



(19) **UA** (11) **78 025** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ**

(21), (22) Заявка: 20041008110 , 17.04.2003

(24) Дата начала действия патента: 15.02.2007

(30) Приоритет: 19.04.2002 FR 02/04916

(46) Дата публикации: 15.02.2007 **A61K**
31/445

20070101CFI20070115RMUA
A61K 31/4458

20070101CLI20070115RMUA
A61K 31/452

20070101CLI20070115RMUA
A61P 1/00

20070101CLI20070115RMUA
A61P 11/16

20070101ALI20070115RMUA
A61P 25/00

20070101CLI20070115RMUA
A61P 25/02

20070101ALI20070115RMUA
A61P 25/04

20070101ALI20070115RMUA
A61P 25/06

20070101ALI20070115RMUA
A61P 25/16

20070101ALI20070115RMUA
A61P 25/18

20070101ALI20070115RMUA
A61P 25/22

20070101ALI20070115RMUA
A61P 25/24

20070101ALI20070115RMUA
A61P 25/28

20070101ALI20070115RMUA
A61P 25/32

20070101ALI20070115RMUA
A61P 29/00

20070101CLI20070115RMUA
A61P 43/00

20070101CLI20070115RMUA
C07D 211/26

20070101ALI20070115RMUA
C07D 211/94

20070101ALI20070115RMUA

(72) Изобретатель:

Даргазанли Жиад, FR,
Эстенн-Буту Женевьев, FR,
Мага Паскаль, FR,
Марабу Бенуа, FR,
Медеско Флоран, FR,
Роже Пьер, FR,
Севрен Мирей, FR,
Вероник Коринн, FR

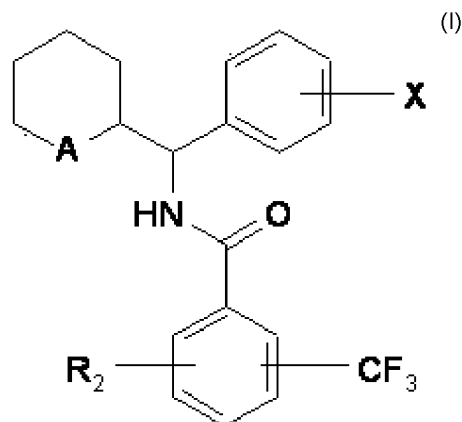
(73) Патентовладелец:

САНОФИ-АВЕНТИС, FR

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ N-[ФЕНИЛ(ПИПЕРИДИН-2-ИЛ) МЕТИЛ]БЕНЗАМИДА, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ В ТЕРАПИИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к соединениям общей формулы (I), где А обозначает группу NR₁ формулы (I), в которой R₁ обозначает атом водорода, алкил, циклоалкил, фенилалкил, алкенил, алкинил или группу формулы N⁺(O⁻) R₁, в которой значение R₁ определено выше, или группу формулы N⁺(R') R₁, в которой R' обозначает алкил, а значение R₁ определено выше. X обозначает атом водорода или один или несколько заместителей, выбранных из атомов водорода и трифторметила, алкила, алкоксила. R₂ обозначает атом водорода или один или несколько заместителей, выбранных из атомов водорода и трифторметила, алкила, алкоксила, аминогрупп формулы NR₃R₄, в которой R₃ и R₄ каждая обозначает атом водорода или алкил, или вместе со связанным с ними атомом азота формирует цикл пирролидина, пиперидина или морфолина, или, как вариант, замещенный фенил. Соединения могут использоваться в терапии.



Официальный бюллетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2007, N 2, 15.02.2007. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **78 025** (13) **C2**
(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE
OF UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

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

(21), (22) Application: 20041008110 , 17.04.2003

(24) Effective date for property rights: 15.02.2007

(30) Priority: 19.04.2002 FR 02/04916

(46) Publication date: 15.02.2007 **A61K 31/445**

20070101CFI20070115RMUA

A61K 31/4458

20070101CLI20070115RMUA

A61K 31/452

20070101CLI20070115RMUA

A61P 1/00

20070101CLI20070115RMUA

A61P 11/16

20070101ALI20070115RMUA

A61P 25/00

20070101CLI20070115RMUA

A61P 25/02

20070101ALI20070115RMUA

A61P 25/04

20070101ALI20070115RMUA

A61P 25/06

20070101ALI20070115RMUA

A61P 25/16

20070101ALI20070115RMUA

A61P 25/18

20070101ALI20070115RMUA

A61P 25/22

20070101ALI20070115RMUA

A61P 25/24

20070101ALI20070115RMUA

A61P 25/28

20070101ALI20070115RMUA

A61P 25/32

20070101ALI20070115RMUA

A61P 29/00

20070101CLI20070115RMUA

A61P 43/00

20070101CLI20070115RMUA

C07D 211/26

20070101ALI20070115RMUA

C07D 211/94

20070101ALI20070115RMUA

(72) Inventor:

Dargazanly Giad, FR,
Estenn-Butu Genevieve, FR,
Maga Pascal, FR,
Marabout Benois, FR,
Medesco Floran, FR,
Roget Pier, FR,
SEVREN MIREJ, FR,
Veronic Corinne, FR

(73) Proprietor:

SANOFI-AVENTIS, FR

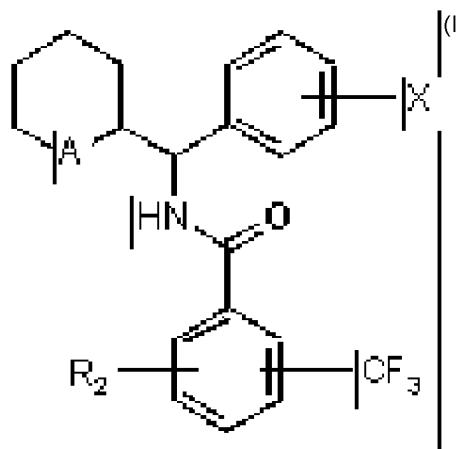
UA 78 025 C2

UA 78 025 C2

USE IN THERAPY

(57) Abstract:

The invention relates to compounds having general formula (I), wherein - A denotes: a group with formula N-R₁ in which R₁ denotes a hydrogen atom, an alkyl group, a phenylalkyl group, a phenylalkyl group, an alkenyl group or an alkynyl group; or a group with formula N⁺(O⁻)R₁ in which R₁ is as defined above; or a group with formula N⁺(R⁻)R₁ in which R denotes an alkyl group and R₁ is as defined above. X denotes a hydrogen atom or one or more substituents selected from the halogen atoms and the trifluoromethyl, alkyl and alkoxy groups. - R₂; denotes a hydrogen atom, one or more substituents selected from the halogen atoms and the trifluoromethyl, alkyl, alkoxy, amino groups with formula NR₃R₄ in which R₃ and R₄ each denote a hydrogen atom or an alkyl group or, together with the nitrogen atom bearing same, form a pyrrolidine, piperidine or morpholine ring, or an optionally substituted phenyl group. The invention is suitable for use in therapeutics.



Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2007, N 2, 15.02.2007. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

U A 7 8 0 2 5 C 2

U A 7 8 0 2 5 C 2



(19) **UA** (11) **78 025** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:

20041008110 , 17.04.2003

(24) Дата набуття чинності: 15.02.2007

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 19.04.2002 FR 02/04916

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 15.02.2007A61K

31/445

20070101CFI20070115RMUA

A61K 31/4458

20070101CLI20070115RMUA

A61K 31/452

20070101CLI20070115RMUA

A61P 1/00

20070101CLI20070115RMUA

A61P 11/16

20070101ALI20070115RMUA

A61P 25/00

20070101CLI20070115RMUA

A61P 25/02

20070101ALI20070115RMUA

A61P 25/04

20070101ALI20070115RMUA

A61P 25/06

20070101ALI20070115RMUA

A61P 25/16

20070101ALI20070115RMUA

A61P 25/18

20070101ALI20070115RMUA

A61P 25/22

20070101ALI20070115RMUA

A61P 25/24

20070101ALI20070115RMUA

A61P 25/28

20070101ALI20070115RMUA

A61P 25/32

20070101ALI20070115RMUA

A61P 29/00

20070101CLI20070115RMUA

A61P 43/00

20070101CLI20070115RMUA

C07D 211/26

20070101ALI20070115RMUA

(72) Винахідник(и):

Дар'язанлі Жіад , FR,

Естенн-Буту Женев'єв , FR,

Ма'а Паскаль , FR,

Марабу Бенуа , FR,

Медеско Флоран , FR,

Роже П'єр , FR,

Севрен Мірей , FR,

Веронік Корінн , FR

(73) Власник(и):

САНОФІ-АБЕНТИС, FR

C07D 211/94
20070101ALI20070115RMUA

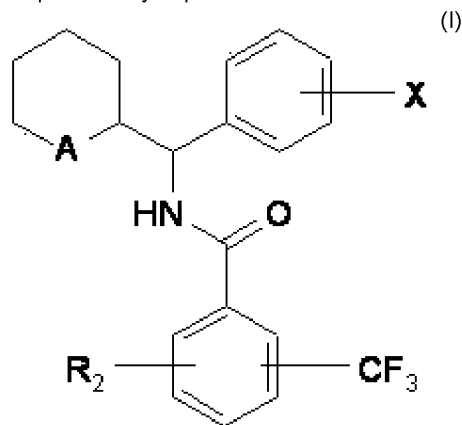
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
РСТ/FR03/01232, 20030417

(54) ПОХІДНІ N-[ФЕНІЛ(ПІПЕРИДИН-2-ІЛ)МЕТИЛ]БЕНЗАМІДУ, СПОСІБ ЇХ ОТРИМАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ
У ТЕРАПІЇ

(57) Реферат:

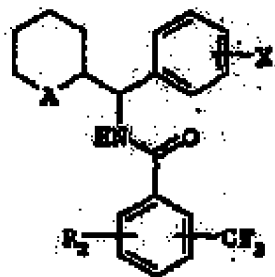
Винахід належить до сполук, що мають загальну формулу (I), де A означає групу NR₁ формули (I), в якій R₁ означає атом гідрогену, алкіл, циклоалкіл, фенілалкіл, алкеніл, алкініл або групу формули N⁺(O⁻)R₁, в якій R₁ визначено вище, або групу формули N⁺(R')R₁, в якій R' означає алкіл, а R₁ визначено вище. X означає атом гідрогену або один або більше замісників, вибраних з атомів гідрогену і трифлуорметилу, алкілу, алкоксиу. R₂ означає атом гідрогену або один чи більше замісників, вибраних з атомів гідрогену і трифлуорметилу, алкілу, алкоксиу, аміногруп формули NR₃R₄, в якій R₃ і R₄ кожна означає атом гідрогену або алкіл, або разом зі зв'язаним із ними атомом азоту формує цикл піролідину, піперидину або морфоліну, або, як

варіант, заміщений феніл. Винахід важливий для використання у терапії.



