(19) **RU** (11) **2 135 179** (13) **C1**

(51) МПК[6] **A 61 K 31/435, 31/445**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 94020410/14, 03.06.1994

(24) Дата начала действия патента: 03.06.1994

(30) Приоритет: 04.06.1993 US 08/072,629

(46) Дата публикации: 27.08.1999

(56) Ссылки: EP 0533280 AI, 24.03.93. WO 92/20676, 26.11.92. WO 93/06099, 01.04.93. WO 90/05729, 31.10.90. Молекулярная биология. Т.26, N 1, 1992, с. 5-24. Биоорганическая химия. Т.20, N 7, 1994, с. 720-730. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Медицина, 1993, т. 1, с. 232, 1993.

(98) Адрес для переписки:
103735, Москва, ул.Ильинка 5/2, СОЮЗПАТЕНТ

(71) Заявитель:
Пфайзер Инк. (US)

(72) Изобретатель: Мэной К. Десай (IN), Джон А. Лоуэ III (US), Джон У. Ватсон (US)

(73) Патентообладатель:
Пфайзер Инк. (US)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ИЛИ ПРОФИЛАКТИКИ РВОТЫ У МЛЕКОПИТАЮЩИХ И ЧЕЛОВЕКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НЕКОТОРЫХ ХИНУКЛИДИНОВЫХ ПИПЕРИДИНОВЫХ, АЗАНОРБОРНАНОВЫХ, ЭТИЛЕНДИАМИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ И РОДСТВЕННЫХ ИМ СОЕДИНЕНИЙ

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармакологии. Способ включает лечение или профилактику рвоты у млекопитающих с использованием следующих соединений: (2S, 3S)-N-(5-трет. бутил-2-метоксифенил)-метил-2-дифенилметил-1-азадицикло(2,2,2)октан-3-амин; (2S, 3S)-N-(5-изопропил-2-метоксифенил)-метил-2-дифенилметил-1-азадицикло (2,2,2)октан-3-амин; (2S,3S)-2-фенил-3-(2-метокси-5-трифторметок сибензил)-аминопиперидин. Способ позволяет повысить эффективность лечения. 3 с.п.ф-лы, 21 ил.

RU 2135179 C1

RU 2135179 C1

(19) **RU** (11) **2 135 179** (13) **C1**

(51) Int. Cl.[6] **A 61 K 31/435, 31/445**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 94020410/14, 03.06.1994

(24) Effective date for property rights: 03.06.1994

(30) Priority: 04.06.1993 US 08/072,629

(46) Date of publication: 27.08.1999

(98) Mail address:
103735, Moskva, ul.Il'inka 5/2, SOJuZPATENT

(71) Applicant:
Pfajzer Ink. (US)

(72) Inventor: Mehnoj K. Desaj (IN),
Dzhon A. Loueh III (US), Dzhon U. Vatson (US)

(73) Proprietor:
Pfajzer Ink. (US)

(54) METHOD OF TREATMENT OR PROPHYLAXIS OF MAMMALS AND HUMAN WITH VOMITING USING SOME QUINUCLIDINE, PIPERIDINE, AZANORBORNANE, ETHYLENEDIAMINE DERIVATIVES AND RELATED COMPOUNDS

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, pharmacology. SUBSTANCE: method involves treatment or prophylaxis of mammals with vomiting using the following compounds: (2S, 3S)-N-(5-tert. -butyl-2-methoxy- -phenyl)-methyl-2-diphenylmethyl-1-azadicyclo (2,2,2)octane-3- -amine, (2S,3S)-N-(5-isopropyl-2-methoxyphenyl)-methyl-2- -diphenylmethyl-1-azadicyclo(2,2,2)octane-3-amine and (2S, 3S)-2-phenyl-3-(2-methoxy-5-trifluoromethoxybenzyl)- -aminopiperidine. EFFECT: enhanced effectiveness of treatment. 3 cl, 24 dwg, 3 ex

RU 2135179 C1

RU 2135179 C1

Изобретение относится к способу лечения и профилактики рвоты у млекопитающих, включая человека, с использованием некоторых хинуклидиновых производных, пиперидиновых производных, азанорборнановых производных, этилендиаминовых производных и родственных им соединений.

Фармацевтически активные соединения, используемые в соответствии с настоящим изобретением, являются антагонистами Р-рецептора.

Хинуклидиновые, пиперидиновые и азанорборнановые производные и родственные им соединения, которые проявляют действие Р-рецепторных антагонистов, описаны в следующих ссылочных материалах: американском патенте 5162339, который был выдан 11 ноября 1992 г.; в заявке на американский патент 724268, поданной на рассмотрение 1 июля 1991 г.; в заявке на международный патент PCT/US 91/02853, поданной на рассмотрение 25 апреля 1991 г.; в заявке на международный патент PCT/US 91/03369, поданной на рассмотрение 14 мая 1991 г. ; в заявке на международный патент PCT/US 91/05776, поданной на рассмотрение 20 августа 1991 г.; в заявке на международный патент PCT/US 92/00113, поданной на рассмотрение 17 января 1992 г.; в заявке на международный патент PCT/US 92/03571, поданной на рассмотрение 5 мая 1992 г.; в заявке на международный патент PCT/US 92/03317, поданной на рассмотрение 28 апреля 1992 г. ; в заявке на международный патент PCT/US 92/04697, поданной на рассмотрение 11 июня 1992 г.; в заявке на американский патент 766488, поданной на рассмотрение 26 сентября 1991 г.; в заявке на американский патент 790934, поданной на рассмотрение 12 ноября 1991 г.; в заявке на международный патент PCT/US 92/04002, поданной на рассмотрение 19 мая 1992 г.; в заявке на японский патент 065337/92, поданной на рассмотрение 23 марта 1992 г.; в заявке на американский патент 932392, поданной на рассмотрение 19 августа 1992 г.; в заявке на американский патент 988653, поданной на рассмотрение 10 декабря 1992 г.; и в заявке на американский патент 026328, поданной на рассмотрение 4 марта 1993 г.

В описании к заявке на европейский патент 533280 A1, опубликованной 24 марта 1993 г., описано применение веществ, являющихся антагонистами Р-рецептора, при лечении рвоты.

Изобретение относится к способу лечения или профилактики рвоты у млекопитающих, включая человека, при осуществлении которого предусмотрено введение в организм указанного млекопитающего соединения, которое является Р-рецепторным антагонистом или его фармацевтически приемлемой солью и которое эффективно при лечении или профилактике такого заболевания.

Кроме того, изобретение относится к способу лечения или профилактики рвоты у млекопитающих, включая человека, при осуществлении которого предусмотрено введение в организм упомянутого млекопитающего определенного количества соединения формул Ia-d,

где A - циклическая система, выбираемая из фенила, нафтила, тиенила, хинолинила и индолинила, и где боковая цепь, включающая в себя группу NR^2R^3, связана с углеродным атомом циклической системы A;

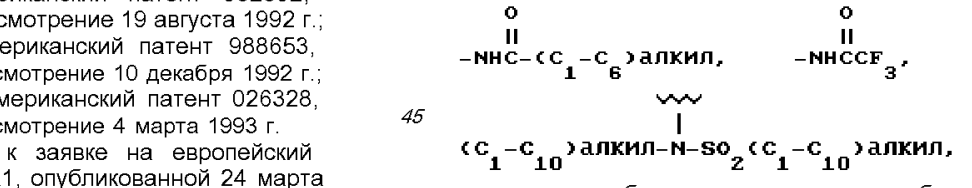
AA - арильная группа, выбираемая из фенила, нафтила, тиенила, дигидрохинолинила и индолинила, а боковая цепь, включающая в себя группу NR^2R^3, связана с углеродным атомом AA:

W - атом водорода или галогена или (C_1-C_6)алкил, $S-(C_1-C_3)$алкил, галоид- или (C_1-C_6)алкоксигруппа, возможно замещенная 1- 3 атомами фтора,

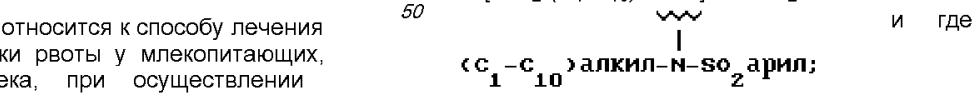
W - водород (C_1-C_6)алкил, возможно замещенный 1-3 атомами фтора, $-S(O)_v(C_1-C_6)$алкил, где v - нуль, 1 или 2, галоид- или (C_1-C_6)алкоксигруппа, возможно замещенная 1-3 атомами фтора;

R - 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, включающее в себя от 1 до 3 гетероатомов, выбираемых из кислорода, азота и серы (например, тиазолил, азетидинил, пирролил, пиразолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, изотиазолил, имидазолил, изоксазолил или оксазолил), где указанное гетероциклическое кольцо может содержать от 0 до 3 двойных связей или может быть замещено 1-4 или более заместителями, предпочтительно 1 или 2 заместителями, независимо друг от друга выбираемыми из (C_1-C_6)алкилов, возможно замещенных 1-3 атомами фтора, и (C_1-C_6)алкоксигрупп, возможно замещенных 1-3 атомами фтора;

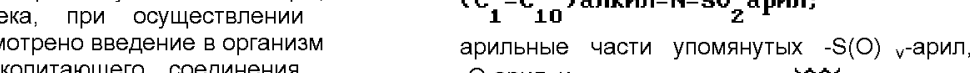
R^1 выбирают из амина, (C_1-C_6)алкиламина, ди(C_1-C_6)алкиламина, $-S(O)_v$ (C_1-C_{10})алкила, где v - 0, 1 или 2, $-S(O)_v$ - арила, где v - 0, 1 или 2, -O-арила, $-SO_2-NR^4R^5$, где R^4 и R^5 независимо обозначен алкил(C_1-C_6) или же R^4 и R^5 совместно с атомом азота, с которым они связаны, образуют насыщенное кольцо, содержащее 1 атом азота и от 3 до 6 углеродных атомов, групп



где одна или обе алкильных части могут быть замещены 1-3 атомами фтора, $-N[SO_2-(C_1-C_{10})$алкил$]_2$ и



и где



арильные части упомянутых $-S(O)_v$-арил, -O-арил и



групп независимо выбирают из фенила и бензила и могут быть замещены 1-3 заместителями, независимо выбираемыми из (C_1-c_4) алкила, (C_1-C_4)алкоксигруппы и галогена;

или же R^1 - группа, отвечающая формуле (F)

где a - 0,1 или 2, а звездочкой обозначено мета-положение

$R^2R^3NCH_2$ относительно боковой цепи;

RU 2135179 C1

RU 2135179 C1

пунктирные линии в формуле Ib указывают на то, что одна из связей X-Y и Y-Z может быть двойной;

X выбирают из =CH-, $-CH_2-$, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2-$, $-N(R^4)-$, -NH-, =N-, -CH-[(C_1-C_6)алкил],

=C-[(C_1-C_6)алкил, $-CH(C_6H_5)-$ и $=C(C_6H_5)-$;

Y выбирают из групп C=O, $C=NR^4$ C=S, =CH-, CH_2-, =C-[(C_1-C_6)алкил]-, -CH-[(C_1-C_6)алкил] , = $C(C_6H_5)-$, $-CH(C_6H_5)-$, =N-,-NH-,-N(R), =C(галоид)-, = $C(OR^4)-$,

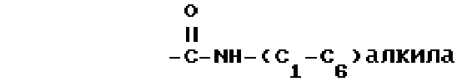
= $C(SR^4)-$, = $C(N-R^4)-$, -O-, -S- и SO_2, где фенильные части упомянутых = C-$(C_6H_5)-$ и $-CH(C_6H_5)$ - групп могут быть замещенными 1-3 заместителями, независимо выбираемыми из трифторметила и галогена, и где алкильные части упомянутых групп = [(C_1-C_6)]алкил и -CH-[(C_1-C_6)алкил] могут быть замещенными 1-3 атомами фтора;

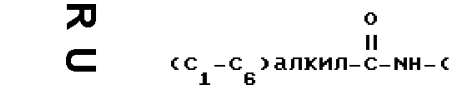
Z выбирают из =CH-, $-CH_2-$, $=NH_2$, =N-, -NH-, -S-, $-N(R^4)-$, $=C(C_6H_5)-$, $-CH(C_6H_5)-$, =C-(C_1-C_6)алкил]- и -CH-[(C_1-C_6)алкил];

или же X, Y и Z совместно с двумя углеродными атомами, являющимися общими для бензольного кольца и XYZ-кольца, образуют конденсированное пиридиновое или пиримидиновое кольцо;

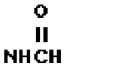
X^1 - водород, (C_1-C_{10})алкоксигруппа, возможно замещенная 1-3 атомами фтора, или (C_1-C_{10})алкил, возможно замещенный 1-3 атомами фтора;

X^2 и X^3 независимо выбирают из водорода или галогена, нитрогруппы, (C_1-C_{10})алкила, возможно замещенного 1-3 атомами фтора, (C_1-C_{10})алкоксигруппы, возможно замещенной 1-3 атомами фтора, трифторметила, гидроксильной группы, фенильной группы, цианогруппы, амина, (C_1-C_6)алкиламина, ди(C_1-C_6)алкиламина,

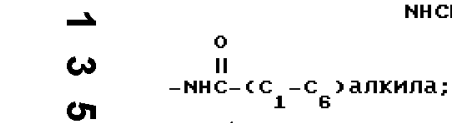




(C_1-C_4)оксиалкила, (C_1-C_4)алкокси, (C_1-C_4)алкила,



и



R^4 - (C_1-C_6)алкил или фенил;

R^2 - водород или $-CO_2-(C_1-C_{10})$алкил;

R^3 выбирают из групп формул II-IX,

где R^6 и R^{10} независимо выбирают из фурила, тиенила, пиридила, индолила, дифенила и фенила, где указанный фенил может быть замещенным одним или двумя заместителями, независимо выбираемыми из атомов галогена, (C_1-C_{10})алкила, возможно замещенного 1-3 атомами фтора, (C_1-C_{10})алкоксигруппы, возможно замещенной 1-3 атомами фтора, карбоксильной группы, бензилоксикарбонила и (C_1-C_3)алкокси карбонила;

R^7 выбирают из разветвленного (C_3-C_4)алкила, разветвленного (C_5-C_6)алкенила, (C_5-C_7) циклоалкила и групп, которые упомянуты в определении значений R^6;

R^8 - водородный или (C_1-C_6)алкил;

R^9 и R^{19} независимо выбирают из фенила, нафтила, пиридила, бензгидрила, тиенила и фурила, причем каждый из R^9 и R^{19} может быть замещен 1-3 заместителями, независимо выбираемыми из галогена, (C_1-C_{10})алкила, возможно замещенного 1-3 атомами фтора, (C_1-C_{10})алкоксигруппы, возможно замещенной 1-3 атомами фтора;

Y^1 - является $(CH_2)_L$, где L - целое число от 1 до 3, или Y^1 - группа формулы (J)

Z^1 - кислород, сера, амин, (C_1-C_3)алкиламин или $(CH_2)_n$, где n - 0, 1 или 2;

x - целое число от 0 до 4;

Y - целое число от 0 до 4;

z - целое число от 1 до 6, причем кольцо, включающее в себя группу $(CH_2)_z$, может содержать от 0 до 3 двойных связей, а один из углеродных атомов группы $(CH_2)_z$ может быть замещен атомом кислорода, серы или азота;

o - от 2 до 3;

p - 0 или 1;

r - 1, 2 или 3;

R^{11} - тиенил, дифенил или фенил, возможно замещенный одним или двумя заместителями, независимо выбираемыми из галогена, (C_1-C_{10})алкила, возможно замещенного 1-3 атомами фтора, (C_1-C_{10})алкоксигруппы, возможно замещенной 1-3 атомами фтора;

X^4 - группы $(CH_2)_q$, где q - целое число от 1 до 6, где любая из одинарных углерод-углеродных связей в указанной группе $(CH_2)_q$ может быть замещена углерод-углеродной двойной связью, где любой из углеродных атомов упомянутой группы $(CH_2)_q$ может быть замещен R^{14} и где любой из углеродных атомов упомянутой группы $(CH_2)_q$ может быть замещен R^{15};

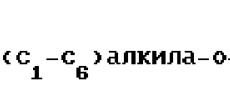
m - целое число от 0 до 8 и любая из углерод-углеродных одинарных связей группы $(CH_2)_m$, где оба углеродных атома при такой связи соединены между собой и с другим углеродным атомом в $(CH_2)_m$ цепи, может быть замещена углерод-углеродной двойной связью или углерод-углеродной тройной связью, а любой из углеродных атомов упомянутой группы $(CH_2)_m$ цепи может быть замещен R^{17};

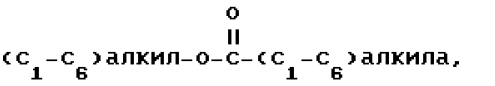
R^{12} - радикал, выбранный из водорода, прямого или разветвленного (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_7)циклоалкила, где один из углеродных атомов может быть замещен азотом, кислородом или серой; арилом, выбираемым из дифенила, фенила, инданила и нафтила; гетероарила, выбираемого из тиенила, фурила, пиридила, тиазолила, изотиазолила, оксазолила, изоксазолила, триазолила, тетразолила и хинолила; фенил(C_2-C_6)алкила, бензгидрила и бензила, где точкой присоединения на R^{12} является углеродный атом, если R^{12} не является водородом, и где каждая из указанных арильных и гетероарильных групп и фенильных частей упомянутого бензила,

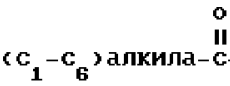
RU 2135179 C1

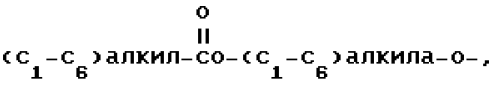
RU 2135179 C1

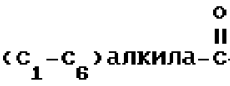
фенила(C_2-C_6)алкила и бензгидрила может быть замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбираемыми из атомов галогена, нитрогруппы, (C_1-C_{10})алкила, возможно замещенного 1-3 атомами фтора, (C_1-C_{10})алкоксигруппы, возможно замещенной 1-3 атомами фтора, амина, (C_1-C_6)оксиалкила, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкиламина,

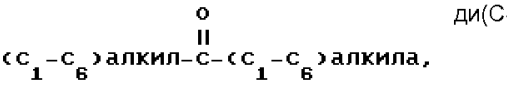




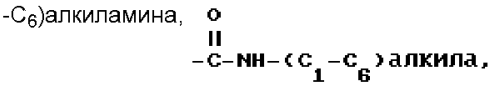


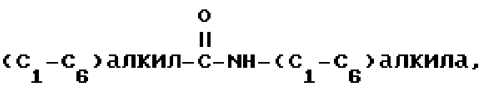


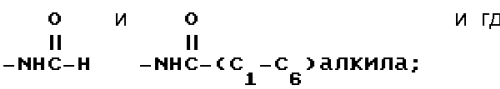




ди(C_1-C_6)алкиламина,







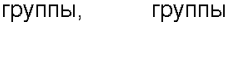
и где

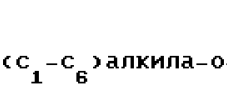
одна из фенильных частей упомянутого бензгидрила может быть замещена нафтилом, тиенилом, фурилом или пиридилом;

