



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21), (22) Заявка: 2003131963/04, 16.05.2002

(30) Приоритет: 18.05.2001 SE 0101773-0

(43) Дата публикации заявки: 10.05.2005 Бюл. № 13

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 18.12.2003

(86) Заявка РСТ:
SE 02/00957 (16.05.2002)

(87) Публикация РСТ:
WO 02/09478 (28.11.2002)

Адрес для переписки:
193036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ",
А.В.Поликарпову

(71) Заявитель(и):
АстраЗенека АБ (SE)

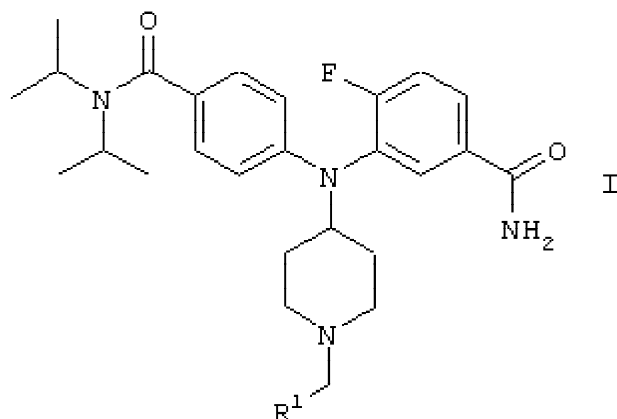
(72) Автор(ы):
БРАУН Уильям (СА),
ГРИФФИН Эндрю (СА),
УОЛПОЛ Кристофер (СА)

(74) Патентный поверенный:
Поликарпов Александр Викторович

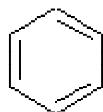
(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 4-(ФЕНИЛ-(ПИПЕРИДИН-4-ИЛ)-АМИНО)-БЕНЗАМИДА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ
 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛИ, ТРЕВОГИ ИЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ РАССТРОЙСТВ

Формула изобретения

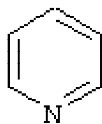
1. Соединение формулы I



где R¹ выбран из любого из
 (1) фенила



(2) пиридинила



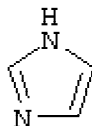
(3) тиенила



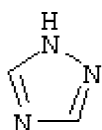
(4) фуриила



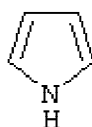
(5) имидазолила



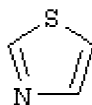
(6) триазолила



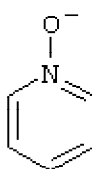
(7) пирролила



(8) тиазолила



(9) пиридил-N-оксида



где каждое фенильное кольцо R^1 и гетероароматическое кольцо R^1 может быть независимо дополнительно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из прямого и разветвленного C_1 - C_6 алкила, NO_2 , CF_3 , C_1 - C_6 алкокси, хлоро, фторо, бромо и йодо, а также его соли.

2. Соединение по п.1, где каждое фенильное кольцо R^1 и гетероароматическое кольцо R^1 может быть независимо дополнительно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из метила, CF_3 , хлоро, фторо, бромо и йодо.

3. Соединение по п.1, где каждое фенильное кольцо R^1 и гетероароматическое кольцо R^1 может быть независимо дополнительно замещено метильной группой.

4. Соединение по п.1, где R^1 представляет собой фенил, пирролил, пиридинил, тиенил или фуриил.

5. Соединение по п.1, выбранное из любого из:

[(4-Диизопропил-карбамоил-фенил)-(1-фуран-3-илметил-пиперидин-4-ил)-амино]-фтор-б-ензамида;

[(1-Бензил-пиперидин-4-ил)-(4-диизопропил-карбамоил-фенил)-амино]-фтор-бензамида;

[(4-Диизопропил-карбамоил-фенил)-(1-тиазол-2-илметил-пиперидин-4-ил)-амино]-фтор-бензамида;

[(4-Диизопропил-карбамоил-фенил)-(1-пиридин-2-илметил-пиперидин-4-ил)-амино]-фтор-бензамида;

[(4-Диизопропил-карбамоил-фенил)-(1-тиофен-3-илметил-пиперидин-4-ил)-амино]-фтор-бензамида;

[(4-Диизопропил-карбамоил-фенил)-(1-пиридин-4-илметил-пиперидин-4-ил)-амино]-фтор-бензамида;

[(4-Диизопропил-карбамоил-фенил)-(1-пиридин-3-илметил-пиперидин-4-ил)-амино]-фтор-бензамида;

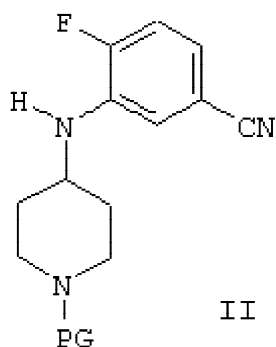
[(4-Диизопропил-карбамоил-фенил)-(1-тиофен-2-илметил-пиперидин-4-ил)-амино]-фтор-бензамида;

[(4-Диизопропил-карбамоил-фенил)-(1-фуран-2-илметил-пиперидин-4-ил)-амино]-фтор-бензамида и

[(4-Диизопропил-карбамоил-фенил)-(1-пиррол-2-илметил-пиперидин-4-ил)-амино]-фтор-бензамида.

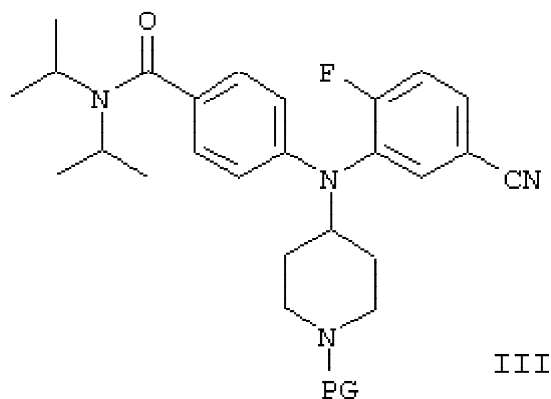
6. Соединение по любому из пп.1-5 в форме его солей гидрохлорида, дигидрохлорида, сульфата, тартрата, дитрифторацетата или цитрата.

7. Способ получения соединения формулы I, при котором соединение общей формулы II



где PG представляет собой защитную группу уретана, такую как Boc и CBZ, либо бензильную или замещенную бензильную защитную группу, такую

как 2,4-диметоксibenзил, подвергают взаимодействию с N,N-диизопропил-4-бромбензамидом, используя палладиевый катализатор, например трис(дibenзилиденaцетон)дипалладий(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), в присутствии основания, например трет-бутилата натрия, с получением соединений общей формулы III



после чего с указанных соединений удаляют защиту в стандартных условиях и подвергают алкилированию в восстановительных условиях соединением общей формулы $\text{R}^1\text{-CHO}$ с получением соединений общей формулы I.

8. Соединение по п.1 для применения в терапии.

9. Применение соединения формулы I по п.1 для производства лекарства для применения при лечении боли, тревоги или функциональных желудочно-кишечных расстройств.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного ингредиента

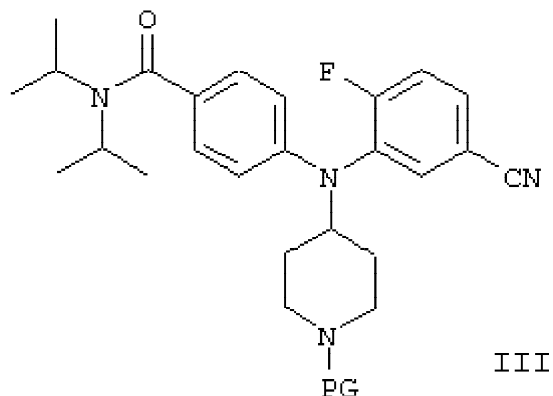
соединение формулы I по п.1 вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

11. Способ лечения боли, при котором субъекту, нуждающемуся в устранении боли, вводят эффективное количество соединения формулы I по п.1.

12. Способ лечения функциональных желудочно-кишечных расстройств, при котором субъекту, страдающему указанным функциональным желудочно-кишечным расстройством, вводят эффективное количество соединения формулы I по п.1.

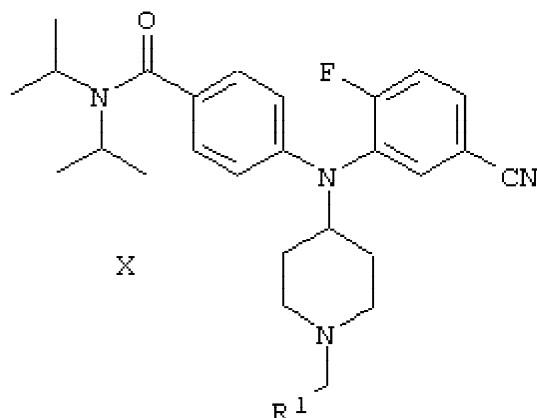
13. Способ лечения тревоги, при котором субъекту, страдающему указанной тревогой, вводят эффективное количество соединения формулы I по п.1.

14. Соединение общей формулы III



где PG представляет собой защитную группу уретана, такую как Boc и CBZ, либо бензильную или замещенную бензильную защитную группу, такую как 2,4-диметоксибензил.

15. Соединение общей формулы X



где R¹ выбран из любого из: фенила, пиридинила, тиенила, фуранила, имидазолила, триазолила, пирролила, тиазолила или пиридил-N-оксида.