Опис винаходу

Сполуки винаходу відповідають загальній формулі (I)



(I)

в якій А представляє

одну з груп загальної формули $N-R_{1t}$ в якій R_i представляє атом гідрогену, або лінійний чи розгалужений (C_1-C_7) -алкіл, як варіант, заміщений одним або більше атомами флуору, або (C_4-C_7) -циклоалкіл, або (C_3-C_7) -циклоалкіл- (C_1-C_3) -алкіл, або феніл- (C_1-C_3) -алкіл, як варіант, заміщений одним або двома гідроксилами або метоксилами, або (C_2-C_4) -алкенілом або (C_2-C_4) -алкінілом,

або групу загальної формули $N^+(O^-)R_1$ в якій R_1 визначено вище,

або, альтернативно, групою загальної формули $N^+(R')R_1$, де R' представляє лінійний або розгалужений (C_1-C_7) -алкіл, а R_1 визначено вище,

X представляє атом гідрогену або один чи більше замісників, вибраних із атомів галогену і трифлуорметилу, лінійного або розгалуженого (C_1-C_4) -алкілу і (C_1-C_4) -алкоксилу,

R_2 представляє атом гідрогену або один або більше замісників, вибраних з атомів галогену і трифлуорметилу, (C_1-C_4) -алкілу або (C_1-C_4) -алкоксилу, або аміногруп загальної формули NR_3R_4 , в якій R_3 і R_4 кожна незалежно представляє атом гідрогену або (C_1-C_4) -алкіл, або складають, зі зв'язаним з ними атомом нітрогену, піролідинове, піперидинове або морфолінове кільце, або феніл, як варіант, заміщений атомом або групою, які визначено вище символом X .

Сполуки загальної формули (I) можуть існувати у вигляді трео-рацемату (1R, 2R; 1S, 2S) або у вигляді енантіомерів (1R, 2R) або (1S, 2S); вони можуть існувати у вигляді вільних основ або кислотно-адитивних солей.

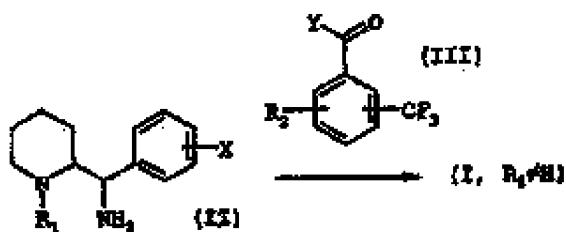
Сполуки, що мають структуру, аналогічну сполукам винаходу, [описані у Патенті США 5254569] як анальгетики, діуретики, антиконвульсанти, препарати для знеболювання, седативні препарати, церебропротектори, у відповідності з механізмом дії на опіатні рецептори. Інші сполуки аналогічної структури, [описані у Патентній заявці ЕР 0499995] як 5-HT₃ - антагоністи, корисні в лікуванні психічних розладів, неврологічних хвороб, шлункових синдромів, нудоти і блювоти.

Сполуки винаходу виявляють особливу активність, як специфічні інгібітори гліцинових транспортерів $glyt1$ і/або $glyt2$.

Сполуки, кращі як інгібітори транспортера $glyt1$, мають конфігурацію (1S, 2S) з R_2 , що представляє один або більше атомів галогену або трифлуорметилів, тим часом сполуки, кращі як інгібітори транспортеру $glyt2$, мають конфігурацію (1R, 2R) з R_2 , що представляє атом галогену і аміногрупу загальної формули NR_3R_4 .

Сполуки загальної формули (I), в якій А представляє групу загальної формули $N-R_1$, де R_1 відрізняється від атома гідрогену, можуть бути одержані способом, ілюстрованим подалі схемою 1.

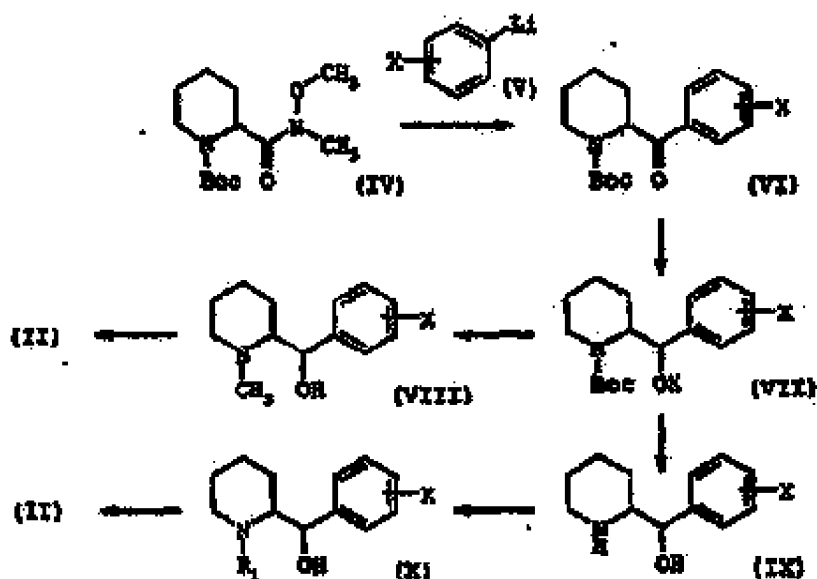
Схема 1



Діамін загальної формули (II), в якій R_1 і X визначені вище (з R_1 , що не є атомом гідрогену), сполучають з активованою кислотою або з хлорангідридом загальної формули (III), в якій Y представляє відщеплювану групу, як-то атом галогену, а R_2 визначено вище, використовуючи способи, відомі спеціалістам.

Діамін загальної формули (II) може бути одержаний способом, ілюстрованим далі схемою 2.

Схема 2

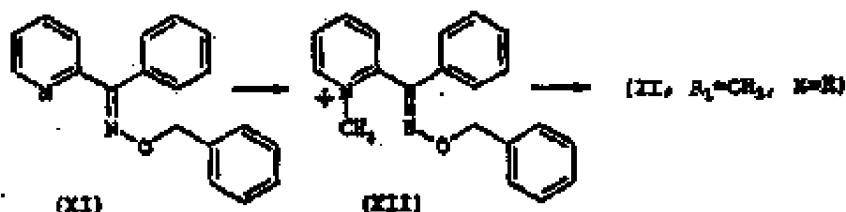


Амід Вейнребра формули (IV) реагує з похідним феніллітію загальної формули (V), в якій X визначено вище, в етерному розчиннику, як-то діетиловому етері, між -30°C і кімнатною температурою; одержують кетон загальної формули (VI), який відновлюють до спирту трео-конфігурації загальної формули (VII) відновником, як-то K-Selectride® або L-Selectride® (три-втор-бутилборогідридом калію або літію), в етері, як-то тетрагідрофуран, між -78°C і кімнатною температурою. Карбамат загальної формули (VII) можна потім відновлювати до трео-N-метиламіноспирту загальної формули (VIII) дією змішаних гідридів, як-то літій-алюміній гідрид, в етері, як-то тетрагідрофуран, між кімнатною температурою і температурою дефлегмації. Трео-спирт загальної формули (VIII) потім конвертують у трео-інтермедіат загальної формули (II), де R₁ представляє метил, у два етапи: спиртову функціональну групу спершу перетворюють у відщеплювану групу, наприклад, у метил-сульфонатну, дією метилсульфонілхлориду, в хлорованому розчиннику, як-то дихлорметан, і у присутності основи, як-то триетиламіну, між 0°C і кімнатною температурою, і потім відщеплювана група реагує з рідким аміаком при -50°C у спирті, як-то етанолі, у герметичному середовищі, як-то автоклав, між -50 °C і кімнатною температурою.

Також можливо зняти захист з карбамату загальної формули (VII) за допомогою сильної основи, як-то водного гідроксиду калію, в спирті, як-то метанолі, щоб одержати трео-аміноспирт загальної формули (IX), і потім виконати N-алкілювання через галогеноване похідне формули R₁Z, де R₁ визначено вище, але не є атомом гідрогену, а Z представляє атом галогену, в присутності основи, як-то карбонату калію, в полярному розчиннику, як-то N,N-диметилформаміді, між кімнатною температурою і 100°C. Одержаний таким чином спирт загальної формули (X) потім обробляють, як описано для спирту загальної формули (VIII).

Інший варіант способу, ілюстрований наступною схемою 3, може бути використаний у випадку, де R₁ представляє метил і X представляє атом гідрогену. Піридоксим формули (XI) кватернізують дією метилтрифлуорметилсульфонату в етері, як-то діетиловому етері, при кімнатній температурі. Одержану таким чином сіль піридинію формули (XII), потім піддають гідрогенізації під атмосферою водню,

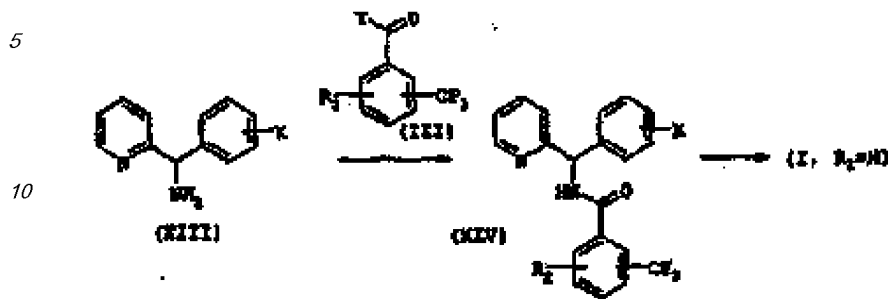
Схема 3



у присутності каталізатору, як-то оксиду платини, в суміші спирту і водної кислоти, як-то етанолу і 1N гідрохлоридної кислоти. Одержують діамін загальної формули (II), в якій R₁ представляє метил і X представляє атом гідрогену, у вигляді суміші двох діастереоізомерів трео/еритро 9/1. Із нього можливо утворити сіль, наприклад, зі щавлевою кислотою, і потім утворений оксалат очистити рекристалізацією із суміші спирту і етерного сольвенту, як-то метанолу і діетилового етеру, щоб одержати чистий трео-діастереоізомер (1R,2R; 1S,2S).

Сполуки загальної формули (I), в якій A представляє групу загальної формули NR₁, де R₁ представляє атом гідрогену, можуть бути одержані способом, ілюстрованим далі схемою 4

Схема 4.



Починаючи з аміну загальної формули (XIII), в якій X визначено вище, сполучення виконують активованою кислотою або хлорангідридом, що визначено вище, загальної формули (III), способами, відомими фахівцям, щоб одержати сполуку загальної формули (XIV). Наприкінці, гідрогенізацію останнього виконують, наприклад, воднем у присутності каталізатору, як-то 5% платини на вугіллі, в кислотному розчиннику, як-то льодяній оцтовій кислоті, щоб наприкінці отримати сполуку загальної формули (I), де R_1 представляє атом гідрогену.

Інший спосіб, згідно зі схемою 2, полягає у використанні сполуки загальної формули (I), де R_1 представляє, як варіант, заміщений фенілметил, і в знятті захисту з нітрогену піперидинового кільця, наприклад, за допомогою окиснику або кислоти Льюїса, як-то триброміду бору, або гідрогенолізом, або алкєнілом, краще алілом, а потім зняттям захисту комплексом Pd^0 , щоб отримати сполуку загальної формули (I), в якій R_1 представляє атом гідрогену.

Сполуки загальної формули (I), де A представляє групу загальної формули $N^+(O^-)R_1$, можуть бути одержані зі сполуки загальної формули (I), в якій A представляє групу загальної формули $N-R_1$ в якій R_1 описано вище, реакцією з окисником, наприклад, з 3-хлорбензойною кислотою, у хлорованому розчиннику, як-то дихлорметані, при температурі між $0^\circ C$ і кімнатною температурою.

Сполуки загальної формули (I), в якій A представляє групу загальної формули $N^+(R')R_1$, можуть бути одержані зі сполуки загальної формули (I), в якій A представляє групу загальної формули $N-R_1$ реакцією з алкіл галогенідом загальної формули $R'-Z$, в якій R' визначено вище, а Z представляє атом галогену, у полярному розчиннику, як-то ацетонітрилі, при температурі між кімнатною температурою і $100^\circ C$.

Більш того, хіральні сполуки загальної формули (I), що відповідають енантіомерам (1R, 2R) або (1S, 2S) трео-діастереоізомеру, можуть також бути одержані розділенням ра-цематів високоефективною рідинною хроматографією (ВЕРХ) на хіральній колонці, або розділенням рацемату аміну загальної формули (II) із застосуванням хіральної кислоти, як-то винної кислоти, камфоросульфонової кислоти, дибензоілвинної кислоти, N-ацетиллейцину, фракційною і вибірковою рекристалізацією діастереоізомерної солі із спиртового розчинника, або енантіоселективним синтезом згідно зі схемою 2 із застосуванням хірального аміду Вейнребі загальної формули (IV).

Рацемічний або хіральний амід Вейнребі формули (IV) може бути одержаний способом, подібним [описаному в Eur. J. Med. Chem., 35, (2000), 979-988 і J. Med. Chem., 41, (1998), 591-601]. Феніллітій - сполука загальної формули (V), де X представляє атом гідрогену, є комерційно доступною. Її заміщені похідні можуть бути одержані способом, що подібний [описаному у Tetra. Lett., 57, 33, (1996), 5905-5908]. Спосіб, подібний цьому [описано у Патентній заявці EP-0366006]. Амін загальної формули (IX), в якій X представляє атом гідрогену, може бути одержаний у хіральних модифікаціях способом, [описаним у Патенті США 2928835]. Наприкінці, амін загальної формули (XIII) може бути одержаний способом, подібним [описаному у Chem. Pharm. Bull., 32, 12, (1984), 4893-4906 і Synthesis, (1976), 593-595].

Кислоти і хлорангідриди загальної формули (III) є комерційно доступні, за виключенням 4-аміно-3-хлор-5-трифлуорметилбензойної кислоти. Останню можливо одержати хлоруванням 4-аміно-5-трифлуорметилбензойної кислоти сульфурилхлоридом у хлорованому розчиннику, як-то хлороформі, способом, подібним [описаному у Arzneim. Forsch., 34, 11a, (1984), 1668-1679].

Наступні приклади ілюструють отримання декількох сполук винаходу. Елементний мікроаналіз, спектри ІЧ, ЯМР і ВЕРХ на хіральній колонці підтверджують структури і енантіомерну чистоту одержаних сполук.

Номери, представлені у дужках заголовку прикладу, відповідають номерам у 1-й колонці таблиці, наведений пізніше.

У назвах сполуки, штрих "-" складає частину слова, а риска "_" слугує тільки для переносу в кінці строки; у разі відсутності переносу, це заборонено і не може бути замінено ні звичайним штрихом, ні пробілом.

Приклад 1 (сполука №33).

Трео-2-Хлор-N-[(1-етилпіперидин-2-іл)фенілметил]-3-трифлуорметилбензамід гідро-хлорид 1:1.

1.1. 1,1-Диметилетил 2-бензоілпіперидин-1-карбоксилат

8,0г (29,4ммол) 1,1-диметилетил 2-(N-метокси-N-метилкарбамоїл)піперидин-1-карбоксилату у 100мл безводного діетилового етеру вводять у круглодонну колбу на 250мл під атмосферою аргону, середовище охолоджують до $-25^\circ C$, додають краплями 16мл (2 9,4ммол) 1,8М розчину феніллітію у суміші 70/30 циклогексану і діетилового етеру і перемішують 2 години.

Після гідролізу насиченим водним розчином гідроксиду натрію, відокремлюють водну фазу і екстрагують

етилацетатом, органічну фазу висушують над сульфатом натрію, фільтрують і фільтрат концентрують під зниженим тиском і залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю етилацетату і циклогексану.

Одержують 2г білої твердої речовини.

1.2. 1,1-Диметилетил трео-гідрокси(феніл)метилпіперидин-1-карбоксилат.

2,0г (6,9ммол) 1,1-диметилетил 2-бензоїлпіперидин-1-карбоксилат у 30мл безводного діетилового етеру вводять у круглодонну колбу на 250мл під атмосферою аргону, розчин охолоджують до -78 °С, додають краплями 20,7мл (20,7ммол) 1М розчину літійтри-втор-бутилборогідриду у діетиловому етері і перемішують 3 години.

Суміш гідролізують 16мл води і 16мл 35% водного розчину пероксиду гідрогену, суміші дають повернутися до кімнатної температури, перемішуючи протягом 2 годин.

Її розбавляють водою і етилацетатом, водну фазу відокремлюють і екстрагують етилацетатом. Після промивання об'єднують органічні фази, висушують над сульфатом натрію і випаровують розчинник під зниженим тиском, залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю етилацетату і циклогексану.

Одержують 2,0г маслянистого продукту.

1.3. трео-Феніл(піперидин-2-іл)метанол.

Розчин 2,0г (6,9ммол) 1,1-диметилетил трео-[гідрокси(феніл)метил]піперидин-1-карбоксилату в 40мл метанолу поміщають у круглодонну колбу на 250мл, додають водний розчин 2г гранул гідроксиду калію у 20мл вода і суміш нагрівають під зворотнім холодильником 2 години.

Суміш охолоджують, розчинник випаровують під зниженим тиском, додають воду і екстрагують кілька разів дихлорметаном. Після промивання об'єднаних органічних фаз, висушування над сульфатом магнію, фільтрації і випаровування розчиннику під зниженим тиском одержують г білої твердої речовини.

Температура плавлення: 172-174°C.

1.4. трео-(1-етилпіперидин-2-іл)фенілметанол.

Розчин 1 г(5,2 ммол) трео-феніл(піперидин-2-іл)метанолу в 30мл безводного N,N-диметилформаміду вводять у круглодонну колбу на 100мл, додають 0,39мл (5,2ммол) бромметилу і 0,8г (5,8ммол) карбонату калію, суміш нагрівають при 80°C 2 години, її охолоджують до кімнатної температури, гідролізують додаванням води і екстрагують кілька разів етилацетатом. Після промивання об'єднаних органічних фаз водою і потім насиченим водним розчином гідроксиду натрію, висушування над сульфатом магнію, фільтрації і випаровування розчиннику під зниженим тиском залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу. Одержано 0,8г маслянистої сполуки.

1.5. трео-(1-етилпіперидин-2-іл)фенілметиламін.

0,8г (3,65ммол) трео-(1-етилпіперидин-2-іл)фенілметанолу і 0,48мл (3,65ммол) триетиламіну в 20мл безводного дихлорметану вводять у круглодонну колбу на 100мл, під атмосферою аргону, суміш охолоджують до 0°C, додають 0,28мл (3,63ммол) метилсульфонілхлориду і суміші дають повільно повернутися до кімнатної температури протягом 2 годин і її концентрують під зниженим тиском.

Зріджений аміак вводять у автоклав з магнітним перемішуванням, охолоджують до -50 °С і додають одержаний заздалегідь розчин метилсульфонату у 10мл абсолютного етанолу, автоклав закривають і перемішування підтримують 48 годин.

Суміш переносять у круглодонну колбу, її концентрують під зниженим тиском і залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу.

Одержано 0,3г маслянистої сполуки, яку використовують, як таку, у наступнім етапі.

1.6. трео-2-Хлор-N(1-етилпіперидин-2-іл)фенілметил]-3-трифлуорметилбензамд гідрохлорид 1:1.

0,3г (1,37ммол) 2-хлор-3-трифлуорметилбензойної кислоти, 0,26г (1,37ммол) 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-етилкарбодііміду і 0,19г (1,37ммол) 1-гідроксибензотриазолу в 10мл дихлорметану вводять у круглодонну колбу на 50мл і суміш перемішують при кімнатній температурі 30 хвилин.

0,3г (1,37ммол) трео-(1-етилпіперидин-2-іл)фенілметиламіну додають у кілька мл дихлорметану і перемішують 5 годин. Суміш гідролізують водою і екстрагують кілька разів дихлорметаном. Органічні фази після промивання водою і потім 1Н водним розчином гідроксиду натрію висушують над сульфатом магнію, фільтрують і випаровують розчинник під зниженим тиском, залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу.

Одержують 0,25г маслянистого продукту.

Продукт розчиняють у кількох мл пропан-2-олу, додають 5,9мл 0,1Н розчину гідрохлоридної кислоти у пропан-2-олі, суміш концентрують під зниженим тиском щоб зменшити об'єм розчиннику. Наприкінці, після розтирання, виділяють 0,15г гідрохлориду у вигляді білої твердої речовини.

Температура плавлення: 230-232°C.

Приклад 2 (сполука №18).

2-Хлор-N-[(1S)-[(2S)-1-метилпіперидин-2-іл]фенілметил]-3-трифлуорметилбензамід пдро-хпорид 1:1.

2.1. 1,1-Диметилетил (2S)-2-бензоїлпіперидин-1-карбоксилат.

11,8г (43,3ммол) 1,1-диметилетил (2S)-2-(N-метокси-N-метилкарбамоїл)піперидин-1-карбоксилату у 100мл безводного діетилового етеру вводять у круглодонну колбу на 500мл, під атмосферою азоту, середовище охолоджують до -23°C, додають краплями 21,6мл розчину (43,2ммол) 1,8М феніллітію у суміші 70/30 циклогексану і діетилового етеру, і суміш перемішують при кімнатній температурі 3 години.

Після гідролізу насиченим водним розчином гідроксиду натрію, водну фазу відокремлюють і екстрагують етилацетатом. Органічну фазу висушують над сульфатом натрію, фільтрують, концентрують під зниженим тиском і залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю етилацетату і циклогексану.

Одержують 4,55г твердого продукту.

Температура плавлення: 123-125°C.

$[\alpha]_D^{25} = -25,4^\circ$ (c=2,22; CH₂Cl₂) ен=97,2%.

2.2. 1,1-Диметилетил (1S)-2-[(2S)-гідрокси(феніл)метил]піперидин-1-карбоксилат. 4,68г (16,2ммол) 1,1-диметилетил (2S)-2-бензоїлпіперидин-1-карбоксилату у 170мл безводного тетрагідрофурану вводять у круглодонну колбу на 500мл, під атмосферою азоту, розчин охолоджують до -78°C, 48,5мл (48,5ммол) добавляють краплями 1М розчин L-Selectride® (літійтри-втор-бутилборогідриду) у тетрагідрофурані і суміш перемішують при кімнатній температурі 5 годин.

Її повільно у холодному стані гідролізують 34мл води і 34мл 35% водного розчину пероксиду водню, і суміші дають повернутися до кімнатної температури, перемішуючи 2 години.

Її розбавляють водою і етилацетатом, водну фазу відокремлюють, її екстрагують етилацетатом. Після промивання об'єднують органічні фази, висушують над сульфатом натрію, фільтрують і випарюють, залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю етилацетату і циклогексану.

Одержано 4,49г блідої жовтої маслянистої речовини.

$[\alpha]_D^{25} = +63,75^\circ$ (c=0,8; CH₂Cl₂) ен=97,8%.

2.3. (1S)-[(2S)-метилпіперидин+2-іл]фенілметанол.

2,96г (78,1ммол) літій алюміній гідриду в 50мл безводного тетрагідрофурану вводять у 200мл двогорлу колбу, під атмосферою азоту, суміш нагрівають під зворотнім холодильником, 4,49г (15,4ммол) добавляють розчин 1,1-диметилетил (1S)-2-[(2S)гідрокси(феніл)метил]піперидин-1-карбоксилату в 35мл тетрагідрофурану і суміш тримають під зворотнім холодильником 3,5 години.

Її охолоджують, повільно гідролізують 0,1М розчином калій-натрій тартрату і суміш тримають при перемішуванні протягом ночі. Її фільтрують і залишок промивають тетрагідрофураном, а потім фільтрат концентрують під зниженим тиском.

Одержують 2,95г безбарвного маслянистого продукту.

2.4. (1S)-[(2S)-(1-метилпіперидин-2-іл)]фенілметиламін.

2,95г (14,4ммол) (1S)-[(2S)-(1-метилпіперидин-2-іл)]фенілметанолу і 2мл (14,4ммол) триетиламіну в 70мл безводного дихлорметану вводять у круглодонну колбу на 250мл, під атмосферою азоту, середовище охолоджують до 0°C, добавляють 1,1мл (14,4ммол) метилсульфонілхлориду, і суміші дають повільно повернутися до кімнатної температури через 2 години, і її концентрують під зниженим тиском.

Зріджений аміак вводять у автоклав з магнітним перемішуванням, охолоджують до -50°C, добавляють розчин одержаного заздалегідь метилсульфонату-сирцю у 30 абсолютного етанолу, автоклав закривають і перемішування підтримують 48 годин.

Суміш переносять у круглодонну колбу і амін виділяють у вигляді маслянистого продукту, який використовують, як такий, у наступнім етапі.

2.5. 2-Хлор-N[(1S)-[(2S)1-метилпіперидин-2-іл]фенілметил]-3-трифлуорметил-бензамід гідрохлорид 1:1.

Використовуючи спосіб описаний у підрозділі 1,6, починаючи з 1г (4,9ммол) 2-хлор-3-трифлуорметилбензойної кислоти, 0,9г (4,9ммол) 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-етилкарбодіімід гідрохлориду, 0,66г (4,6ммол) 1-гідроксибензотриазолу і 1г (4,9ммол) (1S)-[(2S)-(1-метилпіперидин-2-іл)]фенілметиламіну, одержують 0,45г основного продукту після очищення хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу.

Продукт розчиняють у кількох мл пропан-2-олу, добавляють 10,9мл 1Н розчину гідрохлоридної кислоти у пропан-2-олі і суміш концентрують під зниженим тиском, щоб зменшити об'єм розчиннику.

Наприкінці після розтирання виділяють 0,37г гідрохлориду у вигляді білої твердої речовини.

Температура плавлення: 230-232°C.

$[\alpha]_D^{25} = +70,3^\circ$ (c=0,825; CH₃OH) ен>99%.

Приклад 3 (сполука №24).

трео-4-аміно-3-хлор-н-[(1-метилпіперидин-2-іл)фенілметил]-5-трифлуорметилбенз-амід гидрохлорид 1:1.

3.1. 2-(Бензилоксімінофенілметил)-1-метилпіридинітрифлуорметилсульфонат.

17,4мл (120ммол) метилтрифлуорметилсульфонату добавляють краплями при 0 °C до суспензії 35г (120ммол) феніл(піридин-2-іл)метанон о-бензилоксиму в 200мл діетилового етеру, і суміш перемішують при кімнатній температурі 3 години. Утворений залишок відокремлюють фільтрацією і висушують під зниженим тиском.

Одержують 49г продукту, який використовують у наступному етапі.

3.2. трео-(1-Метилпіперидин-2-іл)фенілметиламін етандіоат2:1.

14,8г (31,89ммол) 2-(бензилоксімінофенілметил)-1-метилпіридині трифлуорметилсульфонату і 0,74г оксиду платини у 50мл етанолу і 50мл 1Н гідрохлоридної кислоти вводять у колбу Парра, і гідрують 5 годин.

Етанол випаровують під зниженим тиском, залишок екстрагують дихлорметаном, водну фазу відокремлюють, добавляють розчин аміаку і екстрагують дихлорметаном. Після промивання об'єднані органічні фази, висушують над сульфатом натрію, фільтрують, розчинник випаровують під зниженим тиском і одержують 6,7г маслянистого продукту, що містить 10% еритро-діастереоізомеру.

Етандіоат одержують розчиненням цих 6,7г одержаного продукту у метанолі дією двох еквівалентів етандіонової кислоти, розчиненої у мінімальній кількості метанолу.

Одержану сіль очищають рекристалізацією із суміші метанолу і діетилового етеру.

Наприкінці виділяють 4,7г трео-діастереоізомеру чистого етандіоату.

Температура плавлення: 156-159°C.

3.3. 4-Аміно-3-хлор-5-трифлуорметилбензойна кислота.

7,8г (40ммол) 4-аміно-5-трифлуорметилбензойної кислоти у 80мл хлороформу вводять у круглодонну колбу на 500мл у присутності 9,97мл (50ммол) сульфурилхлориду, і суміш перемішують під зворотнім холодильником протягом ночі.

Розчинник випаровують під зниженим тиском, залишок переносять у воду і водний аміак і суміш екстрагують дихлорметаном. Водну фазу підкислюють, утворений осадок виділяють фільтрацією і висушують під зниженим тиском.

Одержують 9г продукту.

Температура плавлення: 229-235°C.

3.4. трео-4-Аміно-3-хлор-N-[(1-метилпіперидин-2-іл)фенілметил]-5-трифлуорметилбензамід гідрохлорид 1:1.

0,52г (2,15ммол) 4-аміно-3-хлор-5-трифлуорметилбензойної кислоти, 0,37г (1,96ммол) 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-етилкарбодіімід гідрохлориду, 0,26г (1,96ммол) 1-гідроксибензотриазолу в 5мл 1,2-дихлоретану вводять у круглодонну колбу на 100мл, і суміш перемішують при кімнатній температурі 10 хвилин. Додавають розчин 0,4г (1,96ммол) трео-(1-метилпіперидин-2-іл)фенілметиламіну у 5мл 1,2-дихлоретану і суміш перемішують 12 годин.

Її гідролізують водою, додавають гранули калій гідроксиду до одержання основного рН, і суміш екстрагують дихлорметаном. Органічну фазу промивають водою, висушують над сульфатом натрію, фільтрують, розчинник випарюють під зниженим тиском і залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу.

Виділяють 0,4г сполуки у вигляді основи.

Її розчиняють у кількох мл пропан-2-олу, додавають розчин 9,4мл 0,1Н гідрохлоридної кислоти у пропан-2-олі і розчинник випарюють під зниженим тиском. Залишок збирають і висушують у вакуумі.

Одержують 0,285г твердого продукту.

Температура плавлення: 270-272°C.

Приклад 4 (сполука №25).

4-Аміно-3-хлор-N-[(1R)-[(2R)-1-метилпіперидин-2-іл)фенілметил]-5-трифлуорметилбензамід гідрохлорид 1:1.

4.1. (1R)-[(2R)-(1-метилпіперидин-2-іл)]фенілметиламін.

Розчин 80г (390ммол) трео-(1-метилпіперидин-2-іл)фенілметиламіну у 300мл метанолу і розчин 68г (390ммол) N-ацетил-D-лейцину у 450мл метанолу вводять у кругло-донну колбу на 4л. Розчин концентрують під зниженим тиском і залишок перекристалізують із 1100мл пропан-2-олу. Одержано 72г солі

(1R)-(2R)-(1-метилпіперидин+2-іл)]фенілметиламіну.

Перекристалізацію повторюють три рази і наприкінці одержують 15г солі (1R)-[(2R)-(1-метилпіперидин-2-іл)]фенілметиламіну.

Температура плавлення: 171,5°C.

$[\alpha]^{25}_D = -11^\circ$ (c=1; CH₃OH) ен>99%.

4.2. 4-Аміно-3-хлор-N-(1R)-[(2R)-1-метилпіперидин-2-іл]фенілметил]-5-трифлуорметил-бензамід гідрохлорид 1:1.

Використовуючи способи, описані у пункті 3.4, наведеному вище, починаючи з 1,04г (4,37 ммол) 4-аміно-3-хлор-5-трифлуорметилбензойної кислоти, 0,46г (3,97ммол) 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-етилкарбодіімід гідрохлориду, 0,53г (3,97ммол) 1-гідроксибензотриазолу і 1,5г (3,97ммол) (1R)-[(2R)-метилпіперидин-2-іл]фенілметиламіну, одержують 1,12г продукту у вигляді основи..

Цей продукт у вигляді гідрохлориду одержують додаванням розчину 28,2мл 0,1Н гідрохлоридної кислоти у пропан-2-олі до розчину 1,12г продукту у вигляді основи у кількох мл пропан-2-олу. Розчинник випарюють під зниженим тиском, одержану тверду речовину збирають і висушують під зниженим тиском.

Наприкінці виділяють 0,9г білого твердого гідрохлориду.

Температура плавлення: 175-185°C.

$[\alpha]^{25}_D = +18,4^\circ$ (c=0,091; CH₃OH) ен=97,8%.

Приклад 5 (сполука №36).

трео-2-Хлор-N-[феніл(піперидин-2-іл)метил]-3-трифлуорметилбензамід гідрохлорид 1:1.

5.1. 2-Хлор-N-[феніл(піридин-2-іл)метил]-3-трифлуорметилбензамід.

1,61г(7,16ммол)2-хлор-3-трифлуорметилбензойної кислоти, 1,4г (7,28ммол) 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-етилкарбодіімід гідрохлориду, 0,218г (1,79ммол) 4-диметиламінопіридину в 60мл дихлорметану вводять у круглодонну колбу на 250 мл, суміш перемішують 15 хвилин, додавають розчин 1,1г (5,97ммол) феніл(піридин-2-іл)метиламіну в 60мл дихлорметану і суміш перемішують при кімнатній температурі 24 години.

Її гідролізують додаванням води, додавають 35% водний розчин гідроксиду натрію, органічну фазу відокремлюють, промивають водою і потім насиченим водним розчином гідроксиду натрію і висушують над сульфатом магнію, фільтрують і розчинник випарюють під зниженим тиском. Залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу, і наприкінці виділяють 1,34г продукту у вигляді жовтого масла, яку кристалізують і використовують, як таку, в наступнім етапі.

5.2. трео-2-Хлор-N-[феніл(піперидин-2-іл)метил]-3-трифлуорметилбензамід гідрохлорид 1:1.

Розчин 4,17г (10ммол) 2-хлор-N-[феніл(піперидин-2-іл)метил]-3-трифлуорметилбензаміду в 43мл льодяної оцтової кислоти вводять у колбу Парра, додавають 0,1г 5% паладію на вугіллі і гідрують при 0,35Мра при 50°C протягом 3 годин.

Після повернення до кімнатної температури, каталізатор видаляють фільтрацією, фільтрат концентрують під зниженим тиском, залишок переносять у воду і етилацетат, додавають концентрований гідроксид натрію і суміш екстрагують кілька разів етилацетатом. Органічну фазу промивають водою і потім насиченим водним розчином гідроксиду натрію, висушують над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник випарюють під зниженим тиском. Залишок очищають двома послідовними хроматографуваннями на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю від 100/0 до 95/5 дихлорметану і метанолу, щоб відокремити початкову речовину, що не прореагувала.

Виділяють 0,8г трео-діастереоізомеру (менш полярного). Його гідрохлорид одержують розчиненням у кількох мл пропан-2-олу і додаванням 20мл 0,1Н розчину гідрохлоридної кислоти у пропан-2-олі. Розчинник частково випарюють під зниженим тиском, розтиранням одержують білу тверду речовину, її збирають фільтрацією і висушують під зниженим тиском.

Наприкінці одержують 0,6г гідрохлориду.

Температура плавлення: 234-235°C.

Приклад 6 (сполука №37).

2-Хлор-N-[(S)-феніл-[(2S)-піперидин-2-іл]метил]-3-(трифлуорметил)бензамід гідрохлорид 1:1.

Розчин 8,36г (Зекв.) 1,3-диметилбарбітурової кислоти у 100мл безводного дихлорметану вводять у 500мл двогорлу колбу з магнітним перемішуванням, циркуляцією аргону і холодильником. Додавають 0,2г (0,01екв.) тетракіс(трифенілфосфін)паладію і реакційне середовище нагрівають до 35°C.

Додавають розчин 7,8г (19,18ммол)

N-[(S)-[(2S)-1-аллільпіперидин-2-іл](феніл)метил]-2-хлор-3-(трифлуорметил)бензаміду (одержаного способом з прикладу 1), і хід реакції контролюють тонкошаровою хроматографією. Додавають 100мл насиченого розчину гідрокарбонату натрію, після випадіння осаду середовище розділяють і водну фазу екстрагують двічі 100мл дихлорметану, об'єднані органічні фази промивають 100мл води і потім 100мл насиченим хлоридом натрію.

Розчин висушують над сульфатом натрію, фільтрують і розчинник випарюють під зниженим тиском.

Одержують 10,15г твердої бежевої речовини, яку очищають хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю дихлорметану, що містить 0,4% розчину 33% аміаку.

Виділяють 4,8г білої твердої речовини. Її розчиняють у 50мл пропан-2-олу і додають 125мл 0,1Н гідрохлоридної кислоти у пропан-2-олі, суміш концентрують під зниженим тиском щоб зменшити об'єм розчиннику

Після розтирання, виділяють 4,33 г гідрохлориду у вигляді білих кристалів.

Температура плавлення: 223-225°C.

$[\alpha]_D^{25} = +80,7^\circ$ (c=0,5; CH₃OH) ен>98%.

Приклад 7 (сполуки №69 і 70).

2-ХлОР-N-[[1-метил-1-оксидо-піперидин-2-іл](феніл)метил]-3-трифлуорметилбензамід.

0,54г (1,3ммол) трео-2-хлор-N-(1-метилпіперидин-2-іл)фенілметил]-3-трифлуорметилбензаміду в 20мл безводного дихлорметану при 0°C вводять у кругло-донну колбу на 50мл з магнітним перемішуванням, додають розчин 0,28г (1,2екв.) 3-хлорбензойної кислоти у 5 мл дихлорметану, суміші дають повернутися до кімнатної температури з перемішуванням протягом 12 годин.

Додавають 30мл води, після випадіння осаду середовище розділяють і водну фазу екстрагують двічі 30мл дихлорметану, об'єднані фази промивають 100мл води і потім 100 мл насиченого розчину хлориду натрію. Органічну фазу висушують над сульфатом натрію, розчинники видаляють під зниженим тиском і залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю 90/10 дихлорметану і метанолу протягом 40 хвилин.

Виділяють 0,15г першого ізомеру N-оксиду (температура плавлення: 100-102 °C) і 0,03г другого ізомеру N-оксиду (температура плавлення: 126-128°C).

Приклад 8 (сполука №71).

(2S)-2[(1S)-[[2-Хлор-3-(трифлуорметил)бензоїл]аміногруп](феніл)метил]-1,1-диметилпіперидиній йодид

Розчин 0,15г (0,36ммол) 2-хлор-N-[(1S)-[(2S)-1-метилпіперидин-2-іл]фенілметил]-3-трифлуорметилбензаміду в 20мл ацетонітрилу вводять у 50мл двогорлу колбу з магнітним перемішуванням, циркуляцією аргону і холодильником, додають 0,5мл йодметану і середовище нагрівають при 80°C протягом 2 годин.

Реакційне середовище концентрують наполовину, сіль амонію випадає в осад, її фільтрують і висушують під зниженим тиском.

Виділяють 0,17г твердої жовтої речовини.

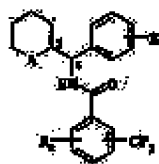
Температура плавлення: 121-123°C.

Таблиця 1 ілюструє хімічні структури кількох сполук винаходу.

У колонці "А", сС₃H₅ означає циклопропіл. У колонці "CF₃" представлено позиція CF₃-групи у загальній формулі (I). У колонці "R₂", С₆H₅ означає феніл. У колонці "Сіль", "-" означає сполуку у вигляді основи. "HCl" означає гідро хлорид, а "тфа" представляє трифлуорацетат.

Таблиця 2 ілюструє фізичні властивості, температуру плавлення і оптичну ротацію площини поляризації світла кількох сполук.

Table 1



No.	Group	A	X	CF ₃	R ₂	Cl ₁
1	Tpao-(1R, 2R; 1S, 2S)	N-CH ₃	H	6	2-F, 3-Cl	HCl
2	Tpao-(1R, 2R; 1S, 2S)	N-CH ₃	H	2	4-CF ₃	HCl
3	Tpao-(1R, 2R; 1S, 2S)	N-CH ₃	H	2	6-CF ₃	HCl
4	Tpao-(1R, 2R; 1S, 2S)	N-CH ₃	H	2	5-Cl	HCl
5	Tpao-(1R, 2R; 1S, 2S)	N-CH ₃	H	2	4-F	-
6	Tpao-(1R, 2R; 1S, 2S)	N-CH ₃	H	2	5-CF ₃	-
7	Tpao-(1R, 2R; 1S, 2S)	N-CH ₃	H	2	3-Cl	HCl
8	Tpao-(1R, 2R; 1S, 2S)	N-CH ₃	H	4	2,6-Cl ₂	HCl
9	Tpao-(1R, 2R; 1S, 2S)	N-CH ₃	H	4	2,6-F ₂	HCl
10	Tpao-(1R, 2R; 1S, 2S)	N-CH ₃	H	4	3-Cl	HCl
11	Tpao-(1R, 2R; 1S, 2S)	N-CH ₃	H	3	4-F	HCl
12	Tpao-(1R, 2R; 1S, 2S)	N-CH ₃	H	6	H	HCl
13	Tpao-(1R, 2R; 1S, 2S)	N-CH ₃	H	5	2-Cl	HCl
14	(1S, 2S)	N-CH ₃	H	5	2-Cl	HCl
15	(1R, 2R)	N-CH ₃	H	5	2-Cl	HCl
16	Tpao-(1R, 2R; 1S, 2S)	N-CH ₃	H	3	5-CF ₃	HCl
17	Tpao-(1R, 2R; 1S, 2S)	N-CH ₃	H	3	2-Cl	HCl
18	(1S, 2S)	N-CH ₃	H	3	2-Cl	HCl
19	(1R, 2R)	N-CH ₃	H	3	2-Cl	HCl
20	Tpao-(1R, 2R; 1S, 2S)	N-CH ₃	H	3	4-Cl	HCl
21	Tpao-(1R, 2R; 1S, 2S)	N-CH ₃	H	5	2-F, 3-Cl	-
22	Tpao-(1R, 2R; 1S, 2S)	N-CH ₃	H	5	2-F	-

23	Tpao-(1R,2R;1S,2S)	N-CH ₃	H	5	2-OCH ₃ ,4-	HCl
24	Tpao-(1R,2R;1S,2S)	N-CH ₃	H	5	3-Cl,4-NH ₂	HCl
25	(1R,2R)	N-CH ₃	H	5	3-Cl,4-NH ₂	HCl
26	Tpao-(1R,2R;1S,2S)	N-CH ₃	2-CH ₃	5	2-Cl	HCl
27	Tpao-(1R,2R;1S,2S)	N-CH ₃	H	5	2,6-Cl ₂	HCl
28	(1S,2S)	N-CH ₃	H	5	2,6-Cl ₂	HCl
29	Tpao-(1R,2R;1S,2S)	N-CH ₃	4-F	5	2-Cl	HCl
30	(1S,2S)	N-CH ₃	4-F	5	2-Cl	HCl
31	(1S,2S)	N-CH ₃	4-Cl	5	2-Cl	HCl
32	(1S,2S)	N-CH ₃	4-	5	2-Cl	TGA
33	Tpao-(1R,2R;1S,2S)	N-CH ₂ CH ₃	H	5	2-Cl	HCl
34	(1S,2S)	N-CH ₂ CH ₃	4-CH ₃	5	2-Cl	HCl
35	Tpao-(1R,2R;1S,2S)	N-CH ₂ CH ₃	H	2	4-Cl	HCl
36	Tpao-(1R,2R;1S,2S)	NH	H	5	2-Cl	HCl
37	(1S,2S)	NH	H	5	2-Cl	HCl
38	(1R,2R)	NH	H	5	2-Cl	HCl
39	Tpao-(1R,2R;1S,2S)	N-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	5	2-Cl	HCl
40	(1S,2S)	N-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	5	2-Cl	HCl
41	Tpao-(1R,2R;1S,2S)	N-(CH ₂) ₂ CH ₃	H	5	2-Cl	HCl
42	(1S,2S)	N-(CH ₂) ₂ CH ₃	H	5	2-Cl	HCl
43	(1S,2S)	N-CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	5	2-Cl	HCl
44	Tpao-(1R,2R;1S,2S)	N-CH ₃	H	5	2-CH ₃	HCl
45	(1S,2S)	N-CH(CH ₃) ₂	H	5	2-Cl	HCl
46	(1S,2S)	N-(CH ₂) ₂ CH ₃	H	5	2-Cl	HCl
47	(1S,2S)	N-CH ₂ CH=CH ₂	H	5	2-Cl	HCl
48	(1S,2S)	N-CH ₂ CH ₂	H	5	2-Cl	HCl
49	(1S,2S)	N-CH ₂ CH ₂	H	5	2-Cl	-
50	Tpao-(1R,2R;1S,2S)	N-CH ₃	H	5	2-CH ₃	HCl
51	Tpao-(1R,2R;1S,2S)	N-(CH ₂) ₂ CF ₃	H	5	2-Cl	HCl
52	(1S,2S)	N-(CH ₂) ₂ CH ₃	H	5	2-CH ₃	HCl
53	Tpao-(1R,2R;1S,2S)	N-(CH ₂) ₂ CH ₃	4-F	5	2-CH ₃	HCl
54	Tpao-(1R,2R;1S,2S)	N-(CH ₂) ₂ CH ₃	4-F	5	2-Cl	HCl
55	Tpao-(1R,2R;1S,2S)	N-(CH ₂) ₂ CH ₃	4-Cl	5	2-Cl	HCl
56	Tpao-(1R,2R;1S,2S)	N-(CH ₂) ₂ CH ₃	4-Cl	5	2-CH ₃	HCl
57	(1S,2S)	N-CH ₃	H	5	2-CH ₃	HCl
58	(1S,2S)	N-(CH ₂) ₂ CH ₃	4-F	5	2-Cl	HCl
59	Tpao-(1R,2R;1S,2S)	N-CH ₂ CH=CH ₂	H	5	2-Cl	HCl
60	(1S,2S)	N-CH ₂ CH=CH ₂	H	5	2-Cl	HCl
61	(1S,2S)	NH	H	5	2-CH ₃	HCl
62	(1S,2S)	NH	H	5	2-F,3-Cl	HCl
63	(1S,2S)	NH	H	5	2-Cl	HCl
64	Tpao-(1R,2R;1S,2S)	NH	H	2	4-CF ₃	HCl
65	Tpao-(1R,2R;1S,2S)	NH	H	5	H	HCl
66	Tpao-(1R,2R;1S,2S)	NH	H	5	2-F	HCl
67	Tpao-(1R,2R;1S,2S)	NH	H	5	5-CF ₃	HCl
68	Tpao-(1R,2R;1S,2S)	NH	H	2	6-CF ₃	HCl
69	Tpao-(1R,2R;1S,2S)	N(CH ₃) ₂	H	5	2-Cl	HCl
70	Tpao-(1R,2R;1S,2S)	N(CH ₃) ₂	H	5	2-Cl	HCl
71	(1S,2S)	N(CH ₃) ₂	H	5	2-Cl	HCl

Сполука №69: найбільш полярний діастереоізомер Сполука №70: найменш полярний діастереоізомер

Таблица 2

№	T, ml (°C)	ρ_{20}^{20}
1	>270	-
2	152-154	-
3	>265	-
4	275-278	-
5	51-52	-
6	169	-
7	228-229	-
8	287-288	-
9	84-86	-
10	187-191	-
11	207,6-208,6	-
12	174-176	-
13	229-231	-
14	95-100	+67,7 (c=0,25; CH ₃ OH)
15	95-100	+66,5 (c=0,275; CH ₃ OH)
16	200-201,5	-
17	215-216	-
18	230-232	+70,7 (c=0,825; CH ₃ OH)
19	243-246	+74,26 (c=0,715; CH ₃ OH)
20	225-227	-
21	150-151	-
22	196-197	-
23	153-154	-
24	276-272	-
25	175-185	+18,4 (c=0,091; CH ₃ OH)
26	277-279	-
27	297-300	-
28	260-262	+50,63 (c=0,56; CH ₃ OH)
29	109-111	-
30	238-238	CH ₃ OH
31	238-240	-
32	95-97	-

5	33	230-232	-
	34	222-224	+70,8 (c=0,573; CH ₃ OH)
	35	258-259	-
	36	234-236	-
	37	223-225	+80,7 (c=0,5; CH ₃ OH)
10	38	217-219	+74,2 (c=0,51; CH ₃ OH)
	39	158-160	-
	40	80-82	+67,8 (c=0,854; CH ₃ OH)
	41	124-126	-
15	42	210-212	+80,7 (c=0,888; CH ₃ OH)
	43	200-202	+71,7 (c=0,682; CH ₃ OH)
	44	258-260	-
	45	256-258	+18,1 (c=1; CH ₃ OH)
20	46	200-202	+79,7 (c=0,798; CH ₃ OH)
	47	78-81	-
	48	216-218	+68,4 (c=1,8; CH ₃ OH)
	49	132	-
25	50	256-257	-
	51	162-164	-
	52	101-103	+57,8 (c=0,87; CH ₃ OH)
30	53	234-236	-
	54	110-112	-
	55	199-201	-
	56	94-96	-
35	57	141-143	+58,3 (c=0,59; CH ₃ OH)
	58	224-226	+74,90 (c=0,86; CH ₃ OH)
	59	138-140	-
40	60	104-106	+78,5 (c=0,57; CH ₃ OH)
	61	214-216	+54,8 (c=0,2; CH ₃ OH)
	62	135-137	+88,8 (c=0,5; CH ₃ OH)
	63		+81,5 (c=0,6; CH ₃ OH)
45	64	149-151	-
	65	199-201	-
	66	221-223	-
	67	167-169	-
50	68	285-287	-
	69	126-128	-
	70	100-102	-
	71	121-123	-

Сполуки винаходу піддають серії фармакологічних випробовувань, які демонструють їх важливість, як субстанцій з терапевтичною активністю.

Дослідження транспорту гліцину в клітинах SR-N-MC, що експресують природний транспортер людини *glyt1*

Захоплення [¹⁴C]гліцину досліджують у SR-N-MC-клітинах (нейроепітеліальних клітинах людини), що експресують природний транспортер людини *glyt1*, вимірюванням радіоактивності, інкорпорованої у присутності або у відсутності тест-сполуки. Клітини культивують у моношарі протягом 48 годин у мікробіологічних чашках, попередньо оброблених 0,02% фібронекином.

У день експерименту, культурне середовище видаляють і клітини промивають буфером Кребса - ГЕПЕС ([4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-етилсульфонова кислота) при pH 7,4. Після преінкубації протягом 10 хвилин при 37°C у присутності буферу (контрольна група), або тест-сполуки при різних концентраціях, або 10ммол гліцину (визначення неспецифічного захоплення), додають 10мкМ [¹⁴C]гліцину (специфічна активність 112мКі/ммол).

Інкубацію продовжують 10 хвилин при 37°C, і реакцію зупиняють 2 промивками буфером Кребса - ГЕПЕС при pH 7,4. Інкоровану клітинами радіоактивність визначають після добавлення 100мкл рідкого сцинтилянту і перемішування протягом 1 години. Підрахунок імпульсів виконують лічильником Microbeta Tri-klux™.

- 5 Ефективність сполуки визначають величиною IK_{50} , концентрацією сполуки, що зменшує на 50% специфічне захоплення гліцину, знайденою за різницею радіоактивності, інковорованої контрольною групою й групою, що отримувала 10мМ гліцин.

Сполуки винаходу у цьому тесті мають IK_{50} від 0,0001 до 10мкМ.

- 10 Дослідження *ex vivo* інгібувальної активності сполуки стосовно захоплення ^{14}C 1гліцину N кортикальному гомогенаті мишей

Підвищені дози досліджених сполук вводять перорально (приготовані розтиранням тест-молекули в ступці у 0,5% розчині Tween/Methocel™ у дистильованій воді) або інтраперитональним шляхом (розчиненням тест-молекули у фізіологічному розчині або розтиранням у ступці у 0,5% розчині Tween/Methocel™ у воді, відповідно до розчинності молекули) самцям мишей Iffa Credo OF1 по 20-25г на день експерименту. Контрольну групу оброблюють носієм. Дози у мг/кг, шлях застосування й час лікування визначають відповідно до молекули, що досліджують.

- 15 Після гуманного вбивства тварин декапітацією у призначений час після застосування, кору головного мозку кожної тварини швидко видаляють на лід, зважують і зберігають при 4°C або заморожують при -80°C (в обох випадках, зразки зберігають максимально 1 день). Кожен зразок гомогенізують у буфері Кребса - ГЕПЕС при pH 7,4 при співвідношенні 10мл/г тканини. 20мкл кожного гомогенату інкубують 10 хвилин при кімнатній температурі у присутності 10мМ L-аланіну й буферу. Неспецифічне захоплення визначають добавленням 10мМ гліцину до контрольної групи. Реакцію зупиняють фільтрацією у вакуумі й одержану радіоактивність визначають підрахунком сцинтиляції твердої речовини на лічильнику Microbeta Tri-lux™.

- 25 Інгібітор захоплення $[^{14}C]$ гліцину зменшуватиме кількість радіоліганду, інковорованого у кожний гомогенат. Активність сполуки визначають її ED_{50} , дозою, що інгібує захоплення $[^{14}C]$ гліцину на 50% у порівнянні з контрольною групою.

Найбільш сильнотіючі сполуки винаходу, у цьому тесті, мають ED_{50} від 0,1 до 5 мг/кг при введенні інтраперитональним або пероральним шляхом.

- 30 Дослідження транспорту гліцину у гомогенаті спинного мозку мишей

Захоплення $[^{14}C]$ гліцину транспортером *glyt2* досліджують у гомогенат спинного мозку мишей вимірюванням радіоактивності, інковорованої у присутності або у відсутності сполуки, що досліджують.

- 35 Після гуманного вбивства тварин (самців мишей Iffa Credo OF1 вагою від 20 до 25г на день експерименту), швидко видаляють спинний мозок кожної тварини, зважують і зберігають на льоду. Зразки гомогенізують у буфері Кребса - ГЕПЕС ([4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-етилсульфонова кислота) pH7,4, при співвідношенні 25мл/г тканини.

- 40 Щоб визначити неспецифічне захоплення, 50мкл гомогенату преінкубують 10 хвилин при 25°C у присутності буферу Кребса - ГЕПЕС, pH 7,4 і при різних концентраціях сполуки, що досліджують, або 10мМ гліцину. Потім добавляють $[^{14}C]$ гліцин (специфічна активність = 112мКі/ммол) на 10 хвилин при 25°C і кінцевій концентрації 10мкМ. Реакцію зупиняють фільтрацією у вакуумі, визначають радіоактивність рахуванням сцинтиляції твердої речовини на лічильнику Microbeta Tri-lux™. Ефективність сполуки визначають IK_{50} , концентрацією, що здатна зменшити на 50% специфічне захоплення гліцину, визначеною різницею радіоактивності, інковорованою контрольною групою й групою, яка отримувала 10мМ гліцину.

Сполуки винаходу в цьому тесті мають IK_{50} від 0,0001 до 10мкМ.

- 45 Дослідження *ex vivo* інгібувальної активності сполуки стосовно захоплення ^{14}C 1гліцину в гомогенаті спинного мозку мишей

- 50 Підвищені дози досліджених сполук (приготовані розтиранням тест-молекули в ступці у 0,5% розчині Tween/Methocel™ у дистильованій воді) вводять перорально або інтраперитональним шляхом (розчиненням тест-молекули у фізіологічному розчині або розтиранням у ступці у 0,5% розчині Tween/Methocel™ у воді, відповідно до розчинності молекули) самцям мишей Iffa Credo OF1 по 20-25г на день експерименту. Контрольну групу оброблюють носієм. Дози у мг/кг, спосіб застосування й час лікування визначають відповідно до сполуки, що досліджують.

- 55 Після гуманного вбивства тварини декапітацією у призначений час після введення спинний мозок кожної тварини швидко видаляють на лід, зважують і зберігають при 4°C або заморожують при -80°C (в обох випадках, зразки зберігають максимально 1 день). Кожен зразок гомогенізують у буфері Кребса - ГЕПЕС при pH7,4 при співвідношенні 25мл/г тканини. 50мкл кожного гомогенату інкубують 10 хвилин при кімнатній температурі у присутності буферу.

Неспецифічне захоплення визначають добавленням 10мМ гліцину до контрольної групи.

- 60 Реакцію зупиняють фільтрацією у вакуумі, й одержану радіоактивність визначають підрахунком твердої сцинтиляції на лічильнику Microbeta Tri-lux™.

Інгібітор захоплення $[^{14}C]$ гліцину зменшуватиме кількість радіоліганду, інковорованого у кожний гомогенат. Активність сполуки визначає її ED_{50} , доза, що інгібує захоплення $[^{14}C]$ гліцину на 50% у порівнянні з контрольною групою.

- 65 Найкращі сполуки винаходу, введені інтраперитональним або пероральним способом, в цьому тесті мають ED_{50} від 0,1 до 20мг/кг.

Результати випробовувань сполук винаходу, що мають конфігурацію (1S, 2S) і їх. трео-рацематів, що мають конфігурацію (1R, 2R; 1S, 2S) у загальній формулі (I), де R₂ представляє один або більше атомів галогену або трифлуорметильних груп, показують, що вони є інгібіторами гліцинового транспортера glyt1, який присутній у мозку, *in vitro* і *ex vivo*.

Ці результати підказують, що сполуки винаходу можна використати для лікування розладів поведінки, пов'язаних із слабоумством, психозами, особливо із шизофренією (неповної і продуктивної форми), гострими або хронічними екстрапірамідальними симптомами, викликаними нейролептиками, для лікування різних форм страху, нападів паніки, фобій, нав'язливо-невротичних розладів, для лікування різних форм депресій, включаючи психічну депресію, для лікування розладів, викликаних зловживанням алкоголю або припиненням вживання алкоголю, розладів сексуальної поведінки, розладів харчування, та для лікування мігрені.

Результати випробовувань сполук винаходу, що мають конфігурацію (1S, 2S), та їх рацемати, що мають конфігурацію (1R, 2R; 1S, 2S), у загальній формулі (I), де R₂ представляє атом галогену і аміногрупу NR₃R₄, показують, що вони є інгібіторами гліцинового транспортеру glyt2, переважно присутнього у спинному мозку, *in vitro* і *ex vivo*.

Ці результати підказують, що сполуки винаходу можна використати для лікування тяжких м'язових контрактур, у ревматології, у гострій спинальній патології, для лікування спазматичних контрактур мозкового або церебрального походження, для симптоматичного лікування гострого та підгострого болю від середньої до помірної інтенсивності, для лікування гострого і/або хронічного болю, нейрогенного болю, невгамовного болю, для лікування хвороби Паркінсона й симптомів паркінсонізму нейродегенеративного походження або викликаного нейролептиками, для лікування первинної й вторинної загальної епілепсії, часткової епілепсії з простою або складною симптоматологією, змішаних форм та інших епілептичних синдромів, як додаткове до іншого протиепілептичного лікування, або у монотерапії для лікування зупинки дихання під час сну, і для нейрозахисту.

Таким чином, предметом представленого винаходу також є фармацевтичні композиції, що містять ефективні дози, принаймні, однієї сполуки згідно з винаходом, у вигляді фармацевтично прийнятної основи, або солі, або сольовату, і у вигляді суміші, коли треба, із потрібним наповнювачем.

Названий наповнювачі відбирають відповідно до фармацевтичної дозованої форми і бажаного способу застосування.

Фармацевтичні композиції згідно з винаходом, відповідно, можуть бути призначені для перорального, сублінгвального, підшкірного, внутрішньом'язового, внутрішньовенного, місцевого, інтратрахеального, інтраназального, підшкірного, ректального або внутрішньо-очного застосування.

Окремі форми для застосування можуть бути, наприклад, у вигляді таблеток, желатинових капсул, гранул, порошоків, пероральних або ін'єкційних розчинів або суспензій, пластирів або супозиторіїв. Для місцевого застосування можливо передбачити мазі, лосьйони і примочки для очей.

Названі окремі форми містять дози, щоб забезпечити добове застосування від 0,01 до 20 мг активної складової на кг ваги тіла, відповідно до медичної форми.

Щоб приготувати таблетки, добавляють до мікронізованих або інакше оброблених активних інгредієнтів фармацевтичний носій, який може складатися з розріджувачів, як-то, наприклад, лактози, мікрокристалічної целюлози, крохмалю, і композиції ад'ювантів, як-то зв'язуючих, (полівінілпіролідону, гідроксипропілметилцелюлози і подібних), поліпшувачів сипучості засобів, як-то кремнезему, змащувачів, як-то стеарату магнію, стеаринової кислоти, глицерилтрибегенату, стеарилфумарату магнію. Можуть бути добавлені також зволожувачі або поверхнево-активні сполуки.

Способом виготовлення може бути пряме пресування, сухе гранулювання, вологе гранулювання або плавлення при нагріванні. Таблетки можуть бути непокритими, покритими, наприклад, сахарозою, або покриті різними полімерами або іншими відповідними матеріалами. Вони можуть бути призначеними для швидкого, затриманого або пролонгованого вивільнення активної складової з використанням полімерної матриці або специфічного полімеру, використаного у покритті.

Для приготування желатинових капсул активний інгредієнт змішують із сухим (просто змішування, сухе або вологе гранулювання, або плавлення при нагріванні), рідким або напівтвердим фармацевтичним носієм.

Щоб мати швидку, пролонговану або затриману активність (наприклад, у формі з енеросолубільним покриттям), желатинові капсули можуть бути твердими або м'якими, або покритими плівкою чи інакше сформованими.

Композиція у формі сиропу, еліксиру або для застосування у вигляді крапель може містити активний інгредієнт разом із заміном цукру, краще безкалорійним, метилпарабеном або пропілпарабеном, як антисептиком, модифікатором запаху та барвником.

Дисперсія порошку у воді і гранули можуть містити активний інгредієнт у вигляді суміші з диспергувальним засобом або зволожувачем, або диспергатором, як-то полівінілпіролідону, і із заміном цукру і коригентами запаху.

Для ректального застосування використовують супозиторії, одержані зі зв'язуючими, що плавляться при ректальній температурі, наприклад, маслом какао або поліетиленглі-колем.

Для парентерального застосування використовують суспензії у воді, ізотонічні розчини солі або стерильні розчини для ін'єкцій, що містять фармацевтично сумісні диспергувальні засоби і/або зволожувачі, наприклад, пропіленгліколь або бутіленгліколь.

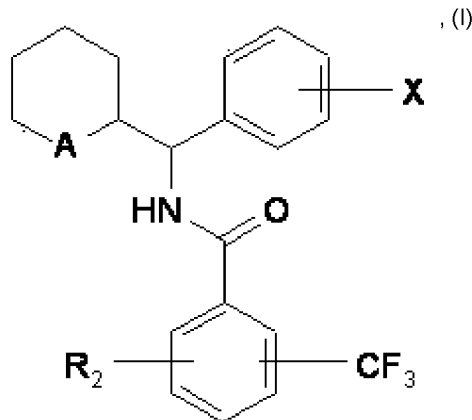
Активний інгредієнт може також бути сформований у вигляді мікрокапсул, як варіант, з одним або більше носіями або додатками, або, альтернативно, із полімерною матрицею або з циклодекстрином (пластирі, форми пролонгованого вивільнення).

Композиції для місцевого застосування згідно з винаходом містять середовище, сумісне зі шкірою. Їх можна виготовляти, зокрема, у формі водних, спиртових або водно-спиртових розчинів, гелів, водно-масляних або масляно-водних емульсій, що мають форму крему або гелю, мікроемульсій, аерозолів або, альтернативно, у формі везикулярних дисперсій, що містять іонні/або неіонні ліпіди. Ці медичні форми одержують способами, звичайними у цій галузі.

Наприкінці, фармацевтичні композиції згідно з винаходом можуть містити окрім -сполук загальної формули (I) інші активні інгредієнти, що можуть бути корисними у лікуванні розладів і хвороб, наведених вище.

Формула винаходу

1. Сполука, у формі чистого оптичного ізомеру (1R,2R) або (1S,2S), або у формі трео-діастереоізомеру загальної формули (I)



в якій А представляє

групу загальної формули N-R₁, в якій R₁ представляє атом гідрогену, лінійний або розгалужений (C₁-C₇)-алкіл, як варіант, заміщений одним або більше атомами флуору, або (C₄-C₇)-циклоалкіл, або (C₃-C₇)-циклоалкіл-(C₁-C₃)-алкіл, або феніл-(C₁-C₃)-алкіл, як варіант, заміщений одним або двома гідроксилами або метоксилами, або (C₂-C₄)-алкеніл, або (C₂-C₄)-алкініл, або

групу загальної формули N⁺(O⁻)R₁, в якій R₁ визначено вище, або, альтернативно,

групу загальної формули N⁺(R')R₁, в якій R' представляє лінійний або розгалужений (C₁-C₇)-алкіл, а R₁ визначено вище,

X представляє атом гідрогену або один чи більше замісників, вибраних з атомів галогенів і трифлуорметилу, лінійного або розгалуженого (C₁-C₄)-алкілу і (C₁-C₄)-алкоксилу,

R₂ представляє атом гідрогену або один чи більше замісників, вибраних з атомів галогенів і трифлуорметилу, (C₁-C₄)-алкілу або (C₁-C₄)-алкоксилу, або аміногруп загальної формули NR₃R₄, в якій R₃ і R₄, кожна незалежно, представляє атом гідрогену або (C₁-C₄)-алкіл, або утворюють разом з атомом нітрогену, зв'язаним із ними, піролідинове, піперидинове або морфолінове кільце, або феніл, як варіант, заміщений атомом або групою, визначеною вище символом X, у вигляді вільної основи або кислотнo-адитивної солі.

2. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що А є групою загальної формули N-R₁, в якій R₁ є атомом гідрогену;

X представляє атом гідрогену або один чи більше замісників, вибраних з атомів галогенів і трифлуорметилу, лінійного або розгалуженого (C₁-C₄)-алкілу і (C₁-C₄)-алкоксилу;

R₂ представляє атом гідрогену або один чи більше замісників, вибраних з атомів галогенів і трифлуорметилу, (C₁-C₄)-алкілу або (C₁-C₄)-алкоксилу, або аміногруп загальної формули NR₃R₄, в якій R₃ і R₄, кожна незалежно, представляє атом гідрогену або (C₁-C₄)-алкіл, або утворюють разом з атомом нітрогену, зв'язаним із ними, піролідинове, піперидинове або морфолінове кільце, або феніл, як варіант, заміщений атомом або групою, визначеною вище символом X.

3. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що А є групою загальної формули NR₁, в якій R₁ є метильною групою, X є гідрогеном, R₂ - як визначено в п. 1.

4. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що має конфігурацію (1S, 2S), в якій R₂ представляє один або більше атомів галогену або трифлуорметил.

5 Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що має конфігурацію (1R, 2R), в якій R₂ представляє атом галогену й аміногрупу загальної формули NR₃R₄, як визначено в п. 1.

6. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що її вибрано з групи:

-трео-2-хлор-N-[(1-етилпіперидин-2-іл)фенілметил]-3-трифлуорметилбензамід гідрохлорид;

-трео-2-хлор-N-[(1-етилпіперидин-2-іл) фенілметил]-3-трифлуорметилбензамід;

-2-хлор-N-[(1S)-[(2S)-1-метилпіперидин-2-іл]фенілметил]-3-трифлуорметилбензамід гідрохлорид;

-2-хлор-N-[(1S)-[(2S)-1-метилпіперидин-2-іл]фенілметил]-3-трифлуорметилбензамід;

-трео-4-аміно-3-хлор-n-[(1-метилпіперидин-2-іл)фенілметил]-5-трифлуорметилбензамід гідрохлорид;

-трео-4-аміно-3-хлор-n-[(1-метилпіперидин-2-іл)фенілметил]-5-трифлуорметилбензамід;

-4-аміно-3-хлор-N-[(1R)-[(2R)-1-метилпіперидин-2-іл]фенілметил]-5-трифлуорметилбензамід гідрохлорид;
 -4-аміно-3-хлор-N-(1R)-(2R)-1-метилпіперидин-2-іл]фенілметил]-5-трифлуорметилбензамід;
 -трео-2-хлор-N-[феніл(піперидин-2-іл)метил]-3-трифлуорметилбензамід гідрохлорид;
 -трео-2-хлор-N-[феніл(піперидин-2-іл)метил]-3-трифлуорметилбензамід;
 -2-хлор-N-[(S)-феніл-[(2S)-піперидин-2-іл]метил]-3-(трифлуорметил)бензамід гідрохлорид;
 -2-хлор-N-(S)-феніл-[(2S)-піперидин-2-іл]метил]-3-(трифлуорметил)бензамід;
 -2-хлор-N-[[1-метил-1-оксидо-піперидин-2-іл](феніл)метил]-3-трифлуорметилбензамід;
 -(2S)-2[(1S)-[[2-хлор-3-(трифлуорметил)бензоїл]аміно](феніл)метил]-1,1-диметилпіперидиній йодид.

7. Медикамент, який відрізняється тим, що містить сполуку за будь-яким одним з пп. 1 - 6.

8. Фармацевтична композиція, яка відрізняється тим, що містить сполуку за будь-яким одним з пп. 1 - 6, поєднану з наповнювачем.

9. Застосування сполуки за п. 1 у виробництві лікарського засобу для лікування розладів поведінки, пов'язаних із слабоумством, психозами, шизофренією (неповної та продуктивної форми), для лікування різних форм страху, тривоги, для лікування різних форм депресії, включно з психотичною депресією, для лікування розладів, викликаних зловживанням алкоголю чи відміною алкоголю, розладів статевої поведінки, розладів у споживанні їжі, для лікування мігрені, для лікування гострого та/або хронічного болю, для лікування хвороби Паркінсона, для лікування епілепсії та інших епілептичних синдромів на додаток до іншого протиепілептичного лікування.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2007, N 2, 15.02.2007. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.