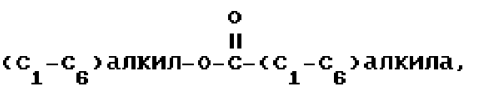
R^{13} - водород, фенил или (C_1-C_6)алкил;

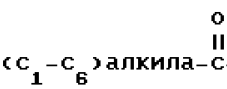
или R^{12} и R^{13} совместно с углеродным атомом, с которым они связаны, образуют насыщенное карбоциклическое кольцо, содержащее от 3 до 7 углеродных атомов, где один из указанных углеродных атомов, который не является ни местом присоединения пирокольца, ни смежным с этим местом, может быть замещен кислородом, азотом или серой;

R^{14} и R^{15} независимо выбирают из водорода, гидроксила, галогена, амина, оксогруппы (=O), цианогруппы, (C_1-C_6)оксиалкила, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкиламина, ди(C_1-C_6)алкиламина, (C_1-C_6)алкокси-группы, группы









(C_1-C_6)алкил-CO-(C_1-C_6)алкила-O-,

и

групп, которые перечислены в качестве значений R^{12};

R^{16} - группа

SO_2R^{18}, $GR^{20}CO_2H$ или одна из группы, которые перечислены выше при определении значений любого из R^{12}, R^{14} и R^{15};

R^{17} - оксиминогруппа (=NOH) или одна из групп, которые перечислены выше при определении значений любого из R^{12}, R^{14} и R^{15};

а R^{18} - (C_1-C_6)алкил, водород, фенил или фенил(C_1-C_6)алкил;

G выбирают из группы, состоящей из CH_2, азота, кислорода и серы, и карбонил;

R^{20} - моноциклический или бициклический гетероцикл, выбираемый из группы, состоящей из пиримидинила, бензоксазолила, 2,3-дигидро-3-оксобензизосульфоназола-2-ила, мофолина-1-ила, тиоморфолина-1-ила, бензофуранила, бензотиенила, индолила, изоиндолила, изохинолинила, фурила, пиридила, изотиазолила, оксазолила, триазолила, тетразолила, хинолила, тиазолила, тиенила и группы формул (K)

где B и D выбирают из углерода, кислорода и азота, причем значение по крайней мере одного из B и D отлично от углерода;

E - атом углерода или азота;

n - целое число от 1 до 5; а любой из углеродных атомов группы $(CH_2)_n$ или $(CH_2)_{n+1}$ может быть замещен (C_1-C_6)алкилом или (C_2-C_6)спироалкилом, и любые два из углеродных атомов упомянутых групп $(CH_2)_n$ и $(CH_2)_{n+1}$ могут быть соединены одним или двумя углеродными атомами или же любая пара смежных углеродных атомов упомянутых групп $(CH_2)_n$ и $(CH_2)_{n+1}$ совместно с 1-3 углеродными атомами, которые не являются членами карбонилсодержащего кольца, способна образовывать конденсированное (C_3-C_5) карбоциклическое кольцо; при условии, что (a) в том случае, когда m - 0, один из R^{16} и R^{17} отсутствует, а другой представляет собой водород, (b) в том случае, когда R^3 - группа формулы VIII, R^{14} и R^{15} не могут быть связаны с одним и тем же углеродным атомом, (c) в том случае, когда R^{14} и R^{15} связаны с одним и тем же углеродным атомом либо значения каждого из R^{14} и R^{15} независимо выбирают из атомов водорода, фтора, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)оксиалкила и (C_1-C_6)алкокси-(C_1-C_6)алкила, либо R^{14} и R^{15} совместно с углеродным атомом, с которым они связаны, образуют насыщенное (C_3-C_6) карбоциклическое кольцо, которое образует спиросоединение с азотсодержащим кольцом, к которому они присоединены, (d) оба R^{12} и R^{13} не могут быть водородом; (e) в

RU 2135179 C1

RU 2135179 C1

том случае, когда R^{14} и R^{15} связаны с углеродным атомом группы X^4 или $(CH_2)_y$, который смежен с азотным атомом кольца, каждый из R^{14} и R^{15} соответственно должен быть заместителем, причем местом присоединения является углеродный атом, и (f) ни R^{14}, R^{15}, R^{16}, ни R^{17} не могут образовывать совместно с R^{13} кольцо;

или его фармацевтически приемлемой соли, эффективной для лечения или профилактики такого заболевания.

Сконденсированное бициклическое ядро соединений формулы Ib, к которым присоединены W и боковая цепь $-CN_2-NR^2R^3$, может представлять собой одну из нижеследующих групп (хотя ими их список не ограничивается): бензоксазолил, бензтиазолил, бензимидазолил, бензизоксазолил, бензоизотиазолил, имидазолил, индолил, изохинолинил, бензофурил, бензотиенил, оксиндолил, бензоксазолинонил, бензтиазолинонил, бензимидазолинонил, бензимидазолиниминил, дигидробензотиенил-S, S-диоксид, бензтриазолил, бензтиадиазолил, бензоксадиазолил и хиназолинил.

Предпочтительные варианты настоящего изобретения охватывают способы лечения или профилактики рвоты у млекопитающих, включая человека, при осуществлении которых предусмотрено введение в организм указанных млекопитающих некоторого количества соединения, определенного в нижеследующих абзацах с (1) по (46), эффективного для лечения или профилактики такого заболевания.

(1) Соединение формулы Ia или Ib, где заместители в положениях "2" и "3" азотсодержащего кольца R^3 соответствуют цис-конфигурации (когда R^3 - группа формулы VII или VIII, термин "цис-конфигурация" использован в данном описании для обозначения того, что неводородный заместитель в позиции "3" находится в цис-положении относительно радикала R^{13}).

(2) Соединение формулы Ia, где R^3 - группа формулы III, VII или IX;

R^2 - водород;

A - фенил или индолинил;

W - алкоксигруппа C_1-C_3, возможно замещенная 1-5 атомами фтора;

а R - тиазолил, имидазолил, тиадиазолил, пирролил или оксазолил, а R возможно замещен одним или двумя $(C_1$-$C_3)$алкильными остатками.

(3) Соединение формулы Ib, где R^3 - группы формулы III, VII или IX;

R^2 - водород; сконденсированная бициклическая кольцевая система, с которой связаны W и боковая цепь $-CH_2NR^2R^3$, представляет собой бензоксазолил, бензизоксазолил, бензтиазолил или бензимидазолил;

а W - $(C_1$-$C_6)$алкокси, возможно замещенный 1-5 атомами фтора.

(4) Соединение по вышеприведенному п. 1, 2 или 3, где (а) R^3 - группа формулы III, а R^9 - бензгидрил;

(b) R^3 - группа формулы VII, R^{12} - фенил, каждый из R^{13}, R^{14}, R^{15} и R^{16} - водородный атом, m - 0, X^4 - группа - $(CH_2)_3$-; или

(c) R^3 - группа формулы IX, r - 2, а R^{19} - бензгидрил.

(5) Соединение формулы Ia, где:

(a) R^3 - группа формулы III, где заместители в позиции "2" или "3" азотсодержащего кольца находятся в цис-конфигурации, R^9 - бензгидрил, а A - фенил;

или (b) R^3 - группа формулы VII, где R^{12} и заместитель в позиции "3" азотсодержащего кольца находятся в цис-конфигурации, A - фенил, R^{12} - фенил, каждый из R^2, R^{13}, R^{14}, R^{15} и R^{16} - водородный атом, m - 0, W - метокси- или изопропоксигруппа, X^4 - группа - $(CH_2)_3$-, а R - тиазолил, имидазолил, пирролил, оксазолил или тиадиазолил.

(6) Соединение формулы Ib, где R^3 - группа формулы IX, где заместители в позициях "2" и "3" азотсодержащего кольца находятся в цис-конфигурации, R^{19} - бензгидрил, r - 2, а сконденсированная бициклическая кольцевая система, с которой связаны радикал W и боковая цепь $-CH_2NR^2R^3$, представляет собой бензизоксазолил или бензтиазолил.

(7) Соединение формулы Ib, где R^3 - группа формулы IX, R^{19} - бензгидрил, сконденсированная бициклическая кольцевая система, с которой связаны радикал W и боковая цепь $-CH_2-NR^2R^3$, представляет собой бензизоксазолил, а W - метокси.

(8) Соединение формулы Ib, R^3 - группа формулы VII, R^{12} - фенил, каждый из R^{13}, R^{14}, R^{15} и R^{16} - водородный атом, m - 0, X^4 - группа -$(CH_2)_3$-, а сконденсированная бициклическая кольцевая система, с которой связаны W и боковая группа - $CH_2NR^2R^3$, представляет собой бензотиазолил, бензоксазолил или бензимидазолил.

(9) Соединение формулы Ia, где R^3 - группа формулы VII, каждый из R^{13}, R^{14}, R^{15} и R^{16} - водородный атом, m - 0, X^4 - группа -$(CH_2)_3$-, A - фенил, W - метокси, а значения символа R выбирают из тиазолила, имидазолила, тиадиазолила и изоксазолила.

(10) Соединение формулы Ia или Ib, которое выбирают из:

(2S,3S)-3-[2-метокси-5-(2-тиазолил)бензил] -амино-2-фенилпиперидина;

(2S, 3S)-3-[5-(2-имидазолил)2-метоксибензил] -бензил] -амино-2- фенилпиперидина;

(2S, 3S)-3-[2-метокси-5-(2-оксопирролидинил)-бенз ил] -амино- 2-фенилпиперидина;

(2S, 3S)-3-[2-метокси-5-(4-метил-2-тиазолил)-бензи л]-амино-2- фенилпиперидина;

(2S, 3S)-3-[2-метокси-5-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)-бен зил] -амино- 2-фенилпиперидина;

(2S, 3S)-(6-метокси-2-метилбензотиазол-5-илмети л)-(2- фенилпиперидин-3-ил)амина;

(2S, 3S)-2[2,5-диметилпиррол-1-ил)-2-метоксибенз ил]-(2- фенилпиперидин-3-ил)-амина;

(2S,3S)-3-[2-метокси-5-(5-оксазолил)-бензи л]-амино-2- фенилпиперидина;

(2S,

RU 2135179 C1

RU 2135179 C1

3S)-(6-метокси-2-метилбензоксазол-5-илметил)-(2- фенилпиперидин-3-ил)-амина и (1SR, 2SR, 3SR, 4SR)-3-[6-метокси-3-метилбензизоксазол-5-ил]-метиламино-2-бензгидрилазанор борнана.

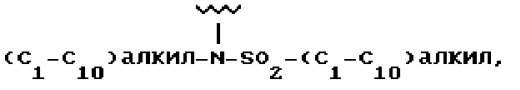
(11) Соединение формулы Ic, где R^3 - группа формулы II, III, VII или IX;

R^2 - водородный атом;

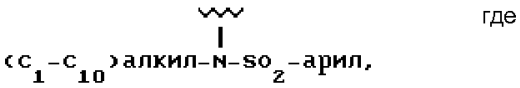
кольцо AA - фенил или индолинил;

W^1 - (C_1-C_3)алкокси, возможно замещенный 1-3 атомами фтора;

а R^1 - $S(O)_v-(C_1-C_{10})$алкил, где v - 0, 1 или 2, $S(O)_v$ - арил, где v - 0, 1 или 2, -O-арил, группа



где один или оба алкильных остатка могут быть замещены 1-3 атомами фтора, $-N[SO_2-(C_1-C_{10})$алкил] или группа



указанный арил представляет собой фенил или бензил и может быть замещен 1-3 заместителями, независимо друг от друга выбираемыми из (C_1-C_4)алкила, (C_1-C_4)алкоксигруппы и галогена.

(12) Соединение по вышеприведенному п. 11, где R^3 - группа формулы II, o - 2, а каждым из R^6 и R^7 обозначен фенил.

(13) Соединение по вышеприведенному п.11, где R^3 - группа формулы VII, каждым из R^{13}, R^{14}, R^{15} и R^{16} обозначен водород, R^{12} - фенил, m - 0, а X^4 - группа $-(CH_2)_3-$.

(14) Соединение по вышеприведенному п. 11, где R^3 - группа формулы IX, R^{19} - бензгидрил, а r - 2.

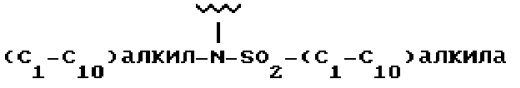
(15) Соединение по вышеприведенному п. 11, где R^3 - группа формулы III, значения R^8 отличны от водорода, а R^9 - бензгидрил.

(16) Соединение формулы Ic, где заместители в позициях "2" и "3" азотсодержащего кольца находятся в цис-конфигурации.

(17) Соединение формулы Ic, где R^3 - группа формулы II, где заместители в позициях "2" и "3" азотсодержащего кольца находятся в цис-конфигурации, o - 2, каждым из R^6 и R^7 обозначен фенил, а кольцо AA является фенилом или индолинилом.

(18) Соединение формулы Ic, где R^3 - группа формулы III, где заместители в позициях "2" и "3" азотсодержащего кольца находятся в цис-конфигурации, значения символа R^8 отличны от водорода, R^9 - бензгидрил, а кольцо AA - фенил.

(19) Соединение формулы Ic, где R^3 - группа формулы VII, где R^{12} заместитель в позиции "3" азотсодержащего кольца находится в цис-конфигурации, кольцо AA - фенил, R^{12} - фенил, каждым из R^2 R^{13}, R^{14}, R^{15} и R^{16} обозначен водородный атом, m - 0, X^4 - группа - $(CH_2)_2-$ или $-(CH_2)_3-$, а значения R^1 выбирают из $S(O)_v-(C_1-C_{10})$алкилов, где v - 0, 1 или 2,



и ди(C_1-C_{10})алкиламина.

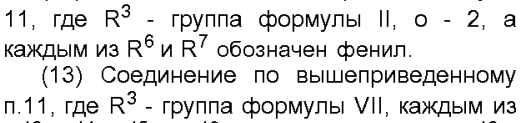
(20) Соединение, определенное по вышеприведенному п. 19, где X^4 - группа $-(CH_2)_2-$, а W^1 -(C_1-C_6)алкокси, возможно замещенный 1- 3 атомами фтора.

(21) Соединение, определенное по вышеприведенному п. 19, где X^4 - группа $-(CH_2)_3-$, а W^1 - (C_1-C_6)алкокси, возможно замещенный атомами фтора.

(22) Соединение формулы Ic, где R^3 - группа формулы IX, где заместители в позициях "2" и "3" азотсодержащего кольца находятся в цис-конфигурации, r - 2, а R^{19} - бензгидрил.

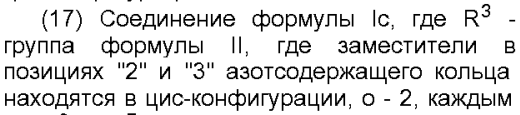
(23) Соединение, определенное по вышеприведенному п. 22, где кольцо AA - фенил, W^1 - (C_1-C_5)алкокси, возможно замещенный 1-3 атомами фтора, а значения R^1 выбирают из $S(O)_v-(C_1-C_{10})$алкилов, где v - 0, 1 или 2, ди(C_1-C_{10})алкиламина и

(24) Соединение, определенное по вышеприведенному п. 15, где кольцо AA - фенил, W^1 - (C_1-C_6)алкокси, возможно замещенный 1-3 атомами фтора, а значения R^1 выбирают из $S(O)_v-(C_1-C_{10})$алкилов, где v - 0, 1 или 2, и



(25) Соединение, определенное по вышеприведенному п. 15, где кольцо AA - фенил, W^1 - (C_1-C_6)алкокси, возможно замещенный 1-3 атомами фтора, а значения R^1 выбирают из амина, (C_1-C_6)алкиламина или ди(C_1-C_6)алкиламина.

(26) Соединение, определенное по вышеприведенному п. 12, где кольцо AA - фенил, W^1 - (C_1-C_6)алкокси, возможно замещенный 1-3 атомами фтора, а значения R^1 выбирают из $S(O)_v-(C_1-C_{10})$алкилов, где v - 0, 1 или 2,



(27) Соединение, определенное по вышеприведенному п. 12, где кольцо AA - фенил, W^1 - (C_1-C_6)алкокси, возможно замещенный 1-3 атомами фтора, а значения R^1 выбирают из амина, (C_1-C_6)алкиламина или ди(C_1-C_6)алкиламина.

(28) Соединение, определенное по вышеприведенному п. 24, где W^1 соединен с кольцом AA в позиции "2", а R^1 связан с кольцом AA в позиции "5" относительно места присоединения боковой цепи, содержащей группу NR^2R^3.

(29) Соединение, определенное по вышеприведенному п. 25, где W^1 соединен с кольцом AA в позиции "2", а R^1 связан с кольцом AA в позиции "5" относительно места присоединения боковой цепи, содержащей группу NR^2R^3.

(30) Соединение, определенное по вышеприведенному п. 26, где W^1 соединен с кольцом AA в позиции "2", а R^1 связан с кольцом AA в позиции "5" относительно места

RU 2135179 C1

RU 2135179 C1

присоединения боковой цепи, содержащей группу NR^2R^3.

(31) Соединение, определенное по вышеприведенному п. 27, где W^1 соединен с кольцом AA в позиции "2", а R^1 связан с кольцом AA в позиции "5" относительно места присоединения боковой цепи, содержащей группу NR^2R^3.

(32) Соединение, определенное по вышеприведенному п.13, где кольцо AA - фенил, значения W^1 выбирают из изопропоксигруппы, групп OCF_3, OCH_3, $OCHF_2$ и OCH_2CF_3, а значения R^1 выбирают из - $S(O)_v$-(C_1-C_{10})алкилов, где v - 0, 1 или 2, и N-SO_2-(C1-C_{10})алкилов.

(33) Соединение, выбираемое из класса, который включает в себя:

(2S, 3S)-N-(2-метокси-5-метилсульфонилфенил)-метил-2-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-амин;

(2S, 3S)-N-(2-метокси-5-метилтиофенил)-метил-2 -дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-амин;

(2S, 3S)-N-(2-метокси-5-диметиламинофенил)-метил-2-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-амин и

(2S, 3S)-N-(5-трифторацетиламино-2-метоксифенил)-метил-2-дифенилметил-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-амин.

(34) Соединение формулы Ic, где R^3 - группа формулы VII, m - 0, каждым из R^{13}, R^{15}, R^{16} и R^{17} - обозначен водород, R^{12} - фенил, R^{14} - группа -CO-OH, кольцо AA - фенил, W^1 - (C_1-C_3)алкокси, а значения символа R^1 выбирают из (C_1-C_5)алкилов, групп -SCH_3, SO_2, $SOCH_3$, (C_1-C_6)алкиламинов и ди(C_1-C_6)алкиламинов.

(35) Соединение формулы Ic, отвечающее формуле Ic'.

(36) Соединение формулы Id, где каждым из R^6, R^{10}, R^{11} и R^{13} обозначен фенил, R^8 - водород, R^9 - фенил, возможно замещенный атомом хлора или фтора, (C_1-C_6)алкилом, возможно замещенным 1-3 атомами фтора, или (C_1-C_6)алкокси, возможно замещенным 1-3 атомами фтора, m - 0, а n - 3 или 4.

(37) Соединение формулы Id, выбираемое из класса, который включает в себя:

(2S, 3S)-3-(5-трет.бутил-2-метоксибензил)-амино-2 -(3-трифторметоксифенил)-пиперидин;

(2S, 3S)-3-(2-изопропокси-5-трифторметоксибензил)-амино-2- фенилпиперидин;

(2S,3S)-3-(2-этокси-5-трифторметоксибензил)-амино-2- фенилпиперидин;

(2S,3S)-3-(2-метокси-5-трифторметоксибензил)-амино-2- фенилпиперидин;

(2S,3S)-3-(5-трет.бутил-2-трифторметоксибензил)-амино-2- фенилпиперидин;

2-(дифенилметил)-N-(2-метокси-5-трифторметоксифенил)-метил-1-азабицикло[2,2,2]октан-3-амин;

(2S, 3S)-3-[5-хлор-2-(2,2,2-тифторэтокси)-бензил]-амино- 2-фенилпиперидин;

(2S,3S)-3-(5-трет.бутил-2-трифторметоксибензил)-амино-2- фенилпиперидин;

(2S, 3S)-3-(2-изопропокси-5-трифторметоксибензил)-амино-2- фенилпиперидин;

(2S,3S)-3-(2-дифторметокси-5-трифторметоксибензил)-амино-2- фенилпиперидин;

(2S,3S)-2-фенил-3-[2-(2,2,2-трифторэтоксибензил]- аминопиперидин и

(2S,3S)-2-фенил-3-(2-трифторметоксибензил)-аминопиперидин.

(38) Соединение формулы Id, где R^3 - группа формулы II, где o - 2 или 3, а каждым из R^6 и R^7 обозначен фенил или замещенный фенил.

(39) Соединение формулы Id, где R^3 - группа формулы III, где R^8 - водород, а R^9 - фенил или замещенный фенил.

(40) Соединение формулы Id, где R^3 - группа формулы IV, где l - 1 или 2, а каждым из R^{10} и R^{11} обозначен фенил или замещенный фенил.

(41) Соединение формулы Id, где R^3 - группа формулы V, где n - 0 или 1, а каждым из R^{10} и R^{11} обозначен фенил или замещенный фенил.

(42) Соединение формулы Id, где R^3 - группа формулы VI, где p - 1, а каждым из R^{10} и R^{11} обозначен фенил или замещенный фенил.

(43) Соединение формулы Id, где R^3 - группа формулы VII, где q - 2, 3 или 4, m - 0, а R^{12} - фенил или замещенный фенил.

(44) Соединение формулы Id, где R^3 - группа формулы VIII, где y - 0, x - 0 или 1, z - 3 или 4, m - 0, а R^{12} - фенил или замещенный фенил.

(45) Соединение формулы Id, где R^3 - группа формулы VII, каждым из R^6, R^{14}, R^{13}, R^{16} и R^{15} - обозначен водород, R^{12} - фенил, X^1 - 2-метоксигруппа, значения X^2 и X^3 независимо выбирают из атомов водорода, хлора или фтора, метила, (C_1-C_6)алкоксигруппы и трифторметана, m - 0, а q - 3 или 4.

(46) Соединение формулы Id, где R^3 - группа формулы VII, причем указанное соединение выбирают из группы, состоящей из:

цис-3-(2-хлорбензиламино)-2-фенилпиперидин;

цис-3-(2-трифторметилбензиламино)-2-фенилпиперидин;

цис-3-(2-метоксибензиламино)-2-(2-фторфенил)-пиперидин;

цис-3-(2-метоксибензиламино)-2-(2-хлорфенил)-пиперидин;

цис-3-(2-метоксибензиламино)-2-(2-метилфенил)-пиперидин;

цис-3-(2-метоксибензиламино)-2-(3-метилфенил)-пиперидин;

цис-3-(2-метоксибензиламино)-2-(3-фторфенил)-пиперидин;

цис-3-(2-метоксибензиламино)-2-(3-хлорфенил)-пиперидин;

цис-3-(2-метоксибензиламино)-2-фенилпиперидин;

цис-3-(2-метоксибензиламино)-2-(3-метилфенил)-пиперидин;

цис-3-(2-метоксибензиламино)-2-(4-фторфенил)-пиперидин;

RU 2135179 C1

RU 2135179 C1

цис-3-(2-метоксибензиламино)-2-(3-тиенил)-пиперидин;
цис-3-(2-метоксибензиламино)-2-фенилазоциклогептан;
3-(2-метоксибензиламино)-4-метил-2-фенилпиперидин;
3-(2-метоксибензиламино)-5-метил-2-фенилпиперидин;
3-(2-метоксибензиламино)-6-метил-2-фенилпиперидин;
(2S,3S)-3-(2-метоксибензиламино)-2-фенилпиперидин;
(2S, 3S)-1-(5-карбоэтоксипент-1-ил)-3-(2-метоксибензиламино) - 2-фенилпиперидин;
(2S,3S)-1-(6-оксигекс-1-ил)-3-(2-метоксибензиламино)-2- фенилпиперидин;
(2S, 3S)-1-(4-окси-4-фенилбут-1-ил)-3-(2-метоксибензиламино) - 2-фенилпиперидин;
(2S, 3S)-1-(4-оксо-4-фенилбут-1-ил)-3-(2-метоксибензиламино)-2-фенилпиперидин;
(2S, 3S)-1-(5,6-диоксигекс-1-ил)-3-(2-метоксибензиламино) -2-фенилпиперидин;
цис-3-(5-фтор-метоксибензиламино)-2-фенилпиперидин;
(2S, 3S)-1-[4-(4-фторфенил)-4-оксобут-1-ил] -3-(2-метоксибензиламино)-2-фенилпиперидин;
(2S, 3S)-1-[4-(4-фторфенил)-4-оксибут-1-ил] -3-(2-метоксибензиламино)-2-фенилпиперидин;
цис-3-(2-метокси-5-метилбензиламино)-2-фенилпиперидин;
(2S,3S)-1-(4-бензамидобут-1-ил)-3-(2-метокси-бензиламино)-2- фенилпиперидин;
цис-3-(2-метоксинафт-1-илметиламино)-2-фенилпиперидин;
(2S, 3S)-3-(2-метоксибензиламино)-1-(5-N-метилкарбокс-амидопент-1-ил)-2-фенилпиперидин;
(2S,3S)-1-(4-цианобут-1-ил)-3-(2-метоксибензиламино)-2- фенилпиперидин;
(2S, 3S)-1-[4-(2-нафтамидо)-бут-1-ил] -3-(2-метоксибензиламино) -2-фенилпиперидин;
(2S, 3S)-1-(5-бензамидопент-1-ил)-3-(2-метоксибензиламино)-2- фенилпиперидин;
(2S, 3S)-1-(5-аминопент-1-ил)-3-(2-метоксибензиламино) - 2-фенилпиперидин;
(2S,3S)-3-(5-хлор-2-метоксибензиламино)-2-фенилпиперидин;
(2S,3S)-3-(2,5-диметоксибензиламино)-2-фенилпиперидин;
цис-3-(3,5-дифтор-2-метоксибензиламино)-2-фенилпиперидин;
цис-3-(4,5-дифтор-2-метоксибензиламино)-2-фенилпиперидин;
цис-3-(2,5-диметоксибензиламино)-1-[4-(4-фторфенил)-4- оксобут-1-ил] -2-фенилпиперидин;
цис-3-(5-хлор-2-метоксибензиламино)-1-(5,6-ди-оксигекс-1-ил) - 2-фенилпиперидин;
цис-1-(5,6-диоксигекс-1-ил)-3-(2,5-диметоксибензиламино)-2- фенилпиперидин;
цис-2-фенил-3-[2-(проп-2-илокси)-бензиламино]-пиперидин;
цис-3-(2,5-диметоксибензил)-амино-2-(3-метоксифенил)- пиперидингидрохлорид;
цис-3-(5-хлор-2-метоксибензил)-амино-2-(3-метоксифенил)- пиперидингидрохлорид;
цис-3-(5-хлор-метоксибензил)-амино-2-(3-хлорфенил) -пиперидингидрохлорид;
3-(2-метоксибензиламино)-2,4-дифенилпиперидин;
цис-3-(2-метоксибензиламино)-2-фенилпирролидин;
(2S,3S)-3-(5-этил-2-метоксибензил)-амино-2-фенилпиперидин;
(2S,3S)-3-(5-н-бутил-2-метоксибензил)-амино-2- фенилпиперидин;
(2S,3S)-3-(2-метокси-5-н-пропилбензил)-амино-2 - фенилпиперидин;
(2S,3S)-3-(5-изопропил-2-метоксибензил)-амино-2 - фенилпиперидин;
(2S,3S)-3-(5-втор.бутил-2-метоксибензил)-амино-2- фенилпиперидин;
(2S,3S)-3-(5-трет.бутил-2-метоксибензил)-амино-2- фенилпиперидин и
(2S,3S)-3-(2-метокси-2-фенилбензил)-амино-2- фенилпиперидин.

(47) Соединение формулы Id, где R^3 - группа формулы II или III, причем это соединение выбирают из группы, состоящей из:

(2S,3S)-N-(5-изопропил -2-метоксифенил)-метил-2-дифенилметил -1-азадицикло(2,2,2)октан-3-амин;
(2S,3S)-N-(5-трет.бутил-2-метоксифенил)-метил-2-дифенилметил -1-азадицикло(2,2,2)октан-3-амин;
(2S, 3S)-N-(5-метил-2-метоксифенил)-метил-2-дифенилметил-1- азадицикло(2,2,2)октан-3-амин;
(2S, 3S)-N-(5-этил-2-метоксифенил)-метил-2-дифенилметил-1- азадицикло(2,2,2)октан-3-амин;
(2S, 3S)-N-(5-изопропил-2-метоксифенил)-метил-2-дифенилметил-1-азадицикло(2,2,2)октан-3-амин;
(2S, 3S)-N-(5-втор. бутил-2-метоксифенил)-метил-2-дифенилметил -1-азадицикло(2,2,2)октан-3-амин и
(2S, 3S)-N-(5-н-пропил-2-метоксифенил)-метил-2-дифенилметил-1-азадицикло(2,2,2)октан-3-амин.

Настоящее изобретение относится также к способу лечения или профилактики рвоты у млекопитающих, включая человека, при осуществлении которого предусмотрено введение в организм указанных млекопитающих соответствующего количества соединения, отвечающего формуле (X),

где W - Y или группа $X(CH_2)_n$;

Y - возможно замещенный (C_1-C_6)алкил, возможно замещенный (C_2-C_6)алкенил или возможно замещенный (C_3-C_8)циклоалкил;

X - возможно замещенный (C_1-C_6)алкокси, группа $CONR^1R^2$, CO_2R^1, CHR^1OR^2, $CHR^1NR^2R^3$, COR^1, $CONR^1OR^2$ или возможно замещенный арил, где указанный арил выбирают из фенила, нафтила, пиридила, хинолила, тиенила, фурила, феноксифенила, оксазолила, тетразолила, тиазолила, имидазолила и пиразолила; а n - целое число от 0 до 6; Ar^1, Ar^2 и Ar^3 независимо от других обозначен возможно замещенный арил, где указанный арил выбирают из фенила, нафтила, пиридила, хинолила, тиенила, фурила, феноксифенила, оксазолила, тетразолила, тиазолила, имидазолила и пиразолила; значение каждого из символов R^1, R^2 и

RU 2135179 C1

RU 2135179 C1

R^3 независимо от других выбирают из водорода, возможно замещенного (C_1-C_6)алкила, возможно замещенного (C_1-C_6)алкокси, возможно замещенного (C_3-C_8)циклоалкила, возможно замещенного арила, где указанный арил выбирают из фенила, нафтила, пиридила, хинолила, тиенила, фурила, феноксифенила, оксазолила, тетразолила, тиазолила, имидазолила и пиразолила; и возможно замещенных (C_1-C_5)гетероциклических групп, где указанные гетероциклические группы выбирают из пирролидиновой, пиперидиновой, морфолиновой, пиперазиниловой и тиаморфолиновой групп; где заместители вышеприведенных алкильных, алкенильных, циклоалкенильных и алкоксигрупп независимо от других выбирают из атомов галогена, нитро-, аминогруппы, (C_1-C_4)алкилов, (C_1-C_4)алкоксигрупп, трифторметила и трифторметоксигруппы; где заместители вышеупомянутых замещенных (C_1-C_5)гетероциклических групп присоединены к атому серы или азота в кольце, причем их независимо выбирают из кислорода, сдвоенных атомов кислорода и (C_1-C_4)алкила; где заместители упомянутых замещенных групп Ar^1 независимо выбирают из (C_1-C_6)алкила, возможно замещенного 1-3 галоидсодержащими группами, (C_1-C_6)алкоксигрупп, возможно замещенных 1-3 галоидсодержащими группами, (C_1-C_6)алкилсульфинилов, (C_2-C_6)алкенилов, (C_1-C_6)алкилтиогрупп, (C_1-C_6)алкилсульфонилов, (C_1-C_6)алкилсульфониламиногрупп и ди(C_1-C_6)алкиламиногрупп, где одна или обе алкильные группы могут быть замещены (C_1-C_6) алкильсульфонилом, или (C_1-C_6)алкилсульфонильной группой; где заместители упомянутых замещенных групп Ar^2 Ar^3 независимо друг от друга выбирают из (C_1-C_4)алкилов, (C_1-C_4)алкоксигрупп, (C_1-C_4)алкилтиогрупп, (C_1-C_4)алкилсульфинильных групп, ди(C_1-C_4)алкиламиногрупп, трифторметила трифторметоксигруппы, при условии, что, когда Y не замещен или замещен (C_1-C_4)алкилом, он присоединен к хинуклидиновому кольцу в 4- или 6- м положении; или фармацевтически приемлемой соли такого соединения, эффективного для лечения или профилактики вышеупомянутого заболевания.

Предпочтительные варианты воплощения настоящего изобретения охватывают способы лечения или профилактики рвоты у млекопитающих, включая человека, при осуществлении которых предусмотрено введение в организм упомянутых млекопитающих соответствующего количества соединения, определенного в нижеприведенных пп. с (48) по (53), эффективного для лечения или профилактики такого заболевания.

(48) Соединение формулы X, где W - группа X(CH).

(49) Соединение формулы X, где W представляет собой Y.

(50) Соединение формулы X, где Ar^1 - замещенный арил, а W представляет собой Y.

(51) Соединение формулы X, где Ar^1 - моно- или дизамещенный фенил, а W представляет собой Y.

(52) Соединение формулы X, где Ar^1 - фенил, замещенный во 2- и 5-ом положениях, а W представляет собой Y.

(53) Соединение формулы X, где Ar^1 - параметоксифенил, каждый из Ar^2 и Ar^3 является фенилом, а W представляет собой Y.

(54) Соединение формулы X, которое выбирают из группы, состоящей из следующих соединений:

(3R, 4S, 5S,6S)-N,N-диэтил-5-(5-изопропил-2-метоксибензиламино) -6-дифенилметил-1-азабицикло(2,2,2)октан-3-карбоксамид;

(3R, 4S,5S,6S)-N,N-диэтил-5-(2,5-диметоксибензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло(2,2,2)октан-3-карбоксамид;

(3R, 4S, 5S,6S)-5-(5-изопропил-2-метоксибензиламино) -6-дифенилметил-1-азабицикло(2,2,2)октан-3-карбоновая кислота;

(3R, 4S, 5S,6S)-5-(2-метокси-2-метилтиобензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло(2,2,2)октан-3-карбоновая кислота;

(3R, 4S, 5S,6S)-5-(2,5-диметоксибензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло(2,2,2)октан-3-карбоновая кислота;

(3R, 4S, 5S, 6S)-5-(2-метокси-5-метилбензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло(2,2,2)октан-3-карбоновая кислота;

(3R, 4S, 5S,6S)-5-(5-этил-2-метоксибензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло(2,2,2)октан-3-карбоновая кислота;

(3R, 4S, 5S,6S)-5-(2-метокси-5-н-пропилбензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло(2,2,2)октан-3-карбоновая кислота;

(3R,4S,5S,6S)-5-(5-втор.бутил-2-метоксибензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло(2,2,2)октан-3-карбоновая кислота;

(3R, 4S, 5S,6S)-5-(5-N-метилметансульфониламино-2-метоксибензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло(2,2,2)октан-3- карбоновая кислота;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-метокси-5-метилсульфонилбензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло(2,2,2)октан-3-карбоновая кислота;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-метокси-5-трифторметоксибензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло(2,2,2)октан-3-карбоновая кислота;

(3R,4S,5S,6S)-5-(2-метокси-5-метилсульфонилбензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло(2,2,2)октан-3-карбоновая кислота;

(3R, 4S,5S,6S)-5-(5-диметиламино-5-метоксибензиламино)-6-

RU 2135179 C1

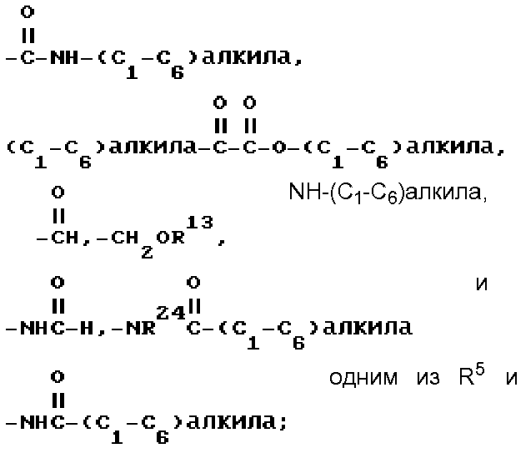
RU 2135179 C1

дифенилметил-1-азабицикло(2,2,2)октан-3-карбоновая кислота;
(3R, 4S,5S,6S)-5-(5-изопропил-5-метоксибензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло(2,2,2)октан-3-карбоновая кислота;
(3R, 4S, 5S,6S)-5-(2-метокси-5-метилтиобензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло(2,2,2)октан-3-карбоновая кислота;
(3R, 4S, 5S,6S)-5-(2,5-диметоксибензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло(2,2,2)октан-3-карбоновая кислота;
(3R, 4S, 5S, 6S)-5-(2-метокси-5-метилбензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло(2,2,2)октан-3-карбоновая кислота;
(3R, 4S, 5S,6S)-5-(5-этил-5-метоксибензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло(2,2,2)октан-3-карбоновая кислота;
(3R, 4S, 5S,6S)-5-(2-метокси-5-н-пропилбензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло(2,2,2)октан-3-карбоновая кислота:
(3R, 4S,5S,6S)-5-(5-втор.бутил-2-метоксибензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло(2,2,2)октан-3-карбоновая кислота;
(3R, 4S, 5S,6S)-5-(5-N-метилметансульфониламино-2-метоксибензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло(2,2,2)октан-3- карбоновая кислота;
(3R,4S,5S,6S)-5-(2-метокси-5-метилсульфонилбензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло(2,2,2)октан-3-карбоновая кислота;
(3R,4S,5S,6S)-5-(2-метокси-5-трифторметоксибензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло(2,2,2)октан-3-карбоновая кислота;
(3R,4S,5S,6S)-5-(2-метокси-5-метилсульфонилбензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло(2,2,2)октан-3-карбоновая кислота;
(3R, 4S,5S,6S)-5-(5-диметиламино-2-метоксибензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло(2,2,2)октан-3-карбоновая кислота.

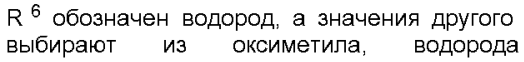
Настоящее изобретение относится также к способу лечения и профилактики рвоты у млекопитающих, включая человека, при осуществлении которого предусмотрено введение в организм указанных млекопитающих соответствующего количества соединения, отвечающего формуле XI,

где R^1 выбирают из водородного атома, прямого или разветвленного алкила, (C_3-C_7)циклоалкила, где один из углеродных атомов может быть замещен атомом азота, кислорода или серы; арила, выбираемого из фенила, дифенила, ирданила и нафтила; гетероарила, выбираемого из тиенила, фурила, пиридила, тиазолила, изотиазолила, оксазолила, изоксазолила, триазолила, тетразолила и хинолила; (C_2-C_6)фенилалкила, бензгидрила и бензила, где каждый из указанных арильных и гетероарильных групп, а также фенильных остатков упомянутого бензила, (C_2-C_6)фенилалкила и бензгидрила может быть замещен 1-3 заместителями, независимо друг от друга выбираемыми из атомов галогена, нитрогруппы, (C_1-C_6)алкила, возможно замещенного 1-3 атомами фтора, (C_1-C_6)алкоксигруппы, амино-, тригалоидалкоксигруппы (например, трифторметоксигруппы), (C_1-C_6)алкиламиногруппы, (C_1-C_6)алкила-O-C-, (C_1-C_6)алкил-O-C-(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкила-C-O-, (C_1-C_6)алкила-C-, (C_1-C_6)алкила-O-, (C_1-C_6)алкила-C-, (C_1-C_6)алкила-C-, (C_1-C_6)алкила, ди(C_1-C_6)алкиламиногруппы, -C-NH-(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкил -C-NH-(C_1-C_6)алкила-, -NHCH и -NHC-(C_1-C_6)алкила; и где один из фенильных остатков упомянутого бензгидрила может быть замещен нафтилом, тиенилом, фурилом или пиридилом;

R^3 - арил, выбираемый из фенила и нафтила; гетероарил, выбираемый из инданила, тиенила, фурила, пиридила, тиазолила, изотиазолила, оксазолила, изоксазолила, триазолила, тетразолила и хинолила; или циклоалкил, содержащий от 3 до 7 углеродных атомов, где один из указанных углеродных атомов может быть замещен атомом азота, кислорода или серы; где каждый из упомянутых арильных и гетероарильных радикалов может быть замещен одним или несколькими заместителями, причем указанный (C_3-C_7)циклоалкил может быть замещен одним или двумя заместителями, каждый из упомянутых заместителей независимо от других выбирают из атомов галогена, нитрогруппы, (C_1-C_6)алкила, возможно замещенного 1-3 атомами фтора, (C_1-C_6)алкоксигруппы, возможно замещенной 1-3 атомами фтора, аминогруппы, фенила, тригалоидалкоксигруппы (например, трифторметоксигруппы), (C_1-C_6)алкиламиногруппы,



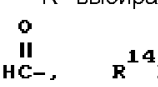
одним из R^5 и



R^6 обозначен водород, а значения другого выбирают из оксиметила, водорода (C_1-C_3)алкила, (C_1-C_8)ацилоксиалкила(C_1-C_3)алкила, (C_1-C_8)алкоксиметила и бензилоксиметила; R^7 и R^8 независимо выбирают из водорода, (C_1-C_3)алкила и фенила;

RU 2135179 C1

RU 2135179 C1

R^9 выбирают из метила, оксиметила, групп , $R^{16}OCO_2CH_2$-, $(C_1$-$C_4)$алкила-CO_2CH_2-, $CONR^{17}R^{18}$, $R^{17}R^{18}NCO_2$-, $R^{19}OCO_2$, $C_6H_5CH_2CO_2CH_2$-, $C_6H_5CO_2CH_2$-, $(C_1$-$C_4)$алкила-CH(OH)-, $C_6H_5CH(OH)$-, $C_6H_5CH_2CH(OH)$-, CH_2-галоид, $R^{20}SO_2OCH_2$, $-CO_2R^{16}$ и $R^{21}CO_2$-;

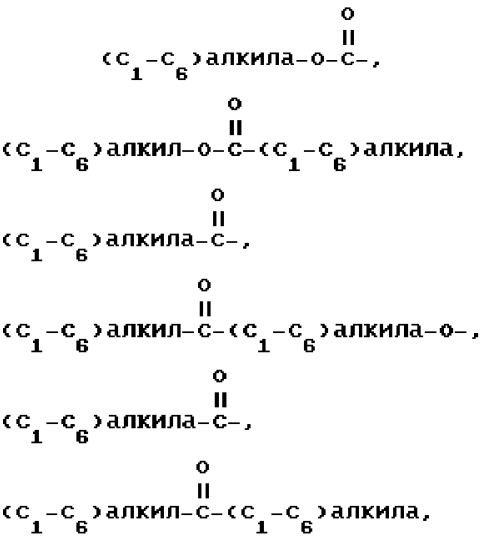
R^{10}, R^{11} независимо выбирают из водорода, $(C_1$-$C_3)$алкила и фенила;

R^{12} - водород, бензил или группа формулы (L),

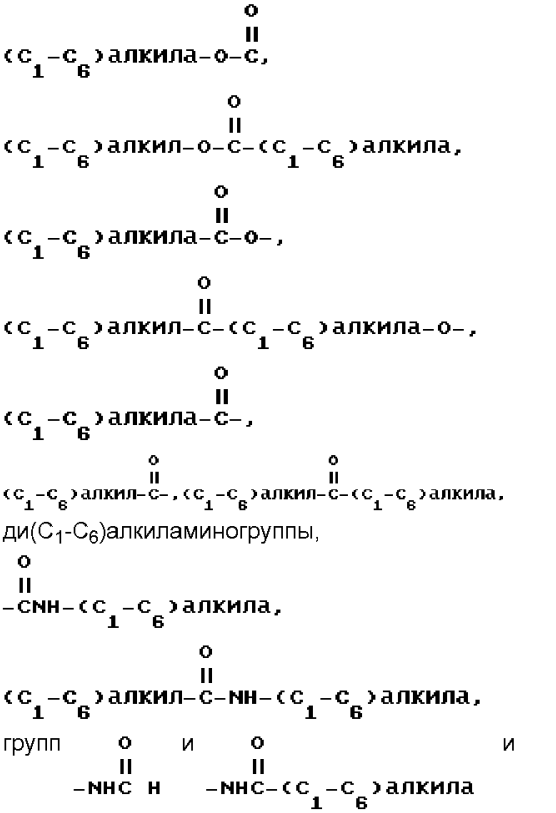
где m - целое число от 0 до 12, любая из углерод-углеродных одинарных связей группы $(CH_2)_m$, где оба углеродных атома такой связи соединены между собой и с другим углеродным атомом в цепи $(CH_2)_m$, может быть замещена углерод-углеродной двойной связью или тройной связью, а любой из углеродных атомов группы $(CH_2)_m$ может быть замещен R^{23};

значения каждого из R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21} и R^{24} независимо выбирают из водорода, $(C_1$-$C_3)$алкила и фенила;

R^{22} и R^{23} независимо выбирают из водорода, гидроксильной группы, галогена, аминогруппы, карбоксильной группы, $(C_1$-$C_6)$карбоксиалкила, $(C_1$-$C_6)$алкиламиногруппы, ди$(C_1$-$C_6)$алкиламиногруппы, $(C_1$-$C_6)$алкоксигруппы,



прямого или разветвленного $(C_1$-$C_6)$алкила, $(C_3$-$C_7)$циклоалкила, где один из углеродных атомов может быть замещен атомом азота, кислорода или серы; арила, выбираемого из фенила и нафтила; гетероарила, выбираемого из инданила, тиенила, фурила, пиридила, тиазолила, изотиазолила, оксазолила, изоксазолила, триазолила, тетразолила и хинолила; $(C_2$-$C_6)$фенилалкила, бензгидрила и бензила, где каждая из вышеуказанных арильных и гетероарильных групп и фенильных остатков упомянутых бензила, $(C_2$-$C_6)$фенилалкила и бензгидрила может быть замещена одним или двумя заместителями, независимо выбираемыми из галогена, нитрогруппы, $(C_1$-$C_6)$алкила, возможно замещенного 1-3 атомами фтора, $(C_1$-$C_6)$алкоксигруппы, возможно замещенной 1-3 атомами фтора, трифторметила, аминогруппы, $(C_1$-$C_6)$алкиламиногруппы,



ди$(C_1$-$C_6)$алкиламиногруппы,

групп и

где один из фенильных остатков упомянутого бензгидрила может быть замещен нафтилом, тиенилом, фурилом или пиридилом; или же R^9 совместно с углеродным атомом, с которым он связан, азотным атомом пирролидинового кольца, углеродным атомом, с которым связан R^7, и углеродным атомом, с которым связаны R^5 и R^6, образует пирролидиновое кольцо; при условии, что когда R^9 совместно с углеродным атомом, с которым он связан, азотным атомом пирролидинового кольца, углеродным атомом, с которым связан R^7, и углеродным атомом, с которым связаны R^5 и R^6, образует второе пирролидиновое кольцо (формируя, таким образом, бициклическую структуру, включающую в себя связанный головным мостиком азотный атом), тогда R^{12} либо отсутствует, либо присутствует, а азотный атом этого второго пирролидинового кольца заряжен положительно; или фармацевтически приемлемой соли такого соединения, эффективного для лечения или профилактики упомянутого заболевания.

Соединения формулы XI, которые содержат по два пирролидиновых кольца, в зависимости от наличия или отсутствия R^{12} могут отвечать одной из структурных формул XI', XI".

Предпочтительные варианты воплощения настоящего изобретения охватывают способы лечения или профилактики рвоты у млекопитающих, включая человека, при осуществлении которых предусмотрено введение в организм указанных млекопитающих соответствующего количества соединения, которое определено в нижеприведенных пп. с (55) по (59),

RU 2135179 C1

RU 2135179 C1

эффективного для лечения или профилактики такого заболевания.

(55) Соединение формулы XI, где R' - бензгидрил.

(56) Соединение формулы XI, где R' - дифенилметил, R^3 - арил, выбираемый из фенила или инданила, где каждая из арильных групп может быть замещена одним, двумя или тремя заместителями, каждым из R^5, R^6, R^7, R^8, R^{10} и R^{11} обозначен водород, значения R^9 выбирают из оксиметила, метоксиметила, групп $-CO_2R^{16}$, $-CONR^{17}R^{18}$, $R^{14}R^{15}N-CO_2CH_2-$, $R^{16}CO_2CH_2-$, (C_1-C_4)алкила-CO_2CH_2-, $C_6H_5CH_2CO_2CH_2-$, $-CH_2-$галоида и $R^{20}SO_2OCH_2-$, а R^{12} - водород или бензил.

(57) Соединение формулы XI, где R^1 - фенил, R^3 - арил, выбираемый из фенила или инданила, где каждая из арильных групп может быть замещена одним, двумя или тремя заместителями, каждым из R^5, R^6, R^7, R^8, R^{10} и R^{11} обозначен водород, значения R^9 выбирают из оксиметила, метоксиметила, групп $-CO_2R^{18}$, $-CONR^{17}R^{18}$, $R^{14}R^{15}N-CO_2CH_2CH_2-$, $R^{16}OCO_2CH_2-$, (C_1-C_4)алкила-CO_2CH_2-, $-CH_2-$галоида и $R^{20}SO_2OCH_2-$, а R^{12} - водород или бензил.

(58) Соединение формулы XI, где R^1 - дифенилметил, R^3 - арил, выбираемый из фенила или инданила, где каждая из арильных групп может быть замещена одним, двумя или тремя заместителями, каждым из R^5, R^6, R^7, R^8, R^{10}, R^{11} и R^{13} обозначен водород, где R^9 совместно с углеродным атомом, с которым он связан, азотным атомом пирролидинового кольца, углеродным атомом, с которым связан R^7, и углеродным атомом, с которым связаны R^5 и R^6, образует второе пирролидиновое кольцо (формируя, таким образом, бициклическую структуру, включающую в себя связанный головным мостиком азотный атом).

(59) Соединение формулы XI, выбирают из группы, состоящей из:

(2S, 3S,4R)-2-дифенилметил-3-[(2-метокси-4,5-диметилфенил)-метиламино] -4-(2-оксиэтил)-пирролидин;

(2SR, 3SR, 4RS)-2-дифенилметил-3-[(2-метокси-4,5-диметилфенил) -метиламино]-4-(2-оксиэтил)-пирролидин;

(2SR, 3SR, 4RS)-2-дифенилметил-3-[(2-метокси-5-(метилэтил)- фенилметиламино]-4-(карбометоксиметил)-пирролидин;

(2SR, 3SR, 4RS)-2-дифенилметил-3-[(2-метокси-5-(метилэтил)- фенилметиламино)]-4-(карбоксиметил)-пирролидин;

(2SR, 3SR, 4RS)-2-дифенилметил-3-[(2-метокси-5-(метилэтил)- фенилметиламино)]-4-(2-диметиламинокарбамоилэтил)-пирролидин;

(2SR, 3SR,4RS)-2-дифенилметил-3-[(2-трифторметоксифенил)- метиламино]-4-(2-оксиэтил)-пирролидин;

(2S, 3S, 4R)-2-дифенилметил-3-[(2-метокси-5-(1,1-диметилэтил)-фенилметиламино)]-4-(2-оксиэтил)-пирролидин;

(2SR, 3SR, 4RS)-2-дифенилметил-3-[(2-метокси-5-(1,1-диметилэтил)-фенилметиламино)]-4-(2-метоксиэтил)-пирролидин;

(2S,3S,4R)-2-дифенилметил-3-[(2-метокси-5-(метилэтил)- фенилметиламино)] -4-(2-оксиэтил)-пирролидин;

(2SR,3SR,4RS)-2-дифенилметил-3-[(2-метокси-5-(метилэтил)- фенилметиламино]-4-(2-метоксиэтил)-пирролидин;

(2SR, 3SR, 4RS)-2-дифенилметил-3-[(2-метил-5-(1,1-диметилэтил)-фенил)метиламино]-4-(2-оксиэтил)-пирролидин;

(1SR, 2SR, 3SR, 4RS)-1-аза-2-дифенилметил-3-[(2-метокси-4,5-диметилфенил)-метиламино]-бицикло(2,2,1)гептан;

(1SR, 2SR,3SR,4RS)-1-аза-2-дифенилметил-3-[(2-метоксифенил)- метиламино] -бицикло(2,2,1)гептан;

(1SR,2SR,3SR,4RS)-1-аза-2-дифенилметил-3-[(2-метокси-5-(1,1-диметилэтил)-фенил)-метиламино]-бицикло(2,2,1)гептан;

(1SR,2SR,3SR,4RS)-1-аза-2-дифенилметил-3-[(2-метокси-5-трифторметоксифенил)-метиламино]-бицикло(2,2, 1)гептан;

(1SR, 2SR,3SR,4RS)-1-аза-2-дифенилметил-3-[(2-метокси-5-(1-метилэтил)-фенил)-метиламино]-бицикло(2,2,1)гептан;

(1SR,2SR,3SR,4RS)-1-аза-2-дифенилметил-3-[(2-метокси-5-пропилфенил)-метиламино]-бицикло(2,2,1)гептан;

(1SR, 2SR, 3SR, 4RS)-1-аза-2-дифенилметил-3-[(2-метокси-5-1-метилпропил)-фенил)-метиламино]-бицикло(2,2,1)гептан;

(1SR, 2SR, 3SR, 4RS)-1-аза-2-фенил-3-[(2-метоксифенил)-метиламино]-бицикло(2,2,1)гептан;

(1SR, 2SR,3SR,4SR)-1-аза-2-фенил-3-[(2-метокси-5-трифторметоксифенил)-метиламино]-бицикло(2,2,1)гептан;

(2SR,3SR,4SR)-N-1-аза-фенилметил-2-дифенилметил-3-[(2-метоксифенил)-метиламино]-4-(2-оксиэтил)пирролидин;

(2SR,3SR,4SR)-2-дифенилметил-3-[(2-метоксифенил)-метиламино]-4-(2-оксиэтил)пирролидин;

(2SR, 3SR, 4SR)-2-дифенилметил-3-[(2-метокси-5-(1,1-диметилэтил)-фенил)-метиламино]-4-(2-оксиэтил)пирролидин;

(2SR, 3SR, 4RS)-2-дифенилметил-3-[(2-метокси-5-трифторметоксифенил)-метиламино]-4-(2-оксиэтил)пирролидин;

(2SR, 3SR, 4SR)-2-дифенилметил-3-[(2-метокси-5-(1-метилэтил)-фенил)-метиламино]-4-(2-оксиэтил)пирролидин;

RU 2135179 C1

RU 2135179 C1

(2SR, 3SR, 4SR)-2-дифенилметил-3-[(2-метокси-5-пропил фенил)- метиламино] -4-(2-оксиэтил)-пирролидин;

(2SR, 3SR, 4SR)-2-дифенилметил-3-[(2-метокси-5-(1-метил-1-пропил)-фенил)-метиламино]-4-(2-оксиэтил) пирролидин;

(2SR, 3SR, 4SR)-2-дифенилметил-3-[(2-трифторметокси-5-(1,1-диметилэтил)-фенил)-метиламино]-4-(2-оксиэтил)пирролидин;

(2SR, 3SR,4SR)-2-дифенилметил-3-[(2-метокси-5-хлорфенил) - метиламино]-4-(2-оксиэтил)пирролидин;

(2SR, 3SR, 4SR)-2-фенил-3-[(2-метоксифенил)-метиламино] -4-(2- оксиэтил)пирролидин;

(2SR, 3SR, 4SR)-2-фенил-3-[(2-метокси-5-(1,1-диметилэтил)-фенил)-метиламино]-4-(2-оксиэтил)пирролидин и

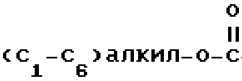
(2SR, 3SR,4RS)-2-фенил-3-[(2-метокси-5-трифторметоксифенил)- метиламино] -4-(2-оксиэтил)пирролидин.

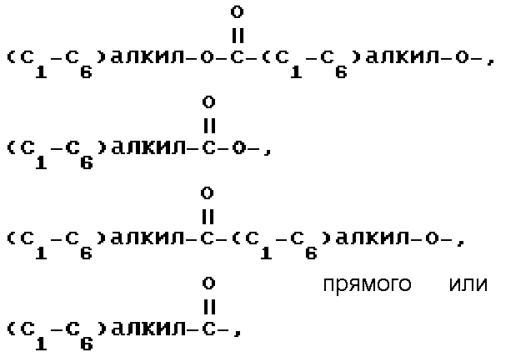
Кроме того, рамