлено ниже, или его фармацевтически приемлемая соль для применения в медицине.

В изобретении также представлено применение соединения формулы (I), такого как представлено ниже, или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения заболеваний, выбранных из группы, включающей шизофрению, психотические расстройства, депрессию, тревогу, болезнь Паркинсона, боль, судороги, кашель, астму, гиперчувствительность дыхательных путей, капиллярную гиперчувствительность, бронхостеноз, воспаление кишечника, воспалительное заболевание пищеварительного тракта, гипертензию, дисбаланс гомеостаза воды и электролитов, ишемию, отек и экстравазацию плазмы.

Далее, данное изобретение относится к способу лечения заболеваний, выбранных из группы, включающей шизофрению, психотические расстройства, депрессию, тревогу, болезнь Паркинсона, боль, судороги, кашель, астму, гиперчувствительность дыхательных путей, капиллярную гиперчувствительность, бронхостеноз, воспаление кишечника, воспалительное заболевание пищеварительного тракта, гипертензию, дисбаланс гомеостаза воды и электролитов, ишемию, отек и экстравазацию плазмы, который включает введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), такого, как описано ниже, или его фармацевтически приемлемой соли.

Подробное описание изобретения

Определения.

Термин «галоген» означает фтор, хлор, бром или йод.

Выражение «C₁₋₆алк(ен/ин)ил» означает C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил или C₂₋₆алкинил.

Термин «C₁₋₆алкил» относится к разветвленной или неразветвленной алкильной группе, имеющей от 1 до 6 атомов углерода включительно, содержащей, но не ограниченной ими, метил, этил, 1-пропил, 2-пропил, 1-бутил, 2-бутил, 2-метил-2-пропил и 2-метил-1-пропил.

Термин «C₂₋₆алкенил» означает группы, имеющие от 2 до 6 атомов углерода, содержащие одну двойную связь, включающие, но не ограниченные ими, этенил, пропенил и бутенил.

Термин «C₂₋₆алкинил» означает группы, имеющие от 2 до 6 атомов углерода, содержащие одну тройную связь, включающие, но не ограниченные ими, этинил, пропилил и бутил.

Выражение «C₃₋₈циклоалк(ен)ил» означает C₃₋₈циклоалкил или C₃₋₈циклоалкенил.

Термин «C₃₋₈циклоалкил» означает моноциклический или бициклический карбоцикл, имеющий от 3 до 8 атомов углерода, включающий, но не ограниченный ими, циклопропил, циклопентил, циклогексил и т.д.

Термин «C₃₋₈циклоалкенил» означает моноциклический или бициклический карбоцикл, имеющий от 3 до 8 атомов углерода и одну двойную связь, включающий, но не ограниченный ими, циклопропенил, циклопентенил, циклогексенил и т.д.

В выражении «C₃₋₈циклоалк(ен)ил-C₁₋₆алк(ен/ин)ил» термины «C₃₋₈циклоалк(ен)ил» и «C₁₋₆алк(ен/ин)ил» такие, как определены выше.

Термин «C₁₋₆алк(ен/ин)илокси» относится к группе формулы C₁₋₆алк(ен/ин)ил-O-, где C₁₋₆алк(ен/ин)ил такой, как определен выше.

Термины «C₁₋₆алк(ен/ин)илкарбонил», «C₁₋₆алк(ен/ин)иламинокарбонил» и «ди(C₁₋₆алкил)аминокарбонил» относятся к группам формулы C₁₋₆алк(ен/ин)ил-CO, C₁₋₆алк(ен/ин)ил-NH-CO и (C₁₋₆алк(ен/ин)ил)₂-N-CO соответственно, где C₁₋₆алк(ен/ин)ил такой, как определен выше.

В выражениях «C₁₋₆алк(ен/ин)иламино», «ди(C₁₋₆алкил)амино», «C₁₋₆алк(ен/ин)илтио», «галоген-C₁₋₆алк(ен/ин)ил», «галоген-C₁₋₆алк(ен/ин)илсульфонил», «галоген-C₁₋₆алк(ен/ин)илсульфанил», «C₁₋₆алк(ен/ин)илсульфонил» и «C₁₋₆алк(ен/ин)илсульфанил» и т.д., термины «C₁₋₆алк(ен/ин)ил» и «гало» такие, как определены выше.

В данном описании термин «ацил» относится к формуле, C₁₋₆алк(ен/ин)илкарбонилу, арилкарбонилу, арил-C₁₋₆алк(ен/ин)илкарбонилу, C₃₋₈циклоалк(ен)илкарбонилу или C₃₋₈циклоалк(ен)ил-C₁₋₆алк(ен/ин)илкарбонилу, где C₁₋₆алк(ен/ин)ил и C₃₋₈циклоалк(ен)ил такие, как определены выше, и арил такой, как определен ниже.

Термин «тиоацил» означает соответствующую ацильную группу, в которой карбонильная группа замещена тиокарбонильной группой.

Термин «арил» относится к карбоциклической ароматической группе, такой как фенил или нафтил, в частности фенил, и включает замещенную и незамещенную карбоциклические ароматические группы. Таким образом, арил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из списка заместителей, представленного ниже. Следовательно, термин арил в данном описании означает необязательно замещенную карбоциклическую ароматическую группу, например фенил или нафтил, такую, что указанная ароматическая группа замещена одним или более заместителями, выбранными из списка заместителей, представленного ниже, например C₁₋₆алкила или галогена. Арил предпочтительно является моно- или бициклическим.

Термин «гетероарил» относится к ароматической группе, содержащей по крайней мере один атом углерода и один или более гетероатомов, выбранных из O, S или N. В данном описании термин «гетероарил» относится к моно- или бициклической гетероциклической группе, включающей, но не ограниченной ими, индолил, тиенил, пиримидил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, имидазолил, бензофуранил, бензотиенил, пиридил и фуранил, в частности пиримидил, индолил и тиенил. Термин «гете-

роарил» в данном описании включает замещенный и незамещенный гетероарил. Таким образом, арил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из списка заместителей, представленного ниже, например C_{1-6} алкила или галогена.

Термин «моноциклический гетероарил» в данном описании относится к 5-6-членной ароматической системе, содержащей от 1 до 5 атомов углерода и один или более гетероатом, выбранный из O, S или N.

Следовательно, термин «гетероарил» относится к 5-членным моноциклическим кольцам, таким как, но не ограниченным ими, 1Н-тетразолил, 3Н-1,2,3-оксадиазолил, 3Н-1,2,4-оксадиазолил, 3Н-1,2,5-оксадиазолил, 1,3,2-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,4,2-оксадиазолил, 3Н-1,2,4-диоксазолил, 1,3,2-диоксазолил, 1,4,2-диоксазолил, 3Н-1,2,3-дигиазолил, 3Н-1,2,4-дигиазолил, 1,3,2-дигиазолил, 1,4,2-дигиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, 1Н-1,2,3-триазолил, 1Н-1,2,4-триазолил, изоксазолил, оксазолил, изотиазолил, тиазолил, 1Н-имидазолил, 1Н-пиразолил, 1Н-пирролил, фуранил, тиенил, 1Н-пентазол.

Далее, термин «гетероарил» относится к 6-членным моноциклическим кольцам, таким как, но не ограниченным ими, 1,2,3-оксазинил, 1,2,4-оксазинил, 1,2,5-оксазинил, 4Н-1,3,5-оксазинил, 1,4,2-оксазинил, 1,4,3-оксазинил, 1,2,3-диоксазинил, 1,2,4-диоксазинил, 4Н-1,3,2-диоксазинил, 4Н-1,3,5-диоксазинил, 1,4,2-диоксазинил, 2Н-1,5,2-диоксазинил, 1,2,3-дигиазинил, 1,2,4-дигиазинил, 4Н-1,3,2-дигиазинил, 4Н-1,3,5-дигиазинил, 1,4,2-дигиазинил, 2Н-1,5,2-дигиазинил, 2Н-1,2,3-оксадиазинил, 2Н-1,2,4-оксадиазинил, 2Н-1,2,5-оксадиазинил, 2Н-1,2,6-оксадиазинил, 2Н-1,3,4-оксадиазинил, 2Н-1,3,5-оксадиазинил, 2Н-1,2,3-тиадиазинил, 2Н-1,2,4-тиадиазинил, 2Н-1,2,5-тиадиазинил, 2Н-1,2,6-тиадиазинил, 2Н-1,3,4-тиадиазинил, 2Н-1,3,5-тиадиазинил, 1,2,3-триазинил, 1,2,4-триазинил, 1,3,5-триазинил, 2Н-1,2-оксазинил, 2Н-1,3-оксазинил, 2Н-1,4-оксазинил, 2Н-1,2-тиазинил, 2Н-1,3-тиазинил, 2Н-1,4-тиазинил, пиразинил, пиридазинил, пиримидил, пиридил, 2Н-пиранил, 2Н-тиенил.

Наконец, термин «гетероарил» также относится к бициклическим кольцам, таким как, но не ограниченным ими, 3Н-1,2,3-бензоксадиазолил, 1,3,2-бензодиоксазолил, 3Н-1,2,3-бензодигиазолил, 1,3,2-бензодигиазолил, бензфуранил, 1,2,3-бензоксадиазолил, 1,2,3-бензотиадиазолил, 2,1,3-бензотиадиазолил, 1Н-бензотриазолил, 1,2-бензизоксазолил, 2,1-бензизоксазолил, бензоксазолил, 1,2-бензотиазиолил, 2,1-бензотиазиолил, бензотиазиолил, 1Н-бензимидазолил, 1Н-индазолил, 3Н-1,2-бензоксадиолил, 1,3-бензоксадиолил, 3Н-2,1-бензоксадиолил, 3Н-1,2-бензодиоксолил, 1,3-бензодиоксолил, 3Н-1,2-бензодитиолил, 1,3-бензодитиолил, 1Н-индолил, 2Н-изоиндолил, бензофуранил, изобензофуранил, 1-бензотиенил, 2-бензотиенил, 1Н-2,1-бензоксазинил, 1Н-2,3-бензоксазинил, 2Н-1,2-бензоксазинил, 2Н-1,3-бензоксазинил, 2Н-1,4-бензоксазинил, 2Н-3,1-бензоксазинил, 1Н-2,1-бензотиазинил, 1Н-2,3-бензотиазинил, 2Н-1,2-бензотиазинил, 2Н-1,3-бензотиазинил, 2Н-1,4-бензотиазинил, 2Н-3,1-бензотиазинил, циннолинил, фталазинил, хиनाзолинил, хиноксалинил, изохинолил, хинолил, 1Н-2-бензопиранил, 2Н-1-бензопиранил, 1Н-2-бензотиопиранил или 2Н-1-бензотиопиранил.

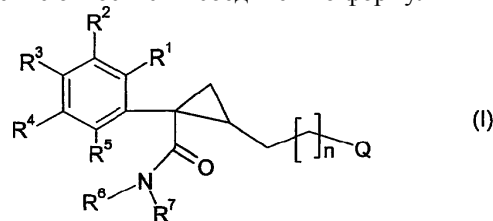
Выражение «список заместителей» включает заместители, выбранные из группы, включающей галоген, циано, нитро, C_{1-6} алкил (например, метил), C_{1-6} алкиламино, ди(C_{1-6} алкил)амино, C_{1-6} алкилкарбонил, аминокарбонил, C_{1-6} алкиламинокарбонил, ди(C_{1-6} алкил)аминокарбонил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, алкилсульфонил, гидроксид, трифторметил, трифторметилсульфонил, C_{1-6} алкилкарбониламино и C_{1-6} алкилкарбонил C_{1-6} алкиламино.

Термин «лечение», применяемый в данном описании, в контексте заболевания или расстройства, включает также их предотвращение, если оно возможно.

Соединения в соответствии с данным изобретением и их соли

Данное изобретение относится к соединениям формулы (I), которые являются антагонистами рецептора NK3. Эти продукты могут применяться для лечения определенных заболеваний, таких как, например, шизофрения, психотические расстройства, депрессия, тревога или болезнь Паркинсона.

В одном аспекте изобретение относится к соединению формулы



или его соли, такой как фармацевтически приемлемая соль;

где R^1 - R^5 независимо выбирают из водорода, галогена, циано, нитро, C_{1-6} алк(ен/ин)ила (например, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила или C_{2-6} алкинила; такого как метил), C_{3-8} циклоалк(ен)ила (например, C_{3-8} циклоалкила), C_{3-8} циклоалк(ен)ил- C_{1-6} алк(ен/ин)ила (например, C_{3-8} циклоалкил- C_{1-6} алкила), amino, C_{1-6} алк(ен/ин)иламино (например, C_{1-6} алкиламино), ди(C_{1-6} алк(ен/ин)ил)амино (например, ди(C_{1-6} алкил)амино), C_{1-6} алк(ен/ин)илкарбонила (например, C_{1-6} алкилкарбонил), аминокарбонила,

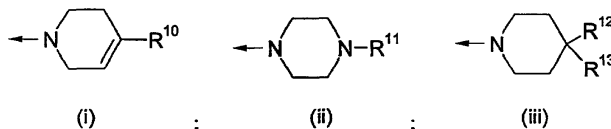
C_{1-6} алк(ен/ин)иламинокарбонила (например, C_{1-6} алкиламинокарбонила), ди(C_{1-6} алк(ен/ин)ил)аминокарбонила (например, ди(C_{1-6} алкил)аминокарбонила), гидроксид, C_{1-6} алк(ен/ин)илокси (например, C_{1-6} алкокси, такого как метокси), C_{1-6} алк(ен/ин)илтио (например, C_{1-6} алкилтио, такого как метилтио), галоген- C_{1-6} алк(ен/ин)ила (например, галоген- C_{1-6} алкила, такого как трифторметил), галоген- C_{1-6} алк(ен/ин)илсульфонила (например, трифторметилсульфонила), галоген- C_{1-6} алк(ен/ин)илсульфанила (например, трифторметилсульфанила) и C_{1-6} алк(ен/ин)илсульфонила (например, C_{1-6} алкилсульфонила);

R^6 выбирают из водорода, галоген- C_{1-6} алк(ен/ин)ила (например, трифторметила), C_{1-6} алк(ен/ин)ила (например, C_{1-6} алкила, такого как метил, C_{2-6} алкенила или C_{2-6} алкинила), C_{3-8} циклоалк(ен)ила (например, C_{3-8} циклоалкила) и C_{3-8} циклоалк(ен)ил- C_{1-6} алк(ен/ин)ила (например, C_{3-8} циклоалкил- C_{1-6} алкила);

R^7 является арилом или гетероарилом или R^7 является группой арил- CR^8R^9 , где R^8 и R^9 независимо выбирают из водорода, C_{1-6} алк(ен/ин)ила (например, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила или C_{2-6} алкинила, такого как метил), C_{3-8} циклоалк(ен)ила (например, C_{3-8} циклоалкила) и C_{3-8} циклоалк(ен)ил- C_{1-6} алк(ен/ин)ила (например, C_{3-8} циклоалкил- C_{1-6} алкила);

n равно 0, 1 или 2;

Q выбирают из (i)-(vii), стрелки указывают на место присоединения:



где R^{10} является необязательно замещенным арилом;

R^{11} выбирают из необязательно замещенного арила или необязательно замещенного бензила, галоген- C_{1-6} алк(ен/ин)илсульфонила (например, трифторметилсульфонила), C_{1-6} алк(ен/ин)илсульфонила (например, C_{1-6} алкилсульфонила), арилсульфонила, арилацила, C_{1-6} алк(ен/ин)илкарбонила (например, C_{1-6} алкилкарбонила), аминокарбонила, C_{1-6} алк(ен/ин)иламинокарбонила (например, C_{1-6} алкиламинокарбонила) и ди(C_{1-6} алк(ен/ин)ил)аминокарбонила (например, ди(C_{1-6} алкил)аминокарбонила);

R^{12} является необязательно замещенным арилом;

R^{13} является водородом, гидроксид, циано или амино либо одной или более из следующих групп:

- NHC_{1-6} алк(ен/ин)ил (например, - NHC_{1-6} алкил, - NHC_{2-6} алкенил или - NHC_{2-6} алкинил, такой как метил);

- $N(C_{1-6}$ алк(ен/ин)ил) $_2$ (например, - $N(C_{1-6}$ алкил) $_2$);

- $NR^{14}COR^{15}$, где R^{14} является водородом или C_{1-6} алк(ен/ин)илом и R^{15} является C_{1-6} алк(ен/ин)илом или C_{3-8} циклоалк(ен)илом;

- $NR^{16}COCONR^{17}R^{18}$, где R^{16} является водородом или C_{1-6} алк(ен/ин)илом и R^{17} и R^{18} независимо выбирают из водорода и C_{1-6} алк(ен/ин)ила (например, C_{1-6} алкила) или C_{3-8} циклоалкила или R^{17} и R^{18} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, пиперазинил или морфолинил, где указанный пиперидинил, пиперазинил или морфолинил необязательно замещены (например, не замещены или замещены) C_{1-6} алк(ен/ин)илом;

- $NR^{19}CONR^{20}R^{21}$, где R^{19} является водородом или C_{1-6} алк(ен/ин)илом и R^{20} и R^{21} независимо выбирают из водорода и C_{1-6} алк(ен/ин)ила или C_{3-8} циклоалкила или R^{20} и R^{21} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, пиперазинил или морфолинил, где указанный пиперидинил, пиперазинил или морфолинил необязательно замещены (например, не замещены или замещены) C_{1-6} алк(ен/ин)илом;

- $NR^{22}SO_2R^{23}$, где R^{22} является водородом или C_{1-6} алк(ен/ин)илом или C_{3-8} циклоалкилом и R^{23} является амином, C_{1-6} алк(ен/ин)илом или C_{3-8} циклоалкилом;

- COR^{24} , где R^{24} является C_{1-6} алк(ен/ин)илом или C_{3-8} циклоалкилом;

- $CONR^{25}R^{26}$, где R^{25} и R^{26} независимо выбирают из водорода, C_{1-6} алк(ен/ин)ила или C_{3-8} циклоалкила или R^{25} и R^{26} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, пиперазинил или морфолинил, где указанный пиперидинил, пиперазинил или морфолинил необязательно замещены (например, не замещены или замещены) C_{1-6} алк(ен/ин)илом, в частности C_{1-6} алкилом;

- $NHCOOR^{42}$, где R^{42} является C_{1-6} алк(ен/ин)илом или C_{3-8} циклоалк(ен)илом;

X , Y и Z независимо выбирают из связи O ; NR^{27} ; $CR^{29}R^{29}$ и $S(O)_m$, m равно 0, 1 или 2;

R^{27} выбирают из водорода, C_{1-6} алк(ен/ин)ила (например, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила или C_{2-6} алкинила), C_{3-8} циклоалкила и C_{3-8} циклоалкил- C_{1-6} алкила, трифторметила, ацила, тиоацила и трифторметилсульфонила, или

R^{27} является группой $R^{30}SO_2$ -, $R^{30}OCO$ - или $R^{30}SCO$ -, где R^{30} является C_{1-6} алк(ен/ин)илом (например, C_{1-6} алкилом, C_{2-6} алкенилом или C_{2-6} алкинилом), C_{3-8} циклоалкилом или C_{3-8} циклоалкил- C_{1-6} алкилом, или

R^{27} является группой $R^{31}R^{32}NCO$ - или $R^{31}R^{32}NCS$ -, где R^{31} и R^{32} независимо выбирают из водорода, C_{1-6} алк(ен/ин)ила (например, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила или C_{2-6} алкинила), C_{3-8} циклоалкила и C_{3-8} циклоалкил- C_{1-6} алкила и арила, где указанный арил необязательно замещен (т.е. не замещен или за-

мещен), например, одним или более заместителями, выбранными из C_{1-6} алкила или галогена; или R^{31} и R^{32} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пирролидинил, пиперидинил или пергидроазепинил;

R^{28} и R^{29} независимо выбирают из водорода, галогена, такого как фтор, C_{1-6} алк(ен/ин)ил (например, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил или C_{2-6} алкинил), C_{3-8} циклоалкил или C_{3-8} циклоалкил- C_{1-6} алкил;

R^{33} - R^{36} независимо выбирают из водорода, галогена, циано, нитро, C_{1-6} алк(ен/ин)ила (например, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила или C_{2-6} алкинила), C_{3-8} циклоалкила и C_{3-8} циклоалкил-алкила, amino, C_{1-6} алкиламино, ди(C_{1-6} алкил)амино, C_{1-6} алкилкарбонила, аминокарбонила, C_{1-6} алкиламинокарбонила, ди(C_{1-6} алкил)аминокарбонила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкилтио, гидроксид, галоген- C_{1-6} алк(ен/ин)ила, предпочтительно трифторметила, трифторметилсульфонила и C_{1-6} алкилсульфонила;

R^{37} - R^{38} либо оба являются водородом, либо сконденсированы вместе в этиленовой цепи CH_2-CH_2 - с образованием азабицикло[3.2.1]октан-ила;

R^{39} - R^{41} независимо выбирают из водорода и списка заместителей, такого как определен выше; при условии, что не более чем один из X, Y и Z может быть связью, и при условии, что две соседние группы X, Y или Z не могут одновременно быть выбраны из O или S.

Для дальнейшей иллюстрации данного изобретения, без ограничений, следующие варианты R^2 - R^5 включены в объем данного изобретения, в частности для соединений или их солей:

R^1 - R^5 независимо выбирают из водорода, галогена, циано, C_{1-6} алкила, C_{3-8} циклоалкила, C_{3-8} циклоалкил- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкилокси, C_{1-6} алкилтио и трифторметила;

R^1 - R^5 независимо выбирают из водорода и C_{1-6} алкила;

R^1 - R^5 независимо выбирают из водорода, Cl, F, циано, метила, метокси, метилтио и трифторметила;

R^1 - R^5 являются водородом;

R^1 - R^5 независимо выбирают из водорода и галогена;

R^1 - R^5 независимо выбирают из водорода, хлора и фтора;

R^1 - R^5 независимо выбирают из водорода и хлора;

R^1 - R^5 независимо выбирают из водорода и фтора;

R^2 является хлором и R^3 является водородом, R^2 и R^3 являются хлором, R^2 является фтором и R^3 является водородом или R^2 и R^3 являются фтором, где остальные из R^1 - R^5 могут быть, например, водородом, или они также могут быть заместителями из представленного выше списка;

по крайней мере один из R^1 - R^5 является F или Cl, такие как соединения в соответствии с данным изобретением, в которых R^3 является F или Cl;

R^1 - R^5 независимо выбирают из H и циано;

R^1 - R^5 независимо выбирают из H и C_{1-6} алк(ен/ин)ила;

R^1 - R^5 независимо выбирают из H и C_{1-6} алкила, такого как метил или этил;

R^1 - R^5 независимо выбирают из H и C_{1-6} алк(ен/ин)илокси, предпочтительно, C_{1-6} алкокси, такого как метокси;

R^1 - R^5 независимо выбирают из H и C_{1-6} алкилтио, такого как метилтио;

R^1 - R^5 независимо выбирают из H и трифторметила;

по крайней мере 3 из R^1 - R^5 являются водородом, например 3, 4 или все R^1 - R^5 являются водородом;

один из R^1 - R^5 замещен, например, в положениях R^2 или R^3 , например, галогеном (например, F или Cl), C_{1-6} алкилом (например, метилом), C_{1-6} алкокси (например, метокси), в то время как остальные R^1 - R^5 являются водородом;

два из R^1 - R^5 замещены, например, в положениях R^2 или R^3 , например, заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген (например, F или Cl), C_{1-6} алкил (например, метил), C_{1-6} алкокси (например, метокси), в то время как остальные R^1 - R^5 являются водородом.

Для дальнейшей иллюстрации данного изобретения, без ограничений, следующие варианты R^6 включены в объем данного изобретения, в частности, для соединений или их солей:

R^6 выбирают из водорода, галоген- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкила, C_{3-8} циклоалкила и C_{3-8} циклоалкил- C_{1-6} алкила;

R^6 выбирают из водорода и C_{1-6} алк(ен/ин)ила;

R^6 является водородом;

R^6 является C_{1-6} алкилом;

R^6 является метилом;

R^6 является этилом.

Если R^7 является арилом или гетероарилом, понятно, что арил и гетероарил такие, как определены далее, и могут быть выбраны из них.

В одном аспекте данное изобретение относится к соединениям формулы (I), в которых R^7 является арилом, таким как определен далее. Для дальнейшей иллюстрации данного изобретения, без ограничений, следующие варианты R^7 , где R^7 является арилом, включены в объем данного изобретения, в частности, для соединений или их солей:

R^7 является незамещенным фенилом;

R^7 является фенилом, замещенным одним или более заместителями, например, моно- или дизаме-

шенным, где заместители независимо выбирают из списка заместителей, представленного выше, включая, например, галоген и C₁₋₆алкил;

R⁷ является незамещенным фенилом и R⁶ является водородом;

R⁷ является незамещенным фенилом и R⁶ является метилом.

Для дальнейшей иллюстрации данного изобретения, без ограничений, следующие варианты R⁷, где R⁷ является группой арил-CR⁸R⁹-, включены в объем данного изобретения, в частности, для соединений или их солей:

R⁸ и R⁹ независимо выбирают из водорода, C₁₋₆алкила, C₃₋₈циклоалкила и C₃₋₈циклоалкил-C₁₋₆алкила;

R⁸ и R⁹ независимо выбирают из водорода и C₁₋₆алкила;

R⁸ и R⁹ независимо выбирают из водорода и метила;

R⁸ и R⁹ являются водородом;

R⁸ является водородом и R⁹ является метилом;

R⁸ и R⁹ являются метилом.

Понятно, что для R⁷, являющегося «арил-CR⁸R⁹», арил из арил-CR⁸R⁹ такой, как определен далее, например, может иметь одну или более из следующих характеристик:

арил является моноциклическим или бициклическим;

арил незамещен;

арил является фенилом;

арил является нафталином, арил замещен одним или более заместителями, предпочтительно выбранными из группы, включающей галоген, циано, нитро, C₁₋₆алкилом, C₂₋₆алкенилом, C₂₋₆алкинилом, C₃₋₈циклоалкилом, C₃₋₈циклоалкил-C₁₋₆алкилом, amino, C₁₋₆алкиламино, ди(C₁₋₆алкил)амино, C₁₋₆алкилкарбонил, аминокарбонил, C₁₋₆алкиламинокарбонил, ди(C₁₋₆алкил)аминокарбонил, C₁₋₆алкилкарбониламино, C₁₋₆алкилкарбонилC₁₋₆алкиламино, C₁₋₆алкокси (например, метокси), C₁₋₆алкилтио, гидроксид, трифторметилом, дифторметилом, фторметилом и трифторметилсульфонилом;

арил, например фенил, является необязательно замещенным фенилом;

арил, например фенил, является моно- или полизамещенным, например дизамещенным, например, галогеном, таким как фтор или хлор, и/или, например, C₁₋₆алкокси (например, метокси).

В предпочтительном варианте R⁷ является арил-CR⁸R⁹-, выбранным из бензила или замещенного бензила, например бензила, замещенного галогеном, например 4-галобензила, такого как 4-фторбензил, или 2-галобензила, такого как 2-хлорбензил, или 3,4-дихлорбензиламида, 3,4-диметоксибензиламида, метил-1-фенилэтила, метил-1-(4-метоксифенил)этила или нафталин-1-илметила.

Другие варианты данного изобретения относятся к соединениям формулы (I), в которых R⁶ является водородом или метилом.

Другие аспекты данного изобретения относятся к соединениям формулы (I), в которых Q является (i). Один из аспектов данного изобретения относится к вариантам данного изобретения, в которых Q является (i) и арил из R¹⁰ выбирают из арилов, определенных далее.

В других вариантах данное изобретение относится к соединению или соли в соответствии с данным изобретением, где Q является (ii), предпочтительно R¹¹ выбирают из необязательно замещенного (т.е. замещенного или нет) арила или необязательно замещенного (т.е. замещенного или нет) бензила, трифторметилсульфонила, C₁₋₆алкилсульфонила, арилсульфонила, арилацила, C₁₋₆алкилкарбонила, аминокарбонила, C₁₋₆алкиламинокарбонила и ди(C₁₋₆алкил)аминокарбонила, где указанный арил выбирают из арилов, определенных далее. Бензил может быть замещен одним или более заместителями, выбранными из списка заместителей, представленного выше.

В других вариантах данное изобретение относится к соединению или соли в соответствии с данным изобретением, в которых Q является (iii).

Для дальнейшей иллюстрации данного изобретения, без ограничений, следующие варианты R¹² включены в объем данного изобретения, в частности, для соединений или их солей:

R¹² является арилом, таким как определен далее;

R¹² является незамещенным фенилом;

R¹² является фенилом, замещенным одним или более заместителями, например моно- или дизамещенным, где заместители предпочтительно выбраны из списка заместителей, представленного выше;

арил, например фенил, в R¹² замещен одним или более, например одним или двумя, заместителями, выбранными из галогена и трифторметила;

арил, например фенил, в R¹² замещен по крайней мере одним хлором или по крайней мере одним фтором и по крайней мере одним трифторметилом;

арил, например фенил, в R¹² замещен одним Cl и одним трифторметилом;

R¹² является 4-хлор-3-трифторметилфенилом.

Следующие варианты соединения в соответствии с данным изобретением, в котором Q является (iii), также включены в объем данного изобретения:

R¹² является арилом, замещенным одним или более заместителями, выбранными из галогена и аминоацила, и R¹³ является водородом;

R¹² является фенилом, замещенным одним или более заместителями, например моно- или дизаме-

шенным, где заместители выбраны из галогена и аминоацила, и R^{13} является водородом.

В одном из вариантов, в которых Q является (iii), группа R^{13} является гидроксигруппой. В предпочтительном варианте R^{12} является 4-хлор-3-трифторметилфенилом и R^{13} является гидроксигруппой.

В других вариантах (iii) R^{13} является $-NR^{14}COR^{15}$, где R^{14} и R^{15} такие, как определены далее. Для дальнейшей иллюстрации данного изобретения, без ограничений, следующие варианты R^{13} включены в объем данного изобретения, в частности, для соединений или их солей:

R^{14} является водородом;

R^{14} является метилом;

R^{15} является метилом;

R^{14} является водородом или C_{1-6} алкилом и R^{15} является C_{1-6} алкилом или C_{3-8} циклоалкилом;

R^{14} является H или CH_3 ;

R^{15} является CH_3 ;

R^{14} является водородом и R^{15} является метилом;

R^{14} и R^{15} являются метилом.

В других вариантах (iii) R^{13} является $-NR^{16}COCONR^{17}R^{18}$, где R^{16} , R^{17} и R^{18} такие, как определены далее. Для дальнейшей иллюстрации данного изобретения, без ограничений, следующие варианты R^{13} включены в объем данного изобретения, в частности, для соединений или их солей:

R^{16} является водородом или C_{1-6} алкилом и где R^{17} и R^{18} независимо выбирают из водорода, C_{1-6} алкила и C_{3-8} циклоалкила;

R^{16} является водородом или C_{1-6} алкилом и где R^{17} и R^{18} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, пиперазинил или морфолинил, где указанные пиперидинил, пиперазинил и морфолинил необязательно замещены C_{1-6} алкилом, например метилом;

R^{16} , R^{17} и R^{18} являются водородом (например, оксаламид, $-NHCOCONH_2$);

R^{16} является C_{1-6} алкилом и R^{17} и R^{18} являются водородом (например, N- C_{1-6} алкилоксаламид);

R^{16} и R^{17} являются водородом и R^{18} является C_{1-6} алкилом (например, N'- C_{1-6} алкил-N-оксаламид);

R^{16} и R^{17} являются C_{1-6} алкилом и R^{18} является водородом (например, N'- C_{1-6} алкил-N- C_{1-6} алкил оксаламид);

R^{16} является водородом и R^{17} и R^{18} являются C_{1-6} алкилом, например метилом (например, N',N'-ди(C_{1-6} алкил)-N-оксаламид);

R^{16} является водородом и R^{17} и R^{18} являются метилом;

R^{16} , R^{17} и R^{18} являются C_{1-6} алкилом (например, N',N'-ди(C_{1-6} алкил)-N- C_{1-6} алкилоксаламидом).

В других вариантах (iii) R^{13} является $-NR^{19}CONR^{20}R^{21}$, где R^{19} , R^{20} и R^{21} такие, как определены далее. Для дальнейшей иллюстрации данного изобретения, без ограничений, следующие варианты R^{13} включены в объем данного изобретения, в частности, для соединений или их солей:

R^{19} , R^{20} и R^{21} независимо выбирают из водорода, C_{1-6} алкила и C_{3-8} циклоалкила;

R^{19} , R^{20} и R^{21} независимо выбирают из водорода и C_{1-6} алкила;

R^{19} , R^{20} и R^{21} являются водородом;

R^{19} является C_{1-6} алкилом и R^{20} и R^{21} являются водородом;

R^{19} и R^{20} являются водородом и R^{21} является C_{1-6} алкилом;

R^{19} и R^{20} независимо выбирают из C_{1-6} алкила и R^{21} является H;

R^{19} является H и R^{20} и R^{21} независимо выбирают из C_{1-6} алкила или R^{19} , R^{20} и R^{21} независимо выбирают из C_{1-6} алкила;

R^{19} является H и R^{20} и R^{21} независимо выбирают из группы, включающей водород, Me, Et, Bu и i-Pr.

В других вариантах (iii) R^{13} является $-NR^{22}SO_2R^{23}$, где R^{22} и R^{23} такие, как определены далее. Для дальнейшей иллюстрации данного изобретения, без ограничений, следующие варианты R^{13} включены в объем данного изобретения, в частности, для соединений или их солей:

R^{22} является водородом или C_{1-6} алкилом или C_{3-8} циклоалкилом и R^{23} является аминной, C_{1-6} алкилом или C_{3-8} циклоалкилом;

R^{22} является водородом и R^{23} является C_{1-6} алкилом, например метилом (например N-(C_{1-6} алкилсульфонамидом) или R^{22} и R^{23} независимо выбирают из C_{1-6} алкила, например метила, например N- C_{1-6} алкил(C_{1-6} алкилсульфонамида);

R^{22} является водородом;

R^{23} является метилом;

R^{22} и R^{23} являются метилом;

R^{22} является водородом и R^{23} является метилом.

В других вариантах (iii) R^{13} является $-COR^{24}$, где R^{24} такой, как определен далее. Следующие варианты R^{13} также включены в объем данного изобретения без ограничений, в частности, для соединений или их солей:

R^{24} является C_{1-6} алкилом;

R^{24} является метилом.

В других вариантах (iii) R^{13} является $-\text{CONR}^{25}\text{SR}^{26}$, где R^{25} и R^{26} такие, как определены далее. Для дальнейшей иллюстрации данного изобретения, без ограничений, следующие варианты R^{13} включены в объем данного изобретения, в частности, для соединений или их солей:

R^{25} и R^{26} независимо выбирают из водорода, C_{1-6} алкила и C_{3-8} циклоалкила;

R^{25} и R^{26} независимо выбирают из водорода и метила;

R^{25} и R^{26} являются водородом;

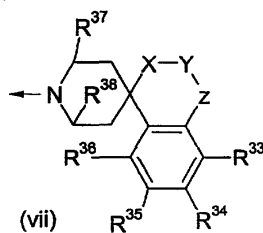
R^{25} и R^{26} являются метилом;

R^{25} является метилом и R^{26} является водородом;

R^{25} и R^{26} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, пиперазинил или морфолинил, где указанные пиперидинил, пиперазинил и морфолинил необязательно замещены C_{1-6} алкилом, в предпочтительном варианте пиперидинил, пиперазинил и морфолинил не замещены;

R^{25} и R^{26} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, где указанный пиперидинил необязательно замещен C_{1-6} алкилом, предпочтительно пиперидинил не замещен.

В других вариантах данное изобретение относится к соединению или его соли в соответствии с данным изобретением, где Q является (vii) как описано выше



Для дальнейшей иллюстрации данного изобретения, без ограничений, следующие варианты (vii) включены в объем данного изобретения:

Y является связью и X и Z независимо выбирают из O, NR^{27} и $\text{CR}^{28}\text{R}^{29}$ и $\text{S}(\text{O})_m$ при условии, что X и Z одновременно не могут быть выбраны из O и S;

Y является связью и X и Z независимо выбирают из $\text{CR}^{28}\text{R}^{29}$ и NR^{27} ;

X является $\text{CR}^{28}\text{R}^{29}$, Y является связью и Z является NR^{27} ;

X является $\text{CR}^{28}\text{R}^{29}$, Y является связью и Z является O;

X является O, Y является связью и Z является $\text{CR}^{28}\text{R}^{29}$;

R^{28} и R^{29} являются водородом;

R^{27} является ацилом, например C_{1-6} алкилкарбонил;

Z является NR^{27} , где R^{27} является C_{1-6} алкилкарбонил, например $-\text{COCH}_3$;

X является $\text{CR}^{28}\text{R}^{29}$, где R^{28} и R^{29} являются водородом, Y является связью и Z является NR^{27} , где указанный R^{27} является $-\text{COCH}_3$;

R^{27} выбирают из группы $\text{R}^{30}\text{SO}_2-$, $\text{R}^{30}\text{OCO}-$ и $\text{R}^{30}\text{SCO}-$;

R^{27} является R^{30}SO_2 ;

R^{30} является C_{1-6} алкилом, например метилом, X является $\text{CR}^{28}\text{R}^{29}$, Y является связью и Z является NR^{27} , предпочтительно R^{28} и R^{29} являются водородом;

R^{27} является группой $\text{R}^{31}\text{R}^{32}\text{NCO}-$ или $\text{R}^{30}\text{R}^{31}\text{NCS}-$;

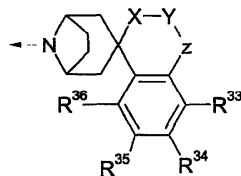
Y является связью;

$R^{33}-R^{36}$ независимо выбирают из водорода и галогена, например хлора или фтора;

$R^{33}-R^{36}$ все являются водородом;

R^{37} и R^{38} оба являются водородом;

$R^{37}-R^{38}$ сконденсированы вместе в этиленовой цепи CH_2-CH_2- с получением азабицикло[3.2.1]октанила, как показано на фигуре ниже



В других вариантах соединения (I) Q является (iv). Для дальнейшей иллюстрации данного изобретения, без ограничений, следующие варианты (iv) включены в объем данного изобретения:

R^{39} выбирают из группы, включающей водород и галоген;

R^{39} является водородом во всех положениях, т.е. соответствующая фенильная группа не замещена; соответствующая фенильная группа замещена только в одном или двух положениях заместителем R^{39} , выбранным из списка заместителей, представленного выше, например галогена.

В других вариантах соединения (I) Q является (v). Для дальнейшей иллюстрации данного изобретения, без ограничений, следующие варианты (v) включены в объем данного изобретения:

R^{40} выбирают из группы, включающей водород или галоген;

R^{40} является водородом во всех положениях, т.е. соответствующая фенильная группа не замещена; соответствующая фенильная группа замещена только в одном или двух положениях заместителем R^{40} , выбранным из списка заместителей, представленного выше, например галогена.

В других вариантах соединения (I) Q является (vi). Для дальнейшей иллюстрации данного изобретения, без ограничений, следующие варианты (vi) включены в объем данного изобретения:

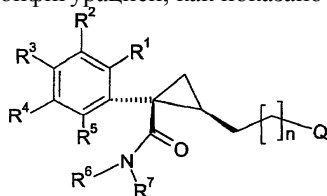
R^{41} выбирают из группы, включающей водород или галоген;

R^{41} является водородом во всех положениях, т.е. соответствующая бензильная группа не замещена; соответствующая бензильная группа замещена только в одном или двух положениях заместителем R^{41} , выбранным из списка заместителей, представленного выше, например галогена.

Соединения в соответствии с данным изобретением могут иметь один или более центров асимметрии и подразумевается, что любой оптический изомер (например, энантиомеры или диастереомеры) при разделении, чистые или частично очищенные оптические изомеры и их смеси, включая рацемические смеси, например смеси стереоизомеров, включены в объем данного изобретения.

Соединения формулы (I) существуют в виде оптических изомеров, которые также включены в данное изобретение. В частности, соединения в соответствии с данным изобретением, обладающие абсолютной стереохимией (1S,2R), также включены в объем данного изобретения либо в виде энантиомеров, либо в виде смесей, содержащих соединения в соответствии с данным изобретением, обладающие абсолютной стереохимией (1S,2R).

Следовательно, важным аспектом данного изобретения является соединение или соль в соответствии с данным изобретением, как описано выше, где соединение формулы (I) является (1S,2R)-изомером, например соединение с абсолютной конфигурацией, как показано в формуле



(IA)

Соединение в соответствии с данным изобретением формулы (I) или его соль могут быть частью рацемических смесей, содержащих (1S,2R)-изомер, т.е. соединение, показанное в формуле IA, либо оно может присутствовать в виде энантиомера, т.е. без 3 других стереоизомеров.

Данное изобретение в еще одном варианте относится к соединению формулы (I), где соединение является (1R,2R)-изомером.

Данное изобретение в еще одном варианте относится к соединению формулы (I), где соединение является (1R,2S)-изомером.

Данное изобретение в еще одном варианте относится к соединению формулы (I), где соединение является (1S,2S)-изомером.

В данном контексте понятно, что при определении энантиомерной формы соединения предпочтительного варианта находится в энантиомерном избытке.

Следовательно, один из вариантов данного изобретения относится к соединению в соответствии с данным изобретением, имеющему энантиомерный избыток по крайней мере 60% (60% энантиомерный избыток означает, что соотношение Va к его энантиомерам составляет 80:20 в интересующей смеси), по крайней мере 70%, по крайней мере 80%, по крайней мере 85%, по крайней мере 90%, по крайней мере 96%, предпочтительно по крайней мере 98%.

Выражение «смесь стереоизомеров, содержащая (1S,2R)-изомер формулы (I)» означает, что в других вариантах соединение в соответствии с данным изобретением, т.е. продукт, может быть любой из следующих смесей стереоизомеров:

(1S,2R)-изомер и (1R,2R)-изомер формулы (I);

(1S,2R)-изомер и (1R,2S)-изомер формулы (I);

(1S,2R)-изомер и (1S,2R)-изомер формулы (I);

(1S, 2R)-изомер и (1S,2S)-изомер формулы (I);

(1S,2R)-изомер и (1R, 2R)-изомер формулы (I), т.е. состоять из 2, 3 или 4 соответствующих стереоизомеров.

Рацемические формы могут быть разделены на оптические антиподы известными методами, например разделением диастереомерных солей с оптически активной кислотой и высвобождением оптически активного соединения амина обработкой основанием. Другие методы разделения рацематов на оптические антиподы основаны на хроматографии на оптически активной матрице. Рацемические соединения в соответствии с данным изобретением также могут быть разделены на их оптические антиподы, например, фракционной кристаллизацией. Соединения в соответствии с данным изобретением также могут быть разделены посредством образования диастереомерных производных. Могут применяться другие методы разделения оптических изомеров, известные специалистам в данной области техники. Такие ме-

тоды включают те, которые описаны у J. Jaques, A. Collet и S. Wilen в «Enantiomers, Racemates, and Resolution», John Wiley and Sons, New York, 1981. Оптически активные соединения также могут быть получены из оптически активных исходных веществ.

Далее, если в молекуле присутствует двойная связь или полностью или частично насыщенная кольцевая система, могут быть получены геометрические изомеры. Подразумевается, что любые геометрические изомеры, разделенные, полностью или частично очищенные геометрические изомеры или их смеси, включены в объем данного изобретения. Также молекулы, имеющие связь с ограниченным вращением, могут образовывать геометрические изомеры. Они также включены в объем данного изобретения.

Далее, некоторые соединения в соответствии с данным изобретением могут существовать в различных таутомерных формах, подразумевается, что любая таутомерная форма, которую могут образовывать соединения в соответствии с данным изобретением, включена в объем данного изобретения.

В других вариантах формулы (I) соединение в соответствии с данным изобретением представляет собой любое из следующих соединений:

- (1) 2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;
- (2) 2-[4-(ацетилметиламино)-4-фенилпиперидин-1-илметил]-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;
- (3) 2-[1-ацетилспиро-2,3-дигидро-1Н-индол-3-ил-3,4'-пиперидин-1'-илметил]-1-(3,4-дихлорфенил)-циклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;
- (4) 2-[1-ацетил-5-фторспиро-2,3-дигидро-1Н-индол-3-ил-3,4'-пиперидин-1'-илметил]-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;
- (5) 2-[1-ацетилспиро-2,3-дигидро-1Н-индол-3-ил-3,4'-пиперидин-1'-илметил]-1-(3,4-дихлорфенил)-циклопропанкарбоновой кислоты метил-([S]-1-фенилэтил)амид;
- (6) 2-[1-ацетил-5-фторспиро-2,3-дигидро-1Н-индол-3-ил-3,4'-пиперидин-1'-илметил]-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты метил([S]-1-фенилэтил)амид;
- (7) 1-фенил-2-[4-фенил-4-(пиперидин-1-карбонил)пиперидин-1-илметил]циклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;
- (8) 2-[1-метансульфонилспиро-2,3-дигидро-1Н-индол-3-ил-3,4'-пиперидин-1'-илметил]-1-фенилциклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;
- (9) 2-(4-ацетил-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-фенилциклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;
- (10) 2-[4-(4-хлор-3-трифторметилфенил)-4-гидроксипиперидин-1-илметил]-1-фенилциклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;
- (11) 2-[1-ацетил-5-фторспиро-2,3-дигидро-1Н-индол-3-ил-3,4'-пиперидин-1'-илметил]-1-фенилциклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;
- (12) 2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-(4-хлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;
- (13) 1-(4-хлорфенил)-2-[4-фенил-4-(пиперидин-1-карбонил)пиперидин-1-илметил]циклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;
- (14) 2-[4-(ацетилметиламино)-4-фенилпиперидин-1-илметил]-1-(4-хлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;
- (15) 2-(4-ацетил-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-(4-хлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;
- (16) 2-[1-ацетилспиро-2,3-дигидро-1Н-индол-3-ил-3,4'-пиперидин-1'-илметил]-1-(4-хлорфенил)-циклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;
- (17) 2-[1-ацетил-5-фторспиро-2,3-дигидро-1Н-индол-3-ил-3,4'-пиперидин-1'-илметил]-1-(4-хлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;
- (18) 2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-(3,4-дифторфенил)циклопропанкарбоновой кислоты метил-(1-фенилэтил)амид;
- (19) 2-[4-(ацетилметиламино)-4-фенилпиперидин-1-илметил]-1-(3,4-дифторфенил)циклопропанкарбоновой кислоты метил-([S]-1-фенилэтил)амид;
- (20) 2-[1-ацетил-5-фторспиро-2,3-дигидро-1Н-индол-3-ил-3,4'-пиперидин-1'-илметил]-1-(3,4-дифторфенил)циклопропанкарбоновой кислоты метил-([S]-1-фенилэтил)амид;
- (21) 2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-фенилциклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид;
- (22) 2-[4-(ацетилметиламино)-4-фенилпиперидин-1-илметил]-1-фенилциклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид;
- (23) 2-[1-ацетилспиро-2,3-дигидро-1Н-индол-3-ил-3,4'-пиперидин-1'-илметил]-1-фенилциклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид;
- (24) 2-[4-(4-хлор-3-трифторметилфенил)-4-гидроксипиперидин-1-илметил]-1-фенилциклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид;

- (87) 1-(3,4-дихлорфенил)-2-(4-фенилпиперидин-1-илметил)циклопропанкарбоновой кислоты 3,4-диметоксибензиламид;
- (88) 2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты фениламид;
- (89) 2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты (1-метил-1-фенилэтил)амид;
- (90) 1-фенил-2-[4-(3-трифторметилфенил)пиперазин-1-илметил]циклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;
- (91) 2-(4-бензилпиперазин-1-илметил)-1-(4-хлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид;
- (92) 1-(4-хлорфенил)-2-[4-(3-трифторметилфенил)пиперазин-1-илметил]циклопропанкарбоновой кислоты 4-фторбензилметиламид;
- (93) 2-(4-бензилпиперазин-1-илметил)-1-(4-хлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;
- (94) 2-(4-бензилпиперазин-1-илметил)-1-фенилциклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;
- (95) 1-(4-хлорфенил)-2-[4-(3-трифторметилфенил)пиперазин-1-илметил]циклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;
- (96) 1-фенил-2-[4-(3-трифторметилфенил)пиперазин-1-илметил]циклопропанкарбоновой кислоты 4-фторбензилметиламид;
- (97) 2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты бензиламид;
- (98) 2-[1-ацетил-5-фторспиро-2,3-дигидро-1Н-индол-3-ил-3,4'-пиперидин-1'-илметил]-1-(3,4-дифторфенил)циклопропанкарбоновой кислоты (2-фторбензил)амид;
- (99) 2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты метил-[1-(4-метоксифенил)этил]амид;
- (100) 2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты (2-хлорбензил)амид;
- (101) 2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты (3,4-дихлорбензил)амид;
- (102) 2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты метилфениламид;
- (103) 2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-(4-метоксифенил)циклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид;
- (104) 2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-п-толилциклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид;
- (105) 2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-м-толилциклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;
- (106) 2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-м-толилциклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид;
- (107) 2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-(3-метоксифенил)циклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид;
- (108) 2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-(4-метоксифенил)циклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;
- (109) 2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-п-толилциклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;
- (110) 2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-(3-метоксифенил)циклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;
- (111) 1-фенил-2-(4-фенил-4-уреидопиперидин-1-илметил)циклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид;
- (112) 1-(3,4-дихлорфенил)-2-(4-фенил-4-уреидопиперидин-1-илметил)циклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;
- (113) 1-фенил-2-[4-(3-метилуреидо)-4-фенилпиперидин-1-илметил]циклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид;
- (114) 2-[4-(3-метилуреидо)-4-фенилпиперидин-1-илметил]-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;
- (115) N-(1-{2-[(4-фторбензил)метилкарбамоил]-2-фенилциклопропилметил}-4-фенилпиперидин-4-ил)оксаламид;
- (116) N-(1-{2-[бензилметилкарбамоил]-2-(3,4-дихлорфенил)циклопропилметил}-4-фенилпиперидин-4-ил)оксаламид;
- (117) 1-фенил-2-(4-метансульфониламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)циклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид;
- (118) 2-(4-метансульфониламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропан-

карбоновой кислоты бензилметиламид;

(119) {1-[2-((4-фторбензил)метилкарбамоил)-2-фенилциклопропилметил]-4-фенилпиперидин-4-ил}-карбаминовой кислоты метиловый эфир;

(120) (1-{2-бензилметилкарбамоил-2-(3,4-дихлорфенил)циклопропилметил}-4-фенилпиперидин-4-ил)карбаминовой кислоты метиловый эфир;

(121) 1-(3,4-дихлорфенил)-2-[4-(3,3-диметилуреидо)-4-фенилпиперидин-1-илметил]циклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;

(122) 1-фенил-2-[4-(3,3-диметилуреидо)-4-фенилпиперидин-1-илметил]циклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид;

(123) 2-[2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-ил)этил]-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид;

(124) 2-[3-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-ил)пропил]-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид;

(125) 2-[4-(2-ацетиламино-5-фторфенил)пиперидин-1-илметил]-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид;

(126) 2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-(3,4-диметилфенил)циклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид;

(127) 2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид;

(128) 2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-(3-хлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид;

(129) 2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-(3-фторфенил)циклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид;

(130) 1-(3,4-дихлорфенил)-2-(4-фенилпиперидин-1-илметил)циклопропанкарбоновой кислоты метилнафталин-1-илметиламид;

(131) 1-(3,4-дихлорфенил)-2-[1-ацетил-5-фторспиро-2,3-дигидро-1Н-индол-3-ил-3,4'-пиперидин-1'-илметил]циклопропанкарбоновой кислоты метилнафталин-1-илметиламид;

(132) 1-(3,4-дихлорфенил)-2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)циклопропанкарбоновой кислоты метилнафталин-1-илметиламид;

или их солей, таких как фармацевтически приемлемые соли.

В еще более предпочтительном варианте формулы (I) соединение является любым из представленных ниже соединений:

(1а) (1S,2R)-2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;

(2а) (1S,2R)-2-[4-(ацетилметиламино)-4-фенилпиперидин-1-илметил]-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;

(3а) (1S,2R)-2-[1-ацетилспиро-2,3-дигидро-1Н-индол-3-ил-3,4'-пиперидин-1'-илметил]-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;

(4а) (1S,2R)-2-[1-ацетил-5-фторспиро-2,3-дигидро-1Н-индол-3-ил-3,4'-пиперидин-1'-илметил]-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;

(5а) (1S,2R)-2-[1-ацетилспиро-2,3-дигидро-1Н-индол-3-ил-3,4'-пиперидин-1'-илметил]-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты метил-([S]-1-фенилэтил)амид;

(6а) (1S,2R)-2-[1-ацетил-5-фторспиро-2,3-дигидро-1Н-индол-3-ил-3,4'-пиперидин-1'-илметил]-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты метил-([S]-1-фенилэтил)амид;

(7а) (1S,2R)-1-фенил-2-[4-фенил-4-(пиперидин-1-карбонил)пиперидин-1-илметил]циклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;

(8а) (1S,2R)-2-[1-метансульфонилспиро-2,3-дигидро-1Н-индол-3-ил-3,4'-пиперидин-1'-илметил]-1-фенилциклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;

(9а) (1S,2R)-2-(4-ацетил-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-фенилциклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;

(10а) (1S,2R)-2-[4-(4-хлор-3-трифторметилфенил)-4-гидроксипиперидин-1-илметил]-1-фенилциклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;

(11а) (1S,2R)-2-[1-ацетил-5-фторспиро-2,3-дигидро-1Н-индол-3-ил-3,4'-пиперидин-1'-илметил]-1-фенилциклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;

(12а) (1S,2R)-2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-(4-хлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;

(13а) (1S,2R)-1-(4-хлорфенил)-2-[4-фенил-4-(пиперидин-1-карбонил)пиперидин-1-илметил]циклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;

(14а) (1S,2R)-2-[4-(ацетилметиламино)-4-фенилпиперидин-1-илметил]-1-(4-хлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;

(15а) (1S,2R)-2-(4-ацетил-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-(4-хлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;

- (109a) (1S,2R)-2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-п-толилциклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;
- (110a) (1S,2R)-2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-(3-метоксифенил)циклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;
- (111a) (1S,2R)-1-фенил-2-(4-фенил-4-уреидопиперидин-1-илметил)циклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид;
- (112a) (1S,2R)-1-(3,4-дихлорфенил)-2-(4-фенил-4-уреидопиперидин-1-илметил)циклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;
- (113a) (1S,2R)-1-фенил-2-[4-(3-метилуреидо)-4-фенилпиперидин-1-илметил]циклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид;
- (114a) (1S,2R)-2-[4-(3-метилуреидо)-4-фенилпиперидин-1-илметил]-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;
- (115a) (1S,2R)-N-(1-{2-[(4-фторбензил)метилкарбамоил]-2-фенилциклопропилметил}-4-фенилпиперидин-4-ил)оксаламид;
- (116a) (1S,2R)-N-(1-{2-[бензилметилкарбамоил]-2-(3,4-дихлорфенил)циклопропилметил}-4-фенилпиперидин-4-ил)оксаламид;
- (117a) (1S,2R)-1-фенил-2-(4-метансульфониламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)циклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид;
- (118a) (1S,2R)-2-(4-метансульфониламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-(3,4-дихлорфенил)-циклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;
- (119a) (1S,2R)-{1-[2-((4-фторбензил)метилкарбамоил)-2-фенилциклопропилметил]-4-фенилпиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты метиловый эфир;
- (120a) (1S,2R)-1-{2-[бензилметилкарбамоил]-2-(3,4-дихлорфенил)циклопропилметил}-4-фенилпиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты метиловый эфир;
- (121a) (1S,2R)-1-(3,4-дихлорфенил)-2-[4-(3,3-диметилуреидо)-4-фенилпиперидин-1-илметил]циклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;
- (122a) (1S,2R)-1-фенил-2-[4-(3,3-диметилуреидо)-4-фенилпиперидин-1-илметил]циклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид;
- (123a) (1S,2R)-2-[2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-ил)этил]-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид;
- (124a) (1S,2R)-2-[3-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-ил)пропил]-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид;
- (125a) (1S,2R)-2-[4-(2-ацетиламино-5-фторфенил)пиперидин-1-илметил]-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид;
- (126a) (1S,2R)-2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-(3,4-диметилфенил)циклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид;
- (127a) (1S,2R)-2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид;
- (128a) (1S,2R)-2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-(3-хлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид;
- (129a) (1S,2R)-2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-(3-фторфенил)циклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид;
- (130a) (1S,2R)-1-(3,4-дихлорфенил)-2-(4-фенилпиперидин-1-илметил)циклопропанкарбоновой кислоты метилнафталин-1-илметиламид;
- (131a) (1S,2R)-1-(3,4-дихлорфенил)-2-[1-ацетил-5-фторспиро-2,3-дигидро-1H-индол-3-ил-3,4'-пиперидин-1'-илметил]циклопропанкарбоновой кислоты метилнафталин-1-илметиламид;
- (132a) (1S,2R)-1-(3,4-дихлорфенил)-2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)циклопропанкарбоновой кислоты метилнафталин-1-илметиламид
- или их солей, таких как фармацевтически приемлемые соли.

В других вариантах формулы (I) соединения в соответствии с данным изобретением включают любые из следующих соединений:

- (5b) 2-[1-ацетилспиро-2,3-дигидро-1H-индол-3-ил-3,4'-пиперидин-1'-илметил]-1-(3,4-дихлорфенил)-циклопропанкарбоновой кислоты метил-(1-фенилэтил)амид;
- (6b) 2-[1-ацетил-5-фторспиро-2,3-дигидро-1H-индол-3-ил-3,4'-пиперидин-1'-илметил]-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты метил-(1-фенилэтил)амид;
- (19b) 2-[4-(ацетилметиламино)-4-фенилпиперидин-1-илметил]-1-(3,4-дифторфенил)циклопропанкарбоновой кислоты метил-(1-фенилэтил)амид;
- (20b) 2-[1-ацетил-5-фторспиро-2,3-дигидро-1H-индол-3-ил-3,4'-пиперидин-1'-илметил]-1-(3,4-дифторфенил)циклопропанкарбоновой кислоты метил-(1-фенилэтил)амид;
- (38b) 2-[1-ацетил-5-фторспиро-2,3-дигидро-1H-индол-3-ил-3,4'-пиперидин-1'-илметил]-1-(4-фторфенил)циклопропанкарбоновой кислоты метил-(1-фенилэтил)амид;
- (40b) 1-(3,4-дихлорфенил)-2-[4-фенил-4-(пиперидин-1-карбонил)пиперидин-1-илметил]цикло-

пропанкарбоновой кислоты метил-(1-фенилэтил)амид;

(41b) 2-[4-(ацетилметиламино)-4-фенилпиперидин-1-илметил]-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты метил-(1-фенилэтил)амид;

(58b) 2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид-(1-фенилэтил)амид;

(62b) (1S,2R)-2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты метил-(1-фенилэтил)амид;

(63b) 2-[4-(ацетилметиламино)-4-фенилпиперидин-1-илметил]-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты метил-(1-фенилэтил)амид;

(64b) 2-[1-ацетилспиро-2,3-дигидро-1Н-индол-3-ил-3,4'-пиперидин-1'-илметил]-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты метил-(1-фенилэтил)амид;

(65b) 2-[1-ацетил-5-фторспиро-2,3-дигидро-1Н-индол-3-ил-3,4'-пиперидин-1'-илметил]-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты метил-(1-фенилэтил)амид;

(67b) 1-(3,4-дихлорфенил)-2-[4-фенил-4-(пиперидин-1-карбонил)пиперидин-1-илметил]циклопропанкарбоновой кислоты метил-(1-фенилэтил)амид;

(68b) 2-[1-ацетил-5-фторспиро-2,3-дигидро-1Н-индол-3-ил-3,4'-пиперидин-1'-илметил]-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты метил-(1-фенилэтил)амид;

(77b) 1-(4-фторфенил)-2-[4-фенил-4-(пиперидин-1-карбонил)пиперидин-1-илметил]циклопропанкарбоновой кислоты метил-(1-фенилэтил)амид

или их солей, таких как фармацевтически приемлемые соли.

В объем данного изобретения также включены соединения, выбранные из группы, включающей 5b, 6b, 19b, 20b, 38b, 40b, 41b, 58b, 62b, 63b, 64b, 65b, 67b, 68b, 77b, которые являются (1S,2R)-изомерами, т.е. имеют абсолютную конфигурацию, показанную в формуле IA; или их соли, такие как фармацевтически приемлемые соли.

Другие аспекты данного изобретения относятся к соединениям в соответствии с данным изобретением формулы (I), которые являются (1R,2R)-изомерами (т.е. отличаются от формулы (IA), которая является (1S,2R)-изомером).

Другие аспекты данного изобретения относятся к соединениям в соответствии с данным изобретением формулы (I), которые являются (1S,2S)-изомерами (т.е. отличаются от формулы (IA), которая является (1S,2R)-изомером).

Другие аспекты данного изобретения относятся к соединениям в соответствии с данным изобретением формулы (I), которые являются (1R,2S)-изомерами (т.е. отличаются от формулы (IA), которая является (1S,2R)-изомером).

Данное изобретение также включает соли соединений в соответствии с данным изобретением, обычно фармацевтически приемлемые соли. Такие соли включают фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные соли, фармацевтически приемлемые соли металлов, аммония и алкилированные аммониевые соли. Кислотнo-аддитивные соли включают соли с неорганическими кислотами, а также с органическими кислотами.

Примеры подходящих неорганических солей включают соли с хлористо-водородной, бромисто-водородной, йодисто-водородной, фосфорной, серной, сульфаминовой, азотной кислотами и т.п.

Примеры подходящих органических кислот включают муравьиную, уксусную, трихлоруксусную, трифторуксусную, пропионовую, бензойную, коричную, лимонную, фумаровую, гликолевую, итаконную, молочную, метансульфоновую, малеиновую, яблочную, малоновую, миндальную, щавелевую, пикриновую, пировиноградную, салициловую, янтарную, метановую, сульфоновую, этансульфоновую, винную, аскорбиновую, памовую, бисметиленовую салициловую, этандисульфоновую, глюконовую, цитраконовую, аспаргиновую, стеариновую, пальмитиновую, ЭДТК, гликолевую, п-аминобензойную, глутаминовую, бензолсульфоновую, п-толуолсульфоновую и теofilлинуксусные кислоты, а также 8-галогентеofilлины, например, 8-бромтеofilлин и т.п. Другие примеры фармацевтически приемлемых неорганических или органических кислотнo-аддитивных солей включают фармацевтически приемлемые соли, перечисленные в J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2, который включен сюда в качестве ссылки.

Примеры солей металлов включают литиевые, натриевые, калиевые, магниевые соли и т.п.

Примеры аммониевых и алкилированных аммониевых солей включают аммониевые, метил-, диметил-, триметил-, этил-, гидроксипропил-, диэтил-, н-бутил-, втор-бутил-, трет-бутил-, тетраметиламмониевые соли и т.п.

Также в качестве фармацевтически приемлемых кислотнo-аддитивных солей рассматриваются гидраты, которые могут образовывать соединения в соответствии с данным изобретением.

Далее, соединения в соответствии с данным изобретением могут существовать в несольватированной и в сольватированной формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п. В общем, сольватированные формы считаются эквивалентными несольватированным формам в целях данного изобретения.

Изобретение также охватывает пролекарства соединений в соответствии с данным изобретением, которые при введении претерпевают химическое превращение вследствие метаболических процессов,

прежде чем стать фармакологически активными веществами. В общем, такие пролекарства являются функциональными производными соединений общей формулы (I), которые легко превращаются *in vivo* в требуемые соединения формулы (I). Обычные методики выбора и получения подходящих производных пролекарств описаны, например, в «Design of Prodrugs» ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Данное изобретение также охватывает активные метаболиты соединений в соответствии с данным изобретением.

Соединения (включая их соли) в соответствии с данным изобретением являются антагонистами рецептора NK3, имеющими сродство связывания с NK3 человека (K_i) 5 мкМ или менее, обычно 1 мкМ или менее и предпочтительно 200 нМ или менее, при измерении по методу, описанному в примере 20.

Другим объектом данного изобретения являются соединения, включая их соли с активностью, при которой улучшаются один или более из следующих параметров: растворимость, метаболическая стабильность и биодоступность по сравнению с соединениями известного уровня техники.

Фармацевтическое применение.

Как указано выше, соединения в соответствии с данным изобретением являются антагонистами рецептора NK3 и, таким образом, могут применяться для лечения расстройств или заболеваний, в которые вовлечен рецептор NK3.

Соединения в соответствии с данным изобретением и их соли могут применяться для лечения, включая предотвращение шизофрении, психотических расстройств, депрессии, тревоги, болезни Паркинсона, боли, судорог, кашля, астмы, гиперчувствительности дыхательных путей, капиллярной гиперчувствительности, бронхостеноза, воспаления кишечника, воспалительного заболевания пищеварительного тракта, гипертензии, дисбаланса гомеостаза воды и электролитов, ишемии, отека и экстравазации плазмы. В предпочтительном варианте соединения в соответствии с данным изобретением и их соли применяют в качестве антипсихотических средств.

Таким образом, соединения в соответствии с данным изобретением могут применяться для лечения заболеваний или расстройств центральной нервной системы.

В других вариантах соединения в соответствии с данным изобретением или их соли также могут оказывать некоторое воздействие на NK1 и/или NK2 в дополнение к воздействию на NK3, как описано выше. Следовательно, соединения в соответствии с данным изобретением и их соли также могут применяться для лечения, включая предотвращение заболеваний, в которые вовлечены рецептор NK1 и/или рецептор NK2, особенно рвоты, депрессии или тревоги.

В другом аспекте данное изобретение относится к соединению в соответствии с данным изобретением или его соли для применения в качестве лекарственного средства.

Данное изобретение также относится к фармацевтической композиции, включающей соединение в соответствии с данным изобретением или его соль и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель. Композиция может содержать любой из вариантов формулы (I), описанных выше.

Данное изобретение также относится к применению соединения в соответствии с данным изобретением или его соли для получения лекарственного средства для лечения заболеваний или расстройств, в которых требуется антагонист рецептора NK, в частности антагонист рецептора NK3. Лекарственное средство может содержать любой из вариантов формулы (I), описанных выше.

В частности, данное изобретение относится к применению соединения в соответствии с данным изобретением или его соли для получения лекарственного средства для лечения любого заболевания, указанного в данном описании, включая психотические расстройства, в частности шизофрению.

В одном аспекте данное изобретение относится к применению соединения в соответствии с данным изобретением или его соли для лечения положительных симптомов шизофрении.

Далее, данное изобретение также относится к применению соединения в соответствии с данным изобретением или его соли для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения депрессии или тревоги. Данное изобретение также относится к применению соединения в соответствии с данным изобретением или его соли для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения болезни Паркинсона.

Далее, данное изобретение также относится к применению соединения в соответствии с данным изобретением или его соли для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения судорог.

В другом аспекте данное изобретение относится к способу лечения или предотвращения шизофрении, психотических расстройств, депрессии, тревоги, болезни Паркинсона, боли, судорог, кашля, астмы, гиперчувствительности дыхательных путей, капиллярной гиперчувствительности, бронхостеноза, воспаления кишечника, воспалительного заболевания пищеварительного тракта, гипертензии, дисбаланса гомеостаза воды и электролитов, ишемии, отека и экстравазации плазмы в организме животного, включая человека, включающему введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с данным изобретением или его фармацевтически приемлемой кислотной-аддитивной соли. В общем, данное изобретение также относится к применению соединения в соответствии с данным изобретением или его соли для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения указанных заболеваний/расстройств.

Соединения в соответствии с данным изобретением или их соли могут вводиться в чистом виде или в сочетании с фармацевтически приемлемыми носителями или наполнителями, одной или несколькими дозами. Фармацевтические композиции в соответствии с данным изобретением могут быть соединены с фармацевтически приемлемыми носителями или разбавителями, а также любыми другими известными адьювантами и наполнителями в соответствии с обычными методиками, такими как описаны в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19 Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

Фармацевтические композиции могут быть определенным образом сформированы для введения любым подходящим путем, таким как пероральный, ректальный, назальный, легочный, местный (включая щечный и подъязычный), чрескожный, интракостеральный, внутрибрюшинный, вагинальный и парентеральный (включая подкожный, внутримышечный, интратекальный, внутривенный и внутрикожный) пути, где предпочтительным является пероральный путь. Понятно, что предпочтительный способ зависит от общего состояния и возраста пациента, подлежащего лечению, природы излечиваемого состояния и выбранного активного ингредиента.

Фармацевтические композиции для перорального применения включают твердые дозированные формы, такие как капсулы, таблетки, драже, пилюли, пастилки, порошки и гранулы. Если применимо, они могут иметь оболочки, такие как энтеросолюбильные, или они могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечивать контролируемое выделение активного ингредиента, такое как замедленное или пролонгированное выделение, с применением методов, известных в данной области техники.

Жидкие дозированные формы для перорального введения включают растворы, эмульсии, суспензии, сиропы и эликсиры.

Фармацевтические композиции для парентерального введения включают стерильные водные и не водные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии для инъекций, а также стерильные порошки, восстанавливаемые в виде стерильных растворов или дисперсий для инъекций непосредственно перед применением. Композиции для инъекций длительного хранения также включены в объем данного изобретения.

Другие подходящие формы для введения включают суппозитории, спреи, мази, кремы, гели, средства для ингаляции, кожные пластыри, имплантаты и т.д.

В одном из вариантов фармацевтических композиций соединение в соответствии с данным изобретением вводят в количестве от около 0,001 до около 100 мг/кг массы тела в день.

Подходящим образом, соединения в соответствии с данным изобретением вводят в единичной дозированной форме, содержащей указанные соединения в количестве от около 0,01 до 100 мг. Общая суточная доза обычно составляет от около 0,05 до 500 мг.

Обычная пероральная доза составляет от около 0,001 до около 100 мг/кг массы тела в день, предпочтительно от около 0,01 до около 50 мг/кг массы тела в день и более предпочтительно от около 0,05 до около 10 мг/кг массы тела в день при однократном или многократном введении, например 1-3 раза. Точная доза зависит от частоты и способа введения, пола, возраста, веса и общего состояния подлежащего лечению пациента, природы и тяжести излечиваемого состояния и каких-либо излечиваемых сопутствующих заболеваний, и других факторов, очевидных специалистам в данной области техники.

Композиции могут быть подходящим образом сформированы в единичные дозированные формы методами, известными специалистам в данной области техники. Типовая единичная дозированная форма для перорального введения один или более раз в день, например 1-3 раза, может содержать от 0,01 до около 1000 мг, предпочтительно от около 0,05 до около 500 мг и более предпочтительно от около 0,5 до около 200 мг.

Для парентерального введения, такого как внутривенный, интратекальный и подобные пути, типовые дозы составляют порядка половины от доз, применяемых для перорального введения.

Соединения в соответствии с данным изобретением обычно применяют в виде свободных веществ или в виде их фармацевтически приемлемых солей. Одним из примеров является кислотно-аддитивная соль соединения, имеющего применение в виде свободного основания. Если соединение в соответствии с данным изобретением содержит свободное основание, такие соли получают обычным методом, обрабатывая раствор или суспензию свободного основания в соответствии с данным изобретением химическим эквивалентом фармацевтически приемлемой кислоты. Характерные примеры представлены выше.

Для парентерального введения могут применяться растворы соединения в соответствии с данным изобретением в стерильном водном растворе, водном пропиленгликоле, водном витамине Е или конопляном или арахисовом масле. Такие водные растворы могут, при необходимости, содержать подходящие буферы и жидкий разбавитель сначала делают изотоническим добавлением достаточного количества физиологического раствора или глюкозы. Водные растворы особенно подходят для внутривенного, внутримышечного, подкожного и внутрибрюшинного введения. Применяемая стерильная водная среда легко доступна стандартными методами, известными специалистам в данной области техники.

Подходящие фармацевтические носители включают инертные твердые разбавители или наполнители, стерильные водные растворы и различные органические растворители. Примеры твердых носителей включают лактозу, белую трубчатую глину, сахарозу, циклодекстрин, тальк, желатин, агар, пектин, арабийскую камедь, стеарат магния, стеариновую кислоту и низшие простые алкилэферы целлюлозы. При-

меры жидких носителей включают сироп, арахисовое масло, оливковое масло, фосфолипиды, жирные кислоты, амины жирных кислот, полиоксиэтилен и воду. Также носитель или разбавитель может содержать любой материал замедленного выделения, известный в данной области техники, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, в чистом виде или в смеси с воском. Фармацевтические композиции, полученные объединением соединения в соответствии с данным изобретением и фармацевтически приемлемых носителей, легко вводятся в различных формах дозирования для описанных путей введения. Композиции могут быть представлены в единичных дозированных формах с применением методов, известных в области фармации.

Композиции в соответствии с данным изобретением, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в виде отдельных единиц, таких как капсулы или таблетки, каждая из которых содержит предварительно определенное количество активного ингредиента, и которые могут содержать подходящий наполнитель. Далее, композиции для перорального введения могут быть в виде порошков или гранул, раствора или суспензии в водной или не водной жидкости, или жидкой эмульсии «масло-в-воде» или «вода-в-масле».

Если для перорального введения применяют твердый носитель, препаративная форма может быть в виде таблетки, помещенного в твердую желатиновую капсулу порошка или гранул, или она может быть в виде таблетки или пастилки. Количество твердого носителя может варьироваться в значительных пределах, но обычно составляет от около 25 мг до около 1 г.

Если применяется жидкий носитель, композиция может быть в виде сиропа, эмульсии, мягких желатиновых капсул или стерильного раствора для инъекций, такого как водная или неводная жидкая суспензия или раствор.

Фармацевтические композиции в соответствии с данным изобретением могут быть получены обычными методами, известными из уровня техники.

Например, таблетки могут быть получены смешиванием активного ингредиента с обычными адьювантами и/или разбавителями с последующим прессованием смеси в обычной машине для получения таблеток. Примеры адьювантов или разбавителей включают кукурузный и картофельный крахмал, тальк, стеарат магния, желатин, лактозу, смолы и т.п. Любые другие адьюванты или добавки, обычно применяемые для этих целей, такие как красители, вкусовые добавки, консерванты и т.д., могут применяться при условии, что они совместимы с активными ингредиентами.

Растворы для инъекций могут быть получены растворением активного ингредиента и возможных добавок в части растворителя для инъекций, предпочтительно, стерильной воде, доведением раствора до желаемого объема, стерилизацией раствора и помещением его в подходящие ампулы или флаконы. Могут быть добавлены любые подходящие добавки, обычно применяемые в данной области техники, такие как тонусные агенты, консерванты, антиокислители и т.д.

Типовые примеры рецептов получения композиций в соответствии с данным изобретением представлены ниже.

1. Таблетки, содержащие 5,0 мг соединения в соответствии с данным изобретением, рассчитанного как свободное основание:

Соединение	5,0 мг
Лактоза	60 мг
Кукурузный крахмал	30 мг
Гидроксипропилцеллюлоза	2,4 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	19,2 мг
Кросскармеллоза натрия тип А	2,4 мг
Стеарат магния	0,84 мг

2. Таблетки, содержащие 0,5 мг соединения в соответствии с данным изобретением, рассчитанного как свободное основание:

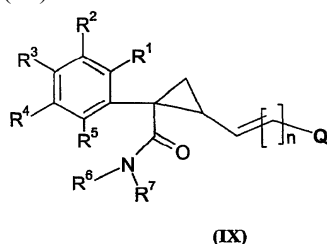
Соединение	0,5 мг
Лактоза	46,9 мг
Кукурузный крахмал	23,5 мг
Повидон	1,8 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	14,4 мг
Кросскармеллоза натрия тип А	1,8 мг
Стеарат магния	0,63 мг

3. Сироп, содержащий на 1 мл:

Соединение	25 мг
Сорбит	500 мг
Гидроксипропилцеллюлоза	15 мг
Глицерин	50 мг
Метилпарабен	1 мг
Пропилпарабен	0,1 мг
Этанол	0,005 мл

Метод 5.

Восстановление амина формулы (IX):



где R^1 - R^5 , n и Q такие, как определены выше.

Соединение формулы (I) выделяют в виде свободного основания или фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли.

Алкилирование по методу 1 проводят в органическом растворителе, таком как спирт или кетон с подходящей температурой кипения, предпочтительно в присутствии органического или неорганического основания (карбонат калия, диизопропилэтиламин или триэтиламин) при температуре кипения с обратным холодильником. Альтернативно, алкилирование может быть проведено при фиксированной температуре, которая отличается от температуры кипения в одном из указанных выше растворителей или в диметилформамиде (ДМФ), диметилсульфоксиде (ДМСО) или *N*-метилпирролидин-2-оне (NMP), предпочтительно в присутствии основания. Алкилирующие производные формулы (II) с $n=0$ описаны в литературе и могут быть получены аналогичным методом, например Shuto et al. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 915 и Ronsisvalle et al. *Bioorg. Med. Chem.* 2000, 8, 1503 и Bonnaud et al. *J. Med. Chem.* 1987, 30, 318. Алкилирующие производные формулы (II) с $n=1$ и $n=2$ могут быть получены из алкилирующих производных формулы (II) с $n=0$ стандартными методами удлинения цепи, например замещением бромидом формулы (II) с $n=0$ цианидом с последующим гидролизом, восстановлением до спирта и превращением в уходящую группу L с получением алкилирующих производных формулы (II) с $n=1$. Соответственно, алкилирующие производные формулы (II) с $n=2$ могут быть получены замещением бромидом формулы (II) с $n=0$ производным малонового эфира с последующим гидролизом, декарбоксилированием, восстановлением до спирта и превращением в уходящую группу L . Стандартные методы удлинения цепи описаны в литературе, например в Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry)*, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; или *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc. New York, а именно, проводятся в таких условиях реакции, которые известны и подходят для таких реакций.

Амины формулы (III) являются либо коммерчески доступными, или могут быть получены методами, аналогичными тем, которые описаны в литературе, например в Marxer et al., *J. Org. Chem.* 1975, 40, 1427, Parham et al. *J. Org. Chem.* 1976, 41, 2628 и Bauer et al. *J. Med. Chem.* 1976, 19, 1315, Maligres et al. *Tetrahedron* 1997, 53, 10983 и Cheng et al. *Tet. Lett.* 1997, 38, 1497, Chen, Meng-Hsin; Abraham, John A. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 5233-5234 и Slade, P.D. et al. *J. Med. Chem.* 1998, 41, 1218-1235 или методами, описанными в примерах или аналогичными методами.

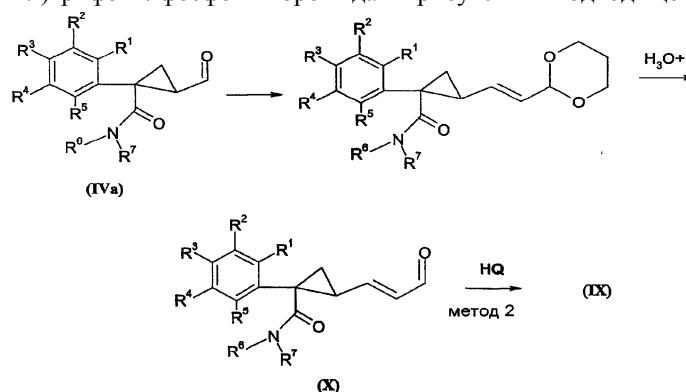
Восстановительное алкилирование по методу 2 проводят методами, описанными в стандартной литературе. Альдегиды или кислоты формулы (IV) могут быть получены методами, аналогичными тем, которые описаны в Shuto et al. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 915 и Shuto et al. *J. Med. Chem.* 1996, 38, 2964 и Shuto et al. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 2002, 1199 и Bonnaud et al. *J. Med. Chem.* 1987, 30, 318. Реакция может проводиться в две стадии, например, конденсацией аминов формулы (III) с реагентом формулы (IV) стандартными методами через хлорангидрид, активированные сложные эфиры карбоновой кислоты или с применением карбоновых кислот в сочетании со связующими реагентами, такими как, например, дициклогесилкарбодиимид, с последующим восстановлением полученного амида с алюмогидридом лития или аланом. Альтернативно, реакция может быть проведена в одну стадию восстановительным аминированием альдегида формулы (IV) с амином формулы (III) методами, описанными в стандартных трудах, таких как Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry)*, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc. New York, а именно, в таких условиях реакции, которые известны и подходят для таких реакций.

Ацилирование амина формулы (IV) в методе 3 сложным эфиром формулы (VII) может быть проведено методами, аналогичными тем, которые описаны в литературе, например, Lesimple et al. *Synthesis* 1991, 306. Амины формулы (VI) либо являются коммерчески доступными, либо могут быть получены методами, известными в литературе, методами, описанными в стандартных трудах, таких как Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry)*, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc. New York, а именно, в таких условиях реакции, которые известны и подходят для таких реакций, и сложные эфиры формулы (VII) могут быть получены методами, аналогичными тем, которые описаны в литературе, например, Shuto et al. *J. Org. Chem.* 1996, 61, 915 и Ronsisvalle et al. *Bioorg. Med. Chem.* 2000, 8, 1503 и Bonnaud et al. *J. Med. Chem.* 1987, 30, 318.

Ацилирование амина формулы (VI) в методе 4 кислотой формулы (VIII) может быть проведено стандартными методами через хлорангидрид, активированные сложные эфиры карбоновой кислоты или

с применением карбоновых кислот в сочетании с конденсирующим реагентом, таким как дициклогексилкарбодимид, карбонилдиимидазол или бензотриазол-1-илокситрис-(диметиламино)фосфония гексафторфосфат, как описано в стандартных трудах, например Bodanszky «The practice of peptide synthesis», 1994 Springer Verlag Berlin, ISBN 3-540-57505-7 и Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry), Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc. New York. Кислота формулы (VIII) может быть получена стандартным основным гидролизом сложного эфира, описанного в методе 3 и в примерах.

Восстановление амина (IX) в методе 5 может проводиться стандартными методами, например, гидрированием в аппарате Парра (температура окружающей среды, 3 атм. H₂) и добавлением катализатора, например, катализатора Крабтри ([1,5-циклооктадиен](пиридин)(трициклогексилфосфин)иридия(I) гексафторфосфат), палладия или оксида платины. Амин формулы (IX) может быть получен по методике, описанной в методе 2, с применением оксоалкенильного соединения формулы (X), которое может быть получено реакцией Виттига между альдегидом формулы (IVa) и реагентом Виттига, полученным из (1,3-диоксолан-2-илметил)трифенилфосфония бромида в присутствии подходящего основания



Представленное здесь изобретение далее иллюстрировано не ограничивающими примерами.

Примеры

Общие методы.

Температуры плавления определяют на аппарате Büchi SMP-20 и не корректируют. Аналитические данные ЖХ-МС определяют с помощью инструмента PE Sciex API 150EX, оборудованного источником IonSpray и системой ЖХ Shimadzu LC-8A/SLC-10A. Условия ЖХ (C18 колонка 4,6×30 мм с размером частиц 3,5 мкм) включают линейный градиент элюирования от вода/ацетонитрил/трифторуксусная кислота (90:10:0,05) до вода/ацетонитрил/трифторуксусная кислота (10:90:0,03) за 4 мин при 2 мл/мин. Чистоту определяют введением УФ-детекции (254 нм). Время удерживания R_t выражено в минутах.

Масс-спектр получают методом переменного сканирования с получением информации о молекулярной массе. Молекулярный ион MН⁺ получают при низком напряжении на выходе (5-20 В) и фрагментации при высоком напряжении на выходе (100-200 В).

Препаративное разделение ЖХ-МС проводят с применением того же оборудования. Условия ЖХ (C18 колонка 20×50 мм с размером частиц 5 мкм) включают линейный градиент элюирования от вода/ацетонитрил/трифторуксусная кислота (80:20:0,05) до вода/ацетонитрил/трифторуксусная кислота (5:95:0,03) за 7 мин при 22,7 мл/мин. Сбор фракций проводят путем двухпоточного МС определения.

¹H ЯМР спектр записывают при 500,13 МГц на приборе Bruker Avance DRX 500 или при 250,13 МГц на приборе Bruker AC 250. Дейтерированный хлороформ (99,8% D) или диметилсульфоксид (99,9% D) применяют в качестве растворителей. TMS применяют в качестве внутреннего стандарта. Значения химического сдвига выражают в частях на миллион (ч./млн). Следующие сокращения применяют для обозначения множеств ЯМР сигналов: с=синглет, д=дублет, т=триплет, кв.=квартет, кви=квинтет, г=гептет, дд=двойной дублет, дт=двойной триплет, т=триплет триплетов, м=мультиплет. ЯМР сигналы, соответствующие протонам кислоты, обычно пропускают. Для хроматографии на колонке применяют силикагель типа Kieselgel 60, 230-400 меш ASTM. Для ионообменной хроматографии применяют (SCX, 1 г, Varian Mega Bond Elut®, Chrompack кат. № 220776). Перед применением колонку SCX предварительно обрабатывают 10% раствором уксусной кислоты в метаноле (3 мл).

Энантиомерную чистоту измеряют с помощью капиллярного электрофореза. Капиллярная длина 48,5 см×50 мкм В.Д. при 30°C с применением фиксированного тока 80 мкА. Применяемый буфер 25 мМ гидрофосфата натрия pH 3,0, содержащий 4% (мас./об.) сульфированного β-циклодекстрина. Определение проводят с помощью УФ-спектрометра при 192 нм. Концентрация образца составляет 500 мкг/мл в метаноле и впрыскивание проводят под давлением 50 мбар в течение 5 с.

Альтернативно, энантиомерную чистоту измеряют хиральной ВЭЖХ с применением системы хроматографии со сверхкритической жидкостью Gilson SF3, оборудованной колонками chiralcelOD (4,6 мм×25 см для аналитического и 10 мм×25 см для препаративного прогона). Размер частиц в колон-

как составляет 10 мкм. Колонку элюируют двуокисью углерода - модификатором (75:25). Модификатором является 2-пропанол с диэтиламиноом (0,5%) и трифторуксусной кислотой (0,5%). Поток составляет 18,9 мл/мин при 30 МПа. Сбор фракций инициируется УФ-определением (210 нМ).

Получение промежуточных соединений.

Пример 1. Синтез рацемического 1-(3,4-дифторфенил)-3-окса-бицикло[3.1.0]гексан-2-она.

(3,4-Дифторфенил)уксусную кислоту (52 г; 0,3 моль) растворяют в N,N-диметилформамиде (200 мл). Добавляют карбонат калия (61 г, 0,45 моль) и смесь перемешивают при комнатной температуре (кт) в течение 15 мин. Добавляют аллилбромид (47 г, 0,39 моль) и суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 20 ч. Смесь выливают в воду (250 мл) и экстрагируют диэтиловым эфиром (2×300 мл). Объединенные органические фазы промывают водой (4×100 мл), сушат (сульфат магния) и выпаривают в вакууме с получением 64 г (3,4-дифторфенил)уксусной кислоты аллилового эфира в виде прозрачного масла.

(3,4-Дифторфенил)уксусной кислоты аллиловый эфир (64 г) растворяют в ацетонитриле (400 мл) и добавляют 4-ацетамидобензолсульфонилазид (p-ABSA, 87 г, 0,36 моль) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем смесь охлаждают до температуры 0°C и по каплям добавляют 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU, 58,6 мл) при температуре 0°C в течение 30 мин. Смесь нагревают до кт (комнатной температуры) и перемешивают при кт в течение 4-20 ч (до тех пор, пока ТСХ не покажет завершение реакции). Добавляют насыщенный хлорид аммония (500 мл) и органическую фазу отделяют от водной фазы. Водную фазу экстрагируют диэтиловым эфиром (3×200 мл) и четыре объединенные органические фазы сушат (сульфат магния) и выпаривают в вакууме. Полученное твердое вещество экстрагируют 50:50 смесью диэтилового эфира/пентана (3×200 мл). Объединенные эфирные фазы выпаривают в вакууме (сохраняя температуру ниже 40°C) и очищают флэш-хроматографией на колонке (силикагель, элюент: 10:90 смесь диэтилового эфира/пентана). Желтые фракции объединяют и выпаривают в вакууме (сохраняя температуру ниже 40°C) с получением 70 г диазо(3,4-дифторфенил)уксусной кислоты аллилового эфира.

Диазо(3,4-дифторфенил)уксусной кислоты аллиловый эфир (70 г) растворяют в дихлорметане (1000 мл) и медленно добавляют в течение 36 ч через поршневой шприц (альтернативно, его добавляют по каплям через дополнительную воронку; 30 мл/ч) к кипящему с обратным холодильником раствору димера октаноата родия(II) (1,17 г, 1,5 ммоль) в дихлорметане (200 мл). После добавления всего диазосоединения смесь кипятят с обратным холодильником в течение еще 30 мин, затем выпаривают в вакууме и кристаллизуют добавлением циклогексана (200 мл). Это дает 30 г кристаллического вещества. Затем 15 г выделяют из маточной жидкости повторным выпариванием и кристаллизацией с получением всего 45 г 1-(3,4-дифторфенил)-3-окса-бицикло[3.1.0]гексан-2-она.

Следующие соединения получают по той же методике:

1-(3,4-дихлорфенил)-3-окса-бицикло[3.1.0]гексан-2-он,

1-(4-хлорфенил)-3-окса-бицикло[3.1.0]гексан-2-он,

1-(4-фторфенил)-3-окса-бицикло[3.1.0]гексан-2-он,

1-фенил-3-окса-бицикло[3.1.0]гексан-2-он.

Пример 2. Синтез (1S,5R)-1-(3,4-дихлорфенил)-3-окса-бицикло[3.1.0]гексан-2-она.

Раствор 3,4-дихлорфенилацетонитрила (62 г, 332 ммоль) в бензоле (250 мл) медленно добавляют к суспензии амида натрия (28,1 г, 720 ммоль) в бензоле (250 мл) при температуре 0°C в атмосфере аргона и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. К полученной смеси добавляют раствор (R)-эпихлоргидрина (30,1 г, 288 ммоль) в бензоле (250 мл) при температуре 0°C в течение 45 мин и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. После выпаривания растворителя к остатку добавляют EtOH (1250 мл) и 2N NaOH (500 мл), и смесь нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 15 ч, затем подкисляют 12 N HCl при температуре 0°C (pH смеси около 1). Полученную смесь выпаривают и к остатку добавляют AcOEt (900 мл). Нерастворимые соли отфильтровывают и фильтрат промывают насыщенным раствором соли, сушат (Na₂SO₄) и выпаривают. Остаток очищают хроматографией на колонке (силикагель; AcOEt/гептан, 20:80) с получением продукта в виде оранжевых кристаллов (31,2 г, 39%).

Т. пл. °C. $[\alpha]_{20D} = -69,5$ (с 1,0, MeOH).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) 1,38 (1H, дд), 1,75 (1H, дд), 2,85 (1H, ддд), 4,25 (1H, д), 4,46 (1H, дд), 7,45 (1H, д), 7,65 (1H, д), 7,75 (1H, с).

Следующие соединения получают по той же методике:

(1S,5R)-1-(4-хлорфенил)-3-окса-бицикло[3.1.0]гексан-2-он (28 г, 41%).

Т. пл. °C. $[\alpha]_{20D} = -66,1$ (с 1,0, MeOH).

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) 1,35 (1H, дд), 1,60 (1H, дд), 2,55 (1H, ддд), 4,25 (1H, д), 4,40 (1H, дд), 7,30-7,44 (5H, м),

(1S,5R)-1-фенил-3-окса-бицикло[3.1.0]гексан-2-он.

(36 г, 41%). Т. пл. 56-57°C. $[\alpha]_{20D} = -77,3$ (с 1,0, MeOH).

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) 1,45 (1H, дд), 1,65 (1H, дд), 2,55 (1H, ддд), 4,30 (1H, д), 4,45 (1H, дд),

7,30-7,44 (5H, м),

(1S,5R)-1-(4-фторфенил)-3-окса-бицикло[3.1.0]гексан-2-он.

$[\alpha]_{20D} = -63,9$ (с 1,0, MeOH),

(1S,5R)-1-(3,4-дифторфенил)-3-окса-бицикло[3.1.0]гексан-2-он.

$[\alpha]_{20D} = -55,7$ (с 1,0, MeOH),

(1S,5R)-1-(4-метилфенил)-3-окса-бицикло[3.1.0]гексан-2-он,

(1S,5R)-1-(4-метоксифенил)-3-окса-бицикло[3.1.0]гексан-2-он,

(1S,5R)-1-(3-фторфенил)-3-окса-бицикло[3.1.0]гексан-2-он,

(1S,5R)-1-(3-хлорфенил)-3-окса-бицикло[3.1.0]гексан-2-он.

Пример 3. (1S,2R)-2-Гидроксиметил-1-фенилциклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид.

К раствору (1S,5R)-1-фенил-3-окса-бицикло[3.1.0]гексан-2-она (10,5 г, 60,0 ммоль) в CH_2Cl_2 (200 мл) добавляют AlCl_3 (16,0 г, 120 ммоль) и затем смесь охлаждают до температуры 0°C и медленно добавляют бензилметиламин (240 ммоль, в виде 2,0M раствора бензилметиламина в ТГФ). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч и затем реакционную смесь гасят насыщенным водным NH_4Cl . После добавления CH_2Cl_2 и H_2O полученную смесь разделяют. Органический слой промывают 1N HCl и насыщенным раствором соли, сушат (Na_2SO_4), выпаривают и очищают хроматографией на колонке (силикагель; AcOEt/гексан, 1:4) с получением (1S,2R)-2-гидроксиметил-1-фенилциклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламида.

Следующие соединения получают по той же методике:

(1S,2R)-1-(4-хлорфенил)-2-гидроксиметилциклопропропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;

(1S,2R)-1-(4-фторфенил)-2-гидроксиметилциклопропропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;

(1S,2R)-1-(3,4-дифторфенил)-2-гидроксиметилциклопропропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;

(1S,2R)-1-(3,4-дихлорфенил)-2-гидроксиметилциклопропропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;

(1S,2R)-2-гидроксиметил-1-фенилциклопропанкарбоновой кислоты метил (1-фенилэтил) амид;

(1S,2R)-1-(4-хлорфенил)-2-гидроксиметилциклопропропанкарбоновой кислоты метил(1-фенилэтил)амид;

(1S,2R)-1-(4-фторфенил)-2-гидроксиметилциклопропропанкарбоновой кислоты метил(1-фенилэтил)амид;

(1S,2R)-1-(3,4-дифторфенил)-2-гидроксиметилциклопропропанкарбоновой кислоты метил(1-фенилэтил)амид;

(1S,2R)-1-(3,4-дихлорфенил)-2-гидроксиметилциклопропропанкарбоновой кислоты метил(1-фенилэтил)амид;

(1S,2R)-2-гидроксиметил-1-фенилциклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид;

(1S,2R)-1-(4-хлорфенил)-2-гидроксиметилциклопропропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид;

(1S,2R)-1-(4-фторфенил)-2-гидроксиметилциклопропропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид;

(1S,2R)-1-(3,4-дифторфенил)-2-гидроксиметилциклопропропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид;

(1S,2R)-1-(3,4-дихлорфенил)-2-гидроксиметилциклопропропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид;

(1S,2R)-2-гидроксиметил-1-фенилциклопропанкарбоновой кислоты (2-хлорбензил)метиламид;

(1S,2R)-1-(4-хлорфенил)-2-гидроксиметилциклопропропанкарбоновой кислоты (2-хлорбензил)метиламид;

(1S,2R)-1-(4-фторфенил)-2-гидроксиметилциклопропропанкарбоновой кислоты (2-хлорбензил)метиламид;

(1S,2R)-1-(3,4-дифторфенил)-2-гидроксиметилциклопропропанкарбоновой кислоты (2-хлорбензил)метиламид;

(1S,2R)-1-(3,4-дихлорфенил)-2-гидроксиметилциклопропропанкарбоновой кислоты (2-хлорбензил)метиламид;

Пример 4. Сложные эфиры формулы (VII).

(1S,5R)-1-(3,4-дихлорфенил)-3-окса-бицикло[3.1.0]гексан-2-он (22,6 г) растворяют в 33% НВг/ледяной уксусной кислоте и нагревают до температуры 80°C в течение 5 ч, охлаждают до комнатной температуры и выливают в 1300 мл ледяной воды и перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Осажденную кислоту выделяют фильтрацией, повторно растворяют в толуоле (1000 мл), сушат над безводным сульфатом магния и выпаривают в вакууме с получением 30 г промежуточного соединения (1S,2R)-2-(бромметил)-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты.

(1S,2R)-2-(Бромметил)-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанкарбоновую кислоту (30 г) растворяют в безводном толуоле (200 мл) и по каплям добавляют тионилхлорид (18 мл) в течение 15 мин, после чего смесь кипятят с обратным холодильником в течение 60 мин. Реакционную смесь охлаждают до температуры 5°C и добавляют метанол (200 мл), смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают

при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь выпаривают в вакууме, повторно растворяют в диэтиловом эфире, промывают насыщенным водным гидрокарбонатом натрия (25 мл), насыщенным раствором соли (25 мл), сушат над безводным сульфатом магния и выпаривают в вакууме. Получают промежуточное соединение (1S,2R)-2-(бромметил)-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты метиловый эфир (27 г).

(1S,2R)-2-(Бромметил)-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты метиловый эфир (15 ммоль) растворяют в ацетонитриле (50 мл) и добавляют к смеси амина формулы (III) (15 ммоль) в смеси ацетонитрила (50 мл) и этилдиизопропиламина (30 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч, выпаривают в вакууме, помещают в этилацетат (200 мл) и последовательно промывают насыщенным водным гидрокарбонатом натрия (50 мл) и насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над безводным сульфатом магния и выпаривают в вакууме с получением неочищенного продукта сложного эфира формулы (VII). Сложные эфиры формулы (VII) обычно очищают осаждением оксалата из ацетона.

Другие сложные эфиры формулы (VII) могут быть получены по данной методике с применением соответствующим образом замещенного (1S,5R)-1-арил-3-окса-бицикло[3.1.0]гексан-2-она и амина формулы (III).

Пример 5. Кислоты формулы (VIII).

Оксалат (1S,2R)-2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты метилового эфира (10 ммоль) растворяют в метаноле (80 мл) и воде (20 мл). Добавляют гидроксид лития (50 ммоль) и смесь нагревают до температуры кипения с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и подкисляют до pH 3 концентрированной хлористо-водородной кислотой и осажденный продукт (1S,2R)-2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты гидрохлорид выделяют фильтрацией и сушат в вакууме.

Другие кислоты формулы (VIII) получают по этой методике с применением соответствующим образом замещенных сложных эфиров формулы (VII).

Пример 6. Пиперидины формулы (III).

Спиропиперидиновые производные HQ формулы (vii), где X является кислородом, Z является CR²⁷R²⁸, Y является связью, например, спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин] получают по методикам, описанным в Marxer et al. J. Org. Chem. 1975, 40, 1427; Parham et al. J. Org. Chem. 1976, 41, 2628 и Bauer et al. J. Med. Chem. 1976, 19, 1315.

Следующие соединения получают по той же методике:

- 6-фторспиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин],
- 6-трифторметилспиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин],
- 6-фтор-3-метилспиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин],
- 6-трифторметил-3-метилспиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин],
- 5-метилспиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин],
- 6-фтор-3-изобутилспиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин],
- 6-фтор-3-циклогексилспиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин] и
- 6-фтор-3-(4-фторфенил)спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин].

Спиропиперидиновые производные HQ формулы (vii), где X является CR²⁷R²⁸, Z является NR²⁶, Y является связью, получают по методикам, описанным в Maligres et al. Tetrahedron 1997, 53, 10983 и Cheng et al. Tet. Lett. 1997, 38, 1497.

Следующие соединения получают по той же методике:

- 1-ацетил-5-фторспиро[2,3-дигидро-1Н-индол-3,4'-пиперидин],
- 1-ацетилспиро[2,3-дигидро-1Н-индол-3,4'-пиперидин],
- 1-метансульфонилспиро[2,3-дигидро-1Н-индол-3,4'-пиперидин].

Спиропиперидиновые производные HQ формулы (vii), где X является CR²⁷R²⁸, Z является кислородом, Y является связью, например 2,3-дигидроspиро(бензофуран-3,4'-пиперидины), получают по методикам, описанным в Chen, Meng-Hsin; Abraham, John A. Tetrahedron Lett. 1996, 37, 5233-5234 и Slade, P.D. et al. J. Med. Chem. 1998, 41, 1218-1235.

Следующие соединения получают по той же методике:

- 2,3-дигидро-5-фторспиро[бензофуран-3,4'-пиперидин] и
- 2,3-дигидро-5,6-дифторспиро[бензофуран-3,4'-пиперидин].

Заместители R³³-R³⁶ получают при применении подходящим образом замещенных исходных соединений по методикам, аналогичным представленным выше.

Пример 7. 1-(трет-Бутоксикарбонил)-4-изоцианато-4-фенилпиперидин.

Триэтиламин (5,02 мл, 36,1 ммоль) и дифенилфосфорилазид (4,24 мл, 19,7 ммоль) добавляют к раствору 1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фенил-4-пиперидинкарбоновой кислоты (5,0 г, 16,4 ммоль) в сухом ДМФ (50 мл) в атмосфере азота при температуре окружающей среды. Смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 2 ч и затем нагревают до температуры 60°C в течение 3 ч. Смесь слегка охлаждают и концентрируют в вакууме. К остатку добавляют воду (75 мл) с последующим экстр-

рагированием этилацетатом (2×75 мл).

Объединенные органические фракции промывают насыщенным раствором соли (3×50 мл), сушат ($MgSO_4$) и выпаривают досуха. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом-гептаном (1:4). Это дает 4,8 г (98%) целевого 1-(трет-бутоксикарбонил)-4-изоцианато-4-фенилпиперидина в виде прозрачного масла.

ЖХ-МС (m/z) 203,2 ($M+H^+$); $t_R=3,64$ мин.

1H -ЯМР ($CDCl_3$) 1,49 (с, 9H), 1,92 (шир.д, 2H), 2,02 (дт, 2H), 3,15 (шир.т, 2H), 4,17 (шир.с, 2H), 7,26 (дд, 1H), 7,39 (дт, 2H), 7,44 (дд, 2H).

Пример 8. Пиперидины формулы (III), в которых Q является (iii) и R^{12} является фенилом и R^{13} является группой $-NHCONR^{20}R^{21}$.

1-(трет-Бутоксикарбонил)-4-изоцианато-4-фенилпиперидин (1 ммоль) растворяют в безводном ТГФ и добавляют амин $HNR^{20}R^{21}$ (1 ммоль), смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч, выпаривают в вакууме и повторно растворяют в 50:50 смеси дихлорметана и трифторуксусной кислоты (10 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 60 мин. Смесь выпаривают в вакууме с получением продукта пиперидина в виде соли трифторуксусной кислоты.

Пример 9. Пиперидины формулы (III), в которых Q является (iii) и R^{12} является фенилом и R^{13} является H.

N-(4-Фтор-2-пиперидин-4-илфенил)ацетамид гидрохлорид.

2-Бром-4-фторацетанилид (3,00 г, 12,9 ммоль) и пиридин-4-борную кислоту (1,60 г, 12,9 ммоль) растворяют в 1,2-диметоксиэтаноле (70 мл).

Добавляют тетраakis-(трифенилфосфин)палладий(0) (0,89 г, 0,77 ммоль) с последующим добавлением карбоната натрия (4,10 г, 38,7 ммоль), растворенного в воде (25 мл). Смесь нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 3 ч, затем перемешивают при температуре окружающей среды в течение ночи. Растворители выпаривают в вакууме, затем к остатку добавляют этилацетат (50 мл) и водный аммиак (разб.). Фазы разделяют и водный слой экстрагируют этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические фракции промывают насыщенным раствором соли, сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют выпариванием. Продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом:гептаном:триэтиламином (70:30:4), затем этилацетатом:этанолом:триэтиламином (90:10:4) с получением 2,37 г (80%) указанного в заголовке соединения в виде масла.

ЖХ-МС (m/z) 231,0 ($M+H^+$).

1H -ЯМР ($CDCl_3$) 2,03 (т, 3H), 6,99 (дд, 1H), 7,11 (дт, 1H), 7,28 (дд, 2H), 7,65 (шир., 1H, NH), 7,87 (дд, 1H), 8,62 (дд, 2H).

N-(4-Фтор-2-пиридин-4-илфенил)ацетамид (2,37 г, 10,3 ммоль) растворяют в метаноле (40 мл), затем добавляют оксид платины (0,2 г, 0,88 ммоль) и ледяную уксусную кислоту (10 мл). Смесь гидрируют в аппарате Парра (температура окружающей среды, 3 атм. H_2) в течение 24 ч. Катализатор удаляют фильтрацией через целит и смесь концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в этилацетате (40 мл) и добавляют небольшое количество воды (10 мл). Водную фазу подщелачивают добавлением 2M NaOH и слои разделяют. Водную фазу экстрагируют этилацетатом (2×30 мл), затем объединенные органические фракции промывают насыщенным раствором соли, сушат ($MgSO_4$), фильтруют и концентрируют в вакууме. Гидрохлорид получают добавлением эфирного HCl к раствору неочищенного продукта в ацетоне. Осажденный продукт отфильтровывают и сушат в вакууме с получением 1,20 г (49%) указанного в заголовке соединения в виде белого кристаллического материала.

ЖХ-МС (m/z) 237,0 ($M+H^+$).

1H -ЯМР ($DMCO-d_6$) 1,82 (м, 4H), 2,07 (с, 3H), 2,95 (м, 2H), 3,03 (м, 1H), 3,36 (м, 2H), 7,00 (дд, 1H), 7,05 (дд, 1H), 7,28 (дд, 1H), 8,75-8,91 (шир.д, 1H, NH, HCl), 9,48 (с, 1H, NH).

Пример 10. (4-Фенилпиперидин-4-ил)пиперидин-1-илметанол.

В потоке азота N,N' -карбонилдиимидазол (3,62 г, 22,3 ммоль), затем пиперидин (3,74 г, 43,9 ммоль) добавляют к раствору 1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фенил-4-пиперидинкарбоновой кислоты (3,40 г, 11,1 ммоль) в сухом ТГФ (50 мл). Смесь нагревают до температуры кипения с обратным холодильником в течение 18 ч, затем охлаждают до температуры окружающей среды и концентрируют выпариванием. Остаток повторно растворяют в этилацетате (150 мл) и последовательно промывают $NaHCO_3$ (50 мл, водн., насыщ.), разбавляют HCl (50 мл) при pH 3, насыщенным раствором соли (50 мл), затем сушат ($MgSO_4$) и выпаривают досуха. Это промежуточное соединение очищают хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом-гептаном-триэтиламином (40:50:10) с получением 1,01 г (24%) 4-фенил-4-(пиперидин-1-карбонил)пиперидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира в виде белого кристаллического твердого вещества. Вещество растворяют в смеси MeOH (10 мл) и ТГФ (10 мл), затем добавляют 2M HCl в MeOH (5 мл) и смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Добавляют воду (20 мл) и pH доводят до 12 добавлением 2M NaOH. Органическую фазу отделяют и водную фазу экстрагируют этилацетатом (30 мл). Объединенные органические фракции сушат ($MgSO_4$) и концентрируют в вакууме с получением 0,47 г (63%) (4-фенилпиперидин-4-ил)пиперидин-1-

илметанола. ЖХ/МС (m/z) 273,1.

(M+H⁺); t_R=1,65 мин.

Пример 11. Пиперидины формулы (III), в которых Q является (iii) и R¹² является фенилом и R¹³ является группой -CONR²⁵R²⁶.

Эти пиперидины получают по методике примера 9 с применением соответствующего амина NHR²⁵R²⁶.

Пример 12. Пиперидины формулы (III), в которых Q является (iii), R¹² является фенилом и R¹³ является группой -NR¹⁴COR¹⁵.

1-Бензил-4-фенилпиперидин-4-иламин (Bioorg. Med. Chem. Lett. 1996; 2307; Collect. Czech. Chem. Commun. 1987; 52, 2095; Synthesis 2000, 1709) (1 ммоль) растворяют в смеси безводного ацетонитрила и этилдиизопропиламина (1 ммоль). Добавляют хлорангидрид ClCOR¹⁵ (1 ммоль) при температуре 0°C, и смесь перемешивают при температуре 0°C в течение 60 мин. Смесь выпаривают в вакууме, помещают в этилацетат (50 мл), промывают насыщенным водным гидрокарбонатом натрия (25 мл), насыщенным раствором соли (25 мл), сушат над безводным сульфатом магния и выпаривают в вакууме. Неочищенный продукт помещают в этанол (50 мл), добавляют 5% палладий на угле (50 мг) и смесь гидрируют в течение 24 ч при 3 бар в аппарате Парра для гидрирования. Смесь фильтруют и выпаривают в вакууме с получением желаемых пиперидинов.

Пример 13. Пиперидины формулы (III), в которых Q является (iii) и R¹² является фенилом и R¹³ является группой -NR¹⁶COCONR¹⁷R¹⁸.

1-Бензил-4-фенилпиперидин-4-иламин (Bioorg. Med. Chem. Lett. 1996; 2307; Collect. Czech. Chem. Commun. 1987; 52, 2095; Synthesis 2000, 1709) (1 ммоль) растворяют в смеси безводного ацетонитрила и этилдиизопропиламина (1 ммоль). Добавляют хлорангидрид ClCOCONR¹⁷R¹⁸ (1 ммоль) при температуре 0°C, и смесь перемешивают при температуре 0°C в течение 60 мин. Смесь выпаривают в вакууме, помещают в этилацетат (50 мл), промывают насыщенным водным гидрокарбонатом натрия (25 мл), насыщенным раствором соли (25 мл), сушат над безводным сульфатом магния и выпаривают в вакууме. Неочищенный продукт помещают в этанол (50 мл), добавляют 5% палладий на угле (50 мг), и смесь гидрируют в течение 24 ч при 3 бар в аппарате Парра для гидрирования. Смесь фильтруют и выпаривают в вакууме с получением желаемых пиперидинов.

Пример 14. Пиперидины формулы (III), в которых Q является (iii) и R¹² является фенилом и R¹³ является группой -NR²²SO₂R²³.

1-Бензил-4-фенилпиперидин-4-иламин (Bioorg. Med. Chem. Lett. 1996; 2307; Collect. Czech. Chem. Commun. 1987; 52, 2095; Synthesis 2000, 1709) (1 ммоль) растворяют в смеси безводного ацетонитрила и этилдиизопропиламина (1 ммоль). Добавляют хлорангидрид ClSO₂R²³ (1 ммоль) при температуре 0°C, и смесь перемешивают при температуре 0°C в течение 60 мин. Смесь выпаривают в вакууме, помещают в этилацетат (50 мл), промывают насыщенным водным гидрокарбонатом натрия (25 мл), насыщенным раствором соли (25 мл), сушат над безводным сульфатом магния и выпаривают в вакууме. Неочищенный продукт помещают в этанол (50 мл), добавляют 5% палладий на угле (50 мг), и смесь гидрируют в течение 24 ч при 3 бар в аппарате Парра для гидрирования. Смесь фильтруют и выпаривают в вакууме с получением желаемых пиперидинов.

Пример 15. Альдегидный реагент формулы (IV).

Для n=0: (1S,2R)-1-(3,4-дихлорфенил)-2-формилциклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид.

(1S,2R)-1-(3,4-дихлорфенил)-2-гидроксиметилциклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)-метиламид (4,60 г, 12,0 ммоль) растворяют в ацетоне (240 мл) и добавляют IBX - 2-йодоксибензойную кислоту (10,1 г, 36,1 ммоль) (концентрация IBX 0,15M). Смесь нагревают до температуры кипения с обратным холодильником в течение 2 ч, затем охлаждают до температуры окружающей среды. Твердые вещества отфильтровывают, и фильтрат концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт элюируют через короткую колонку силикагелем с применением этилацетата:гептана (50:50). Получают 3,57 г (78%) продукта в виде слегка вязкого светло-желтого масла. ЖХ/МС (m/z) 380,0 (M+H⁺).

Для n=2: (1S,2R)-1-(3,4-дихлорфенил)-2-((E)-3-оксопропенил)циклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид.

Смесь изомеров (1S,2S)-1-(3,4-дихлорфенил)-2-((Z/E)-2-[1,3]диоксолан-2-илвинил)циклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламида (845 мг, 1,88 ммоль) растворяют в ацетоне (20 мл), добавляют п'-толуолсульфоновую кислоту (162 мг, 0,94 ммоль) и смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 1,5 ч. Растворитель удаляют выпариванием, и неочищенную смесь очищают хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом:гептаном (40:60) с получением желаемого продукта в виде масла. Выход 480 мг, 63%. ЖХ/МС (m/z) 406,0 (M+H⁺).

Пример 16. Алкилирующие реагенты формулы (II).

Для n=0: соответствующим образом замещенный амид (1S,2R)-2-гидроксиметил-1-фенилциклопропанкарбоновой кислоты (где R¹-R³⁶ и n такие, как определены выше, полученный по методике примера 3) (1 ммоль) растворяют в дихлорметане (20 мл), добавляют трибромид фосфора

(3 ммоль) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляют воду (10 мл) и после перемешивания в течение 10 мин фазу дихлорметана отделяют, сушат над безводным сульфатом магния и выпаривают в вакууме до прозрачного масла, которое сразу же применяют без дальнейшей очистки.

Для n=1: (1S,2S)-2-(2-хлорэтил)-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид.

(1S,2R)-1-(3,4-дихлорфенил)-2-гидроксиметилциклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид (4,60 г, 12,0 ммоль) растворяют в ацетоне (240 мл) и добавляют IBX (10,1 г, 36,1 ммоль) (концентрация IBX 0,15M). Смесь нагревают до температуры кипения с обратным холодильником в течение 2 ч, затем охлаждают до температуры окружающей среды. Твердые вещества отфильтровывают, и фильтрат концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт элюируют через короткую колонку силикагелем с применением этилацетата:гептана (50:50). Получают 3,57 г (78%) продукта в виде слегка вязкого светло-желтого масла. ЖХ/МС (m/z) 380,0 (M+H⁺).

Хлорид хлорметилтрифенилфосфония (2,74 г, 7,98 ммоль) суспендируют в сухом ТГФ (30 мл) в атмосфере аргона и порциями добавляют KHMDS (1,57 г, 7,89 ммоль) при температуре 0°C. Смесь перемешивают при температуре 0°C в течение 30 мин, затем нагревают до температуры окружающей среды. По каплям добавляют (1S,2R)-1-(3,4-дихлорфенил)-2-формилциклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид (1,0 г, 2,63 ммоль), растворенный в сухом ТГФ (10 мл), и смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 2,5 ч. Затем реакционную смесь выливают в ледяную воду (30 мл) и слои разделяют. Водную фазу экстрагируют этилацетатом (2×30 мл) и объединенные органические фракции промывают насыщенным раствором соли, сушат (MgSO₄), фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя градиентом этилацетат:гептан (0:100)-(50:50). Продукт выделяют как смесь изомеров Z/E. Выход 630 мг (57%). ЖХ/МС (m/z) 412,1 (M+H⁺).

Смесь изомеров (1S,2S)-2-((Z/E)-2-хлорвинил)-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламида (170 мг, 0,41 ммоль) растворяют в дихлорметане (10 мл). N₂ барботируют через раствор в течение 15 мин, затем добавляют катализатор Крабтри (66,4 мг, 0,082 ммоль, [(1,5-циклооктадиен)(пиридин)(трициклогексилфосфин)иридия(I) гексафторфосфат]. Реакционную смесь гидрируют в аппарате Парра (температура окружающей среды, 3 атм. H₂) в течение 4 ч. Растворитель удаляют выпариванием, и остаток подвергают хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом:гептаном (20:80). Выделяют 91 мг (53%) указанного в заголовке соединения в виде масла. ЖХ/МС (m/z) 415,9 (M+H⁺).

Пример 17. (1S,2S)-1-(3,4-Дихлорфенил)-2-((Z/E)-2-[1,3]диоксолан-2-илвинил)циклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид.

(1,3-Диоксолан-2-илметил)трифенилфосфония бромид (3,39 г, 7,89 ммоль) суспендируют в сухом ТГФ (50 мл) в атмосфере аргона, и порциями добавляют KHMDS (1,57 г, 7,89 ммоль) при температуре 0°C. Смесь перемешивают при температуре 0°C в течение 30 мин, затем нагревают до температуры окружающей среды. По каплям добавляют (1S,2R)-1-(3,4-дихлорфенил)-2-формилциклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид (1,0 г, 2,63 ммоль), растворенный в сухом ТГФ (10 мл), и смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Затем реакционную смесь выливают в ледяную воду (30 мл) и слои разделяют. Водную фазу экстрагируют этилацетатом (3×30 мл) и объединенные органические фракции промывают насыщенным раствором соли, сушат (MgSO₄), фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя градиентом этилацетат:гептан (20:80)-(50:50). Продукт выделяют как смесь изомеров Z/E. Выход 1,07 мг (91%). ЖХ/МС (m/z) 450,1 (M+H⁺).

Пример 18. (1S,2S)-2-[(E)-3-(4-Ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-ил)пропенил]-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид.

N-(4-Фенилпиперидин-4-ил)ацетамид (140 мг, 0,64 ммоль), растворенный в этаноле (3 мл), добавляют к (1S,2S)-1-(3,4-дихлорфенил)-2-((E)-3-оксопропенил)циклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламиду, растворенному в этаноле (5 мл) с последующим добавлением по каплям цианоборгидрида натрия (1,0M в ТГФ, 1,97 мл, 1,97 ммоль) при температуре 0°C. После завершения добавления смесь хранят при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакцию гасят добавлением бикарбоната натрия (3 мл, насыщ.), и этанол удаляют выпариванием. К остатку добавляют этилацетат (30 мл). Органические фракции последовательно промывают бикарбонатом натрия (10 мл, насыщ.) и насыщенным раствором соли (10 мл), сушат (MgSO₄) и концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом:этанолом:триэтиламино (95:0:5)-(90:5:5) с получением указанного в заголовке соединения в виде масла. Выход 81 мг (27%). ЖХ/МС (m/z) 610,3 (M+H⁺).

Пример 19. Получение соединений в соответствии с данным изобретением.

Соединения в соответствии с данным изобретением получают одним из двух основных методов.

Метод А. Алкилирование пиперидина формулы (III) с алкилирующим производным формулы (II).

Для $n=0$: подходящим образом замещенный амид (1S,2R)-2-гидроксиметил-1-фенилциклопропанкарбоновой кислоты (1 ммоль) растворяют в дихлорметане (20 мл), добавляют трибромид фосфора (3 ммоль) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляют воду (10 мл) и после перемешивания в течение 10 мин отделяют фазу дихлорметана, сушат над безводным сульфатом магния и выпаривают в вакууме до прозрачного масла, которое применяют сразу же, без дальнейшей очистки, растворяя в безводном ацетонитриле (10 мл), добавляют к смеси пиперидина формулы (III) (1 ммоль) и этилдиизопропиламина (1,3 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) и смесь нагревают до температуры 85°C в течение 3 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и выпаривают в вакууме. Продукт очищают либо хроматографией на колонке с силикагелем с применением элюента этилацетат/триэтиламин (99:1), либо ВЭЖХ.

Фракции, содержащие продукт, объединяют, выпаривают в вакууме и определяют ВЭЖХ-УФ-ELSD-МС. Определенные значения времени ВЭЖХ-удержания, измеренная молекулярная масса и чистота УФ и ELSD показаны в таблице.

Для $n=1$: (1S,2S)-2-[2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-ил)этил]-1-(3,4-дихлорфенил)-циклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид.

(1S,2S)-2-(2-Хлорэтил)-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)-метиламид (91 мг, 0,22 ммоль) растворяют в ацетонитриле (10 мл). Добавляют йодид калия (73 мг, 0,44 ммоль), карбонат калия (91 мг, 0,66 ммоль) и N-(4-фенилпиперидин-4-ил)ацетамид гидрохлорид (67 мг, 0,26 ммоль). Реакционную смесь нагревают до температуры кипения с обратным холодильником в течение 72 ч, затем охлаждают до температуры окружающей среды и концентрируют в вакууме. Остаток повторно растворяют в этилацетате (15 мл), промывают водой (10 мл), насыщенным раствором соли (10 мл), затем сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют до масла. Продукт фильтруют через слой силикагеля, элюируя этилацетатом:гептаном:триэтиламином (50:50:5), затем этилацетатом:этанолом:триэтиламином (80:20:5) с получением 70 мг (54%) указанного в заголовке соединения. ЖХ/МС (m/z) 596,3 (M+H⁺).

Метод В. Взаимодействие амина формулы (V)I с кислотой формулы (V)III с применением активирующего реагента или связующего реагента.

Гидрохлорид (1S,2R)-2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты (0,05 ммоль) растворяют в безводном ДМФ. Добавляют этилдиизопропиламин (0,15 ммоль), бензиламин (0,075 ммоль), диметиламинопиридин (0,05 ммоль) и ВОР (бензотриазол-1-илокси-трис-(диметиламино)фосфония гексафторфосфат 0,1 ммоль) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь выпаривают в вакууме и продукт очищают ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяют, выпаривают в вакууме и определяют ВЭЖХ-УФ-ELSD-МС. Определенные значения времени ВЭЖХ-удержания, измеренная молекулярная масса и чистота УФ и ELSD показаны в таблице.

Метод С. Восстановление амина формулы (I)X.

Для $n=2$: (1S,2R)-2-[3-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-ил)пропил]-1-(3,4-дихлорфенил)-циклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид.

(1S,2S)-2-[(E)-3-(4-Ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-ил)пропенил]-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид (65 мг, 0,11 ммоль) растворяют в дихлорметане (10 мл). N_2 барботируют через раствор в течение 15 мин, затем добавляют катализатор Крабтри (17,7 мг, 0,022 ммоль, [(1,5-циклооктадиен)(пиридин)(трициклогексилфосфин) иридия(I) гексафторфосфат]). Реакционную смесь гидрируют в аппарате Парра (температура окружающей среды, 3 атм. H_2) в течение 3 ч. Растворитель удаляют выпариванием и остаток подвергают хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом:этанолом:триэтиламином (95:0:5)-(85:10:5).

Выпаривание из гептана дает указанное в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Выход 25 мг (38%). ЖХ/МС (m/z) 610,3 (M+H⁺).

Представленные ниже соединения получают методами, указанными в таблице. Аналитические данные показаны в таблице.

Соединение	M+N ⁺	RT мин.	УФ-чистота (%)	ELSD-чистота (%)	Метод синтеза
1a	564,2	2,5	98,49	97,90	A
2a	578,5	2,7	41,8	99,2	A
3a	576,3	2,6	82,5	98,3	A
4a	594,3	2,6	98,17	98,59	A
5a	590,2	2,6	82,6	100	A
6a	608,5	2,8	96,65	99,48	A
7a	550,2	2,5	97,87	99,93	A
8a	544,2	2,4	82,38	99,91	A
9a	481,3	2,3	92,92	100	A
10a	557,1	2,6	75,95	99,33	A
12a	530,2	2,2	95,68	99,83	A
13a	584,3	2,5	97,25	99,47	A
14a	544,1	2,7	93,6	99,8	A
15a	515,2	2,4	72,36	99,83	A
16a	542,3	2,5	88,53	100	A
17a	560,3	2,4	98,21	99,95	A
18a	546,4	2,4	96,39	99,87	A
19a	560,3	2,3	90,62	100	A
20a	576,4	2,4	94,47	100	A
21a	514,2	2,4	99,42	99,84	A
22a	528,4	2,2	96,9	99,8	A
23a	526,4	2,3	75,77	99,95	A
24a	575,1	2,2	97,43	99,74	A
25a	544,3	2,6	90,09	99,48	A
26a	562	2,3	96,58	99,84	A
27a	604,4	2,4	95,66	100	A
28a	533,1	2,5	99,44	100	A
29a	560,1	2,5	98,16	99,81	A
30a	578,2	2,4	97,01	99,87	A
31a	586,2	2,4	97,17	100	A
32a	562,2	2,6	91,69	99,36	A
33a	604,4	2,3	93,68	99,44	A
34a	606,5	2,6	84,9	99,19	A

35a	580,4	2,4	96,74	98,84	A
36a	618,2	2,4	92,3	99,95	A
37a	549,2	2,8	100	99,34	A
38a	558,3	2,6	97,21	99,97	A
39a	578,3	2,4	99,62	98,43	A
40a	632,4	2,5	100	99,77	A
41a	592,2	2,9	99,11	98,91	A
42a	568,5	2,5	99,3	99,97	A
43a	602,3	2,5	87	99,68	A
44a	548,3	2,7	94,96	99,24	A
45a	564,1	2,5	96,864	98,061	A
46a	618,2	2,4	97,35	99,74	A
47a	580,4	2,8	93,59	98,34	A
48a	594,3	2,5	93,88	98,39	A
49a	562,2	2,5	98,65	99,69	A
50a	580,5	2,4	94,44	99,91	A
51a	598	2,4	92,14	99,97	A
52a	654,3	2,5	96,76	99,82	A
53a	614,1	2,8	92,98	98,17	A
54a	610,3	2,6	100	100	A
55a		2,6	99,79	99,89	B
56a		2,7	95,24	99,87	B
57a	614,1	2,79	100	99,96	A
58a	610,3	2,45	58,47	99,76	A
59a		2,51			A
60a		2,31			A
61a		2,31			A
62a	579,7	2,5	58,47	99,76	A
63a	593,1	2,8	43,8	99,7	A
64a	591,6	2,6	93,8	99,6	A
65a	609,5	2,6	96,3	99,7	A
66a	496,4	2,1	97,5	100	A
67a	632,6	2,9	98,56	99,24	A
68a	608,4	2,6	99,22	99,37	A
69a	568,3	2,5	79,36	99,97	A
70a	499,3	2,4	96,75	99,88	A

71a	580,1	2,4	72,93	99,12	A
72a	546,4	2,3	72,08	99,94	A
73a	517,2	2,4	99,56	99,88	A
74a	544,2	2,3	95,31	99,94	A
75a	535,2	2,4	87,78	98,21	A
76a	561,9	2,3	85,12	99,62	A
77a	582,5	2,6	98,18	99,36	A
78a	549,3	2,6	95,56	99,92	A
79a	576,3	2,4	99,76	99,77	A
80a	548,3	2,3	97,01	99,9	A
81a	602,3	2,6	91,01	98,89	A
82a	566,3	2,3	96,79	99,89	A
83a	620,3	2,7	96,06	98,97	A
84a	578,3	2,4	99,48	99,97	A
85a	596,2	2,4	98,72	99,64	A
86a	563	2,8	75,93	99,76	B
87a	553,3	2,4	100	99,92	B
88a	536,1	1,9	97,04	97,15	B
89a	578,2	2,1	98,94	98,53	B
90a	508,1	0,3	100	97,06	A
91a	506,2	2,2	100	96,9	A
92a	560,3	2,8	100	95,22	A
93a	488,4	0,2	100	94,2	A
94a	454,3	2,0	100	93,98	A
95a	542,3	2,8	100	90,31	A
96a	526,4	2,67	99,68	94,67	A
97a	550,2	2,4	75,05	100	B
98a	598,2	2,5	94,43	100	B
99a	608,5	2,6	72	99,96	B
100a	586,3	2,4	85,68	100	B
101a	620,2	2,6	76,84	100	B
102a	550,2	2,4	81,65	96,17	B
103a		2,3	79,033	95,204	A
104a		2,5	96,808	99,264	A
105a		2,4	89,646	99,617	A
106a		2,4	100	97,591	A

107a		2,3	91,596	99,140	A
108a		2,3	89,427	99,205	A
109a		2,4	90,019	99,287	A
110a		2,2	83,676	99,134	A
111a	515,3	2,2	100,0	96,5	A
112a	565,1	2,5	88,545	92,457	A
113a	529,3	2,2	93,664	99,867	A
114a	581,2	2,5	96,751	99,232	B
115a	543,3	2,3	95,946	98,700	B
116a	593,1	2,6	95,664	99,544	A
117a	550,2	2,4	80,435	98,991	A
118a	602,2	2,6	85,679	99,662	A
119a	530	2,5	86,245	98,629	A
120a	580,4	2,6	79,450	99,148	A
121a	593,2	2,6	78,272	98,414	A
122a	543,3	2,4	98,860	98,734	A
123a	596,3	2,4	77,0	99,2	A
124a	610,3	2,5	82,4	98,8	C
125a	600,2	2,5	73,000	98,462	B
126a	542,4	2,5	90,187	98,575	A
127a	582,3	2,5	100	96,845	A
128a	519,9	2,3	84,144	95,282	A
129a	532,3	2,3	80,554	99,653	A
130a	557,2	2,4	100	97,176	B
131a	644,3	2,3	84,144	95,282	B
132a	614,3	2,3	80,554	99,653	B

Пример 20. Анализ связывания с рецептором (Ki).

Анализ связывания основан на известных методах (Chung F.Z. et al.: Mol. Pharmacol. 1995, 48, p. 711-6 и Sarau H.M. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 1997, 281, p. 1303-11).

Получение мембран.

Мембраны выделяют из клеток почек детенышей хомяка (ВНК), стабильно экспрессирующих человеческие рецепторы NK1 или NK3, или из клеток яичников китайского хомяка (СНО), стабильно экспрессирующих человеческий рецептор NK2. За 24 ч до сбора клетки ВНК обрабатывают трихостатином А (TSA) для увеличения экспрессии. Клетки промывают дважды ледяным физиологическим раствором с фосфатным буфером без Mg^{2+} , Ca^{2+} и бикарбонатом натрия (PBS). Клетки соскабливают в 10 мл PBS и центрифугируют в течение 3 мин при температуре 4°C и 1500 g. Надосадочную жидкость отбрасывают и осадок повторно суспендируют в 10 мл 15 мМ Трис-НСl рН 7,5 буфере, содержащем 2 мМ $MgCl_2$, 0,3 мМ EDTA, 1 мМ EGTA (буфер А) и затем гомогенизируют по Дунцу. (Для мембран, содержащих рецептор NK1 проводят дополнительную стадию с 5 мин центрифугированием при температуре 4°C и 1500 g с последующим повторным суспендированием осадка в 10 мл буфера А для улучшения препарата мембраны). Суспензию центрифугируют в течение 25 мин при температуре 4°C и 40000 g. Надосадочную жидкость отбрасывают, остаток промывают 10 мл буфера А и суспензию центрифугируют в течение 25 мин при температуре 4°C и 40000 g. Надосадочную жидкость отбрасывают и остаток повторно суспендируют в 7,5 мМ Трис-НСl рН 7,5, содержащем 12,5 мМ $MgCl_2$, 0,3 мМ EDTA, 1 мМ EGTA и 250 нМ сахарозы, замораживают в жидком азоте и хранят при температуре -80°C.

Анализ конкурентного связывания.

Для анализа связывания с NK3 мембраны инкубируют с 0,1 нМ ^{125}I -эледоизина в 50 мМ Трис рН 7,4 буфере, содержащем 3 мМ $MnCl_2$, 40 мкг/мл бацитрацина, 2 мкг/мл химостатина, 2 мкМ фосфорамидона, 4 мкг/мл лейпептина, 0,02% альбумина бычьей сыворотки (АБС) и выбранные концентрации соединений, в течение 60 мин при температуре 25°C.

Для анализа связывания NK1 и NK2 мембраны инкубируют с 0,1 нМ ^{125}I -вещества Р или 0,1 нМ ^{125}I -НКА, соответственно, в 50 мМ Трис рН 7,4 буфера, содержащего 3 мМ $MnCl_2$ и 0,02% АБС, и выбранные концентрации соединений, в течение 60 мин при температуре 25°C. Анализ прекращают быстрой фильтрацией через GF/C UniFilters, предварительно пропитанные 1% АБС (анализ связывания NK3) или 0,1% полиэтиленimina (анализ связывания NK1 и NK2), с применением харвестера Tomtec. Фильтры промывают 3 раза ледяным 50 мМ Трис рН 7,4, сушат и добавляют сцинтиллятор перед считыванием в сцинтилляционном счетчике Wallac.

Для каждого соединения определяют показатель IC_{50} (концентрация, требуемая для 50% ингибирования радиолиганда) из кривых концентрация-ответ и используют их для расчета наблюдаемого сродства K_i из уравнения $K_i = IC_{50} / (1 + L/K_d)$, где L обозначает концентрацию радиолиганда, K_d означает константу диссоциации радиолиганда и определяется в экспериментах связывания насыщенности.

При тестировании описанным выше методом соединения 1a-56a показали наблюдаемое сродство к NK3 (K_i) менее 50 нМ, соединения 57a-64a показали наблюдаемое сродство к NK3 (K_i) менее 1000 нМ, соединения 65a-85a показали наблюдаемое сродство к NK3 (K_i) менее 200 нМ и соединения 86a-132a показали наблюдаемое сродство к NK3 (K_i) менее 1000 нМ.

Пример 21. Анализ на планшет-ридере флуориметрического изображения (FLIPR).

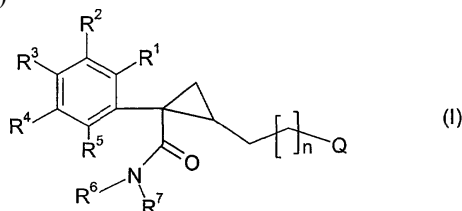
Соединения анализируют на профиль эффективности в анализах FLIPR, сходных с анализами, описанными в Jerman, J.C. et al.: Eur. J. Pharmacol. 2001, 414, p. 23-30. Клетки ВНК (см. пример 20), стабильно экспрессирующие человеческий рецептор NK3, засевают в 100 мкл среды в 96-ячеечные планшеты с черными стенками и прозрачным дном (Costar), устанавливая при слиянии 95-100% в день анализа. Анализ осуществляют согласно инструкции к набору для кальциевого анализа (Molecular Devices). Кратко, реагент для кальциевого анализа растворяют в буфере Hanks BSS (HBSS), pH 7,4, содержащем 20 мМ HEPES и 2,5 мМ пробеницида. Равный объем (100 мкл) раствора реагента для кальциевого анализа добавляют в ячейки и планшеты инкубируют в течение 60 мин при температуре 37°C. Планшеты последовательно помещают в FLIPR для исследования флуоресценции.

Соединения разбавляют в HBSS буфере, содержащем 20 мМ HEPES, до тестирования. Для тестирования агонистического действия 50 мкл соединения добавляют в ячейки и планшеты анализируют в течение 3 мин в FLIPR. Для тестирования антагонистического действия 25 мкл соединения добавляют в ячейки и планшет анализируют в течение 5 мин. Далее в ячейки добавляют 25 мкл EC_{85} (конечная концентрация) НКВ (приблизительно 1 нМ), предварительно определенного из кривой доза-ответ с НКВ. Планшеты последовательно считывают в течение 3 мин до прерывания. В качестве контроля в выбранные ячейки всех планшетов добавляют только 100 нМ агониста рецептора NK3 или 2 мкМ кальция ионофора иономицина. Максимальное увеличение флуоресценции по сравнению с исходным после каждого добавления лиганда определяют и анализируют.

Соединения 1a-7a, 11a-21a, 23a, 25a, 27a-30a, 32a, 33a, 35a-39a, 42a, 44a, 45a, 51a-53a, 62a, 63a тестируют в анализе FLIPR, описанном выше, и они ингибируют опосредованную НКВ активацию рецептора NK3, экспрессируемого в клетках ВНК. Результаты показали, что соединения являются антагонистами рецептора NK3.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль;

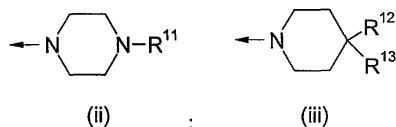
где R^1 - R^5 независимо выбирают из водорода и галогена;

R^6 выбирают из водорода и C_{1-6} алкила;

R^7 является группой фенил- CR^8R^9 , R^8 и R^9 независимо выбирают из водорода и C_{1-6} алкила;

n равно 0, 1 или 2;

Q выбирают из (ii), (iii), стрелки указывают на место присоединения:



где R^{11} выбирают из фенила или бензила;

R^{12} является фенилом;

R^{13} является водородом, или гидроксигруппой, или одной из следующих групп:

- NHC_{1-6} алкил;

- $N(C_{1-6}$ алкил) $_2$;

- $NR^{14}COR^{15}$, R^{14} является водородом или C_{1-6} алкилом и R^{15} является C_{1-6} алкилом;

- $NR^{16}COCONR^{17}R^{18}$, R^{16} является водородом или C_{1-6} алкилом и R^{17} и R^{18} независимо выбирают из водорода и C_{1-6} алкила;

- $NR^{19}CONR^{20}R^{21}$, R^{19} является водородом или C_{1-6} алкилом и R^{20} и R^{21} независимо выбирают из водорода и C_{1-6} алкила;

- NR²²SO₂R²³, R²² является водородом или C₁₋₆алкилом и R²³ является амино или C₁₋₆алкилом;
 -COR²⁴, R²⁴ является C₁₋₆алкилом;
 -CONR²⁵R²⁶, R²⁵ и R²⁶ независимо выбирают из водорода, C₁₋₆алкила или R²⁵ и R²⁶ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, пиперазинил или морфолинил, где указанный пиперидинил, пиперазинил или морфолинил необязательно замещены C₁₋₆алкилом;
 -NHCOOR⁴², R⁴² является C₁₋₆алкилом.
2. Соединение или соль по п.1, где R¹-R⁵ являются водородом.
 3. Соединение или соль по п.1, где R¹-R⁵ независимо выбирают из водорода и хлора.
 4. Соединение или соль по п.1, где R¹-R⁵ независимо выбирают из водорода и фтора.
 5. Соединение или соль по п.3, где R² является хлором и R³ является водородом.
 6. Соединение или соль по п.3, где R² и R³ являются хлором.
 7. Соединение или соль по п.4, где R² является фтором и R³ является водородом.
 8. Соединение или соль по п.4, где R² и R³ являются фтором.
 9. Соединение или соль по любому из пп.5-8, где R¹, R⁴ и R⁵ являются водородом.
 10. Соединение или соль по любому из пп.1-9, где R⁶ является водородом.
 11. Соединение или соль по любому из пп.1-9, где R⁶ является C₁₋₆алкилом.
 12. Соединение или соль по п.11, где R⁶ является метилом.
 13. Соединение или соль по п.1, где R⁸ и R⁹ независимо выбирают из водорода и метила.
 14. Соединение или соль по п.1, где R⁸ и R⁹ являются водородом.
 15. Соединение или соль по п.1, где R⁸ является водородом и R⁹ является метилом.
 16. Соединение или соль по п.1, где указанный фенил в R⁷ не замещен.
 17. Соединение или соль по п.1, где указанный фенил в R⁷ замещен одним или более заместителями.
 18. Соединение или соль по п.17, где указанный фенил в R⁷ замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена.
 19. Соединение или соль по п.1, где R⁷ выбирают из бензила, 4-фторбензила или 2-хлорбензила.
 20. Соединение или соль по любому из пп.1-19, где Q является (ii).
 21. Соединение или соль по п.20, где R¹¹ выбирают из необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного бензила.
 22. Соединение или соль по любому из пп.1-19, где Q является (iii).
 23. Соединение или соль по п.22, где R¹² является фенилом, замещенным одним или более заместителями.
 24. Соединение или соль по п.23, где указанный фенил в R¹² замещен одним или более заместителями, выбранными из галогена и трифторметила.
 25. Соединение или соль по п.22, где R¹² является 4-хлор-3-трифторметилфенилом.
 26. Соединение или соль по любому из пп.22-25, где R¹³ является гидроксидом.
 27. Соединение или соль по п.26, где R¹² такой, как определен в п.25.
 28. Соединение или соль по любому из пп.22-25, где R¹³ является -NR¹⁴COR¹⁵.
 29. Соединение или соль по п.28, где R¹⁴ является водородом или метилом.
 30. Соединение или соль по любому из пп.28-29, где R¹⁵ является метилом.
 31. Соединение или соль по п.30, где R¹⁴ является водородом и R¹⁵ является метилом или R¹⁴ и R¹⁵ являются метилом.
 32. Соединение или соль по любому из пп.22-25, где R¹³ является -NR¹⁶COCONR¹⁷R¹⁸.
 33. Соединение или соль по п.32, где R¹⁶, R¹⁷ и R¹⁸ являются водородом;
 R¹⁶ является C₁₋₆алкилом и R¹⁷ и R¹⁸ являются водородом;
 R¹⁶ и R¹⁷ являются водородом и R¹⁸ является C₁₋₆алкилом;
 R¹⁶ и R¹⁷ являются C₁₋₆алкилом и R¹⁸ является водородом;
 R¹⁶ является водородом и R¹⁷ и R¹⁸ являются C₁₋₆алкилом или R¹⁶, R¹⁷ и R¹⁸ являются C₁₋₆алкилом.
 34. Соединение или соль по любому из пп.22-25, где R¹³ является -NR¹⁹CONR²⁰R²¹.
 35. Соединение или соль по п.34, где R¹⁹ является C₁₋₆алкилом и R²⁰ и R²¹ являются водородом;
 R¹⁹ и R²⁰ являются водородом и R²¹ является C₁₋₆алкилом;
 R¹⁹ и R²⁰ независимо выбирают из C₁₋₆алкила и R²¹ является H;
 R¹⁹ является H и R²⁰ и R²¹ независимо выбирают из C₁₋₆алкила или R¹⁹, R²⁰ и R²¹ независимо выбирают из C₁₋₆алкила.
 36. Соединение или соль по п.34, где R¹⁹, R²⁰ и R²¹ являются водородом.
 37. Соединение или соль по любому из пп.34, 35, где R¹⁹ является H.
 38. Соединение или соль по любому из пп.34, 35, где R²⁰ и R²¹ независимо выбирают из группы, включающей водород, Me, Et, Bu и i-Pr.
 39. Соединение или соль по п.38, где R¹⁹ является H.
 40. Соединение или соль по любому из пп.22-25, где R¹³ является -NR²²SO₂R²³.

41. Соединение или соль по п.40, где R^{22} является водородом и R^{23} является C_{1-6} алкилом или R^{22} и R^{23} независимо выбирают из C_{1-6} алкила.

42. Соединение или соль по п.40, где R^{22} является водородом.

43. Соединение или соль по любому из пп.40-42, где R^{23} является метилом.

44. Соединение или соль по любому из пп.40, 41, где R^{22} и R^{23} являются метилом.

45. Соединение или соль по любому из пп.40, 41, где R^{22} является водородом и R^{23} является метилом.

46. Соединение или соль по любому из пп.22-25, где R^{13} является $-COR^{24}$.

47. Соединение или соль по п.46, где R^{24} является метилом.

48. Соединение или соль по любому из пп.22-25, где R^{13} является $-CONR^{25}R^{26}$.

49. Соединение или соль по п.48, где R^{25} и R^{26} независимо выбирают из водорода и метила.

50. Соединение или соль по п.48, где R^{25} и R^{26} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, пиперазинил или морфолинил, где указанные пиперидинил, пиперазинил и морфолинил необязательно замещены C_{1-6} алкилом.

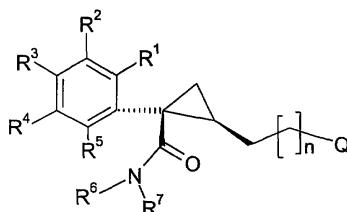
51. Соединение или соль по п.48, где R^{25} и R^{26} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, где указанный пиперидинил необязательно замещен C_{1-6} алкилом.

52. Соединение или соль по п.1, где R^{1-5} такие, как определены в любом из пп.2-9, и R^6 является метилом.

53. Соединение или соль по п.1, где R^6 является метилом и R^7 такой, как определен в п.19.

54. Соединение по любому из пп.1-53, где $n=0$.

55. Соединение или соль по любому из представленных выше пунктов, где соединение формулы (I) является (1S,2R)-изомером, т.е. указанное соединение имеет абсолютную конфигурацию, как показано в формуле IA



(IA)

56. Соединение или соль по любому из пп.1-54, где указанное соединение формулы (I) является рацемической смесью, содержащей (1S,2R)-изомер по п.55.

57. Соединение или соль по любому из пп.1-54, где указанное соединение формулы (I) является смесью стереоизомеров указанного соединения, где смесь содержит (1S,2R)-изомер по п.55.

58. Соединение или соль по п.1, выбранное из группы, включающей:

(1a) (1S,2R)-2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;

(2a) (1S,2R)-2-[4-(ацетилметиламино)-4-фенилпиперидин-1-илметил]-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;

(7a) (1S,2R)-1-фенил-2-[4-фенил-4-(пиперидин-1-карбонил)пиперидин-1-илметил]циклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;

(9a) (1S,2R)-2-(4-ацетил-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-фенилциклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;

(10a) (1S,2R)-2-[4-(4-хлор-3-трифторметилфенил)-4-гидроксипиперидин-1-илметил]-1-фенилциклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;

(12a) (1S,2R)-2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-(4-хлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;

(13a) (1S,2R)-1-(4-хлорфенил)-2-[4-фенил-4-(пиперидин-1-карбонил)пиперидин-1-илметил]циклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;

(14a) (1S,2R)-2-[4-(ацетилметиламино)-4-фенилпиперидин-1-илметил]-1-(4-хлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;

(15a) (1S,2R)-2-(4-ацетил-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-(4-хлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;

(18a) (1S,2R)-2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-(3,4-дифторфенил)циклопропанкарбоновой кислоты метил-(1-фенилэтил)амид;

(19a) (1S,2R)-2-[4-(ацетилметиламино)-4-фенилпиперидин-1-илметил]-1-(3,4-дифторфенил)циклопропанкарбоновой кислоты метил-([S]-1-фенилэтил)амид;

(21a) (1S,2R)-2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-фенилциклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид;

(22a) (1S,2R)-2-[4-(ацетилметиламино)-4-фенилпиперидин-1-илметил]-1-фенилциклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид;

- (105a) (1S,2R)-2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-м-толилциклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;
- (106a) (1S,2R)-2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-м-толилциклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид;
- (107a) (1S,2R)-2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-(3-метоксифенил)циклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид;
- (108a) (1S,2R)-2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-(4-метоксифенил)циклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;
- 109a) (1S,2R)-2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-п-толилциклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;
- (110a) (1S,2R)-2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-(3-метоксифенил)циклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;
- (111a) (1S,2R)-1-фенил-2-(4-фенил-4-уреидопиперидин-1-илметил)циклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид;
- (112a) (1S,2R)-1-(3,4-дихлорфенил)-2-(4-фенил-4-уреидопиперидин-1-илметил)циклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;
- (113a) (1S,2R)-1-фенил-2-[4-(3-метилуреидо)-4-фенилпиперидин-1-илметил]циклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид;
- (114a) (1S,2R)-2-[4-(3-метилуреидо)-4-фенилпиперидин-1-илметил]-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;
- (115a) (1S,2R)-N-(1-{2-[(4-фторбензил)метилкарбамоил]-2-фенилциклопропилметил}-4-фенилпиперидин-4-ил)оксаламид;
- (116a) (1S,2R)-N-(1-{2-[бензилметилкарбамоил]-2-(3,4-дихлорфенил)циклопропилметил}-4-фенилпиперидин-4-ил)оксаламид;
- (117a) (1S,2R)-1-фенил-2-(4-метансульфониламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)циклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид;
- (118a) (1S,2R)-2-(4-метансульфониламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-(3,4-дихлорфенил)-циклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;
- (119a) (1S,2R)-{1-[2-((4-фторбензил)метилкарбамоил)-2-фенилциклопропилметил]-4-фенилпиперидин-4-ил}карбаминовой кислоты метиловый эфир;
- (120a) (1S,2R)-(1-{2-[бензилметилкарбамоил]-2-(3,4-дихлорфенил)циклопропилметил}-4-фенилпиперидин-4-ил)карбаминовой кислоты метиловый эфир;
- (121a) (1S,2R)-1-(3,4-дихлорфенил)-2-[4-(3,3-диметилуреидо)-4-фенилпиперидин-1-илметил]циклопропанкарбоновой кислоты бензилметиламид;
- (122a) (1S,2R)-1-фенил-2-[4-(3,3-диметилуреидо)-4-фенилпиперидин-1-илметил]-циклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид;
- (123a) (1S,2R)-2-[2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-ил)этил]-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид;
- (124a) (1S,2R)-2-[3-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-ил)пропил]-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид;
- (125a) (1S,2R)-2-[4-(2-ацетиламино-5-фторфенил)пиперидин-1-илметил]-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид;
- (126a) (1S,2R)-2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-(3,4-диметилфенил)циклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид;
- (127a) (1S,2R)-2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-(3,4-дихлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид;
- (128a) (1S,2R)-2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-(3-хлорфенил)циклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид;
- (129a) (1S,2R)-2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)-1-(3-фторфенил)циклопропанкарбоновой кислоты (4-фторбензил)метиламид;
- (130a) (1S,2R)-1-(3,4-дихлорфенил)-2-(4-фенилпиперидин-1-илметил)циклопропанкарбоновой кислоты метилнафталин-1-илметиламид;
- (131a) (1S,2R)-1-(3,4-дихлорфенил)-2-[1-ацетил-5-фторспиро-2,3-дигидро-1H-индол-3-ил-3,4'-пиперидин-1'-илметил]циклопропанкарбоновой кислоты метилнафталин-1-илметиламид;
- (132a) (1S,2R)-1-(3,4-дихлорфенил)-2-(4-ацетиламино-4-фенилпиперидин-1-илметил)циклопропанкарбоновой кислоты метилнафталин-1-илметиламид или его соль.

59. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-58.

60. Применение соединения по любому из пп.1-58 или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения заболеваний, выбранных из группы, включающей психотические расстройства, шизофрению, депрессию, тревогу, болезнь Паркинсона, боль, судороги, кашель, астму, гиперчувствительность дыхательных путей, капиллярную гиперчувствительность, бронхо-

стеноз, воспаление кишечника, воспалительное заболевание пищеварительного тракта, гипертензию, дисбаланс гомеостаза воды и электролитов, ишемию, отек, экстравазацию плазмы и ожирение.

61. Применение соединения по любому из пп.1-58 или его соли для получения лекарственного средства для лечения шизофрении.

62. Применение по п.61 для лечения положительных симптомов шизофрении.

63. Применение соединения по любому из пп.1-58 или его соли для получения фармацевтического препарата для лечения расстройств центральной нервной системы.

64. Способ лечения заболеваний, выбранных из группы, включающей: шизофрению, психотические расстройства, депрессию, тревогу, болезнь Паркинсона, боль, судороги, кашель, астму, гиперчувствительность дыхательных путей, капиллярную гиперчувствительность, бронхостеноз, воспаление кишечника, воспалительное заболевание пищеварительного тракта, гипертензию, дисбаланс гомеостаза воды и электролитов, ишемию, отек, экстравазацию плазмы и ожирение, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-58 или его фармацевтически приемлемой соли.

65. Способ по предшествующему пункту, где заболеванием является шизофрения.

66. Способ лечения расстройства центральной нервной системы, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-58 или его соли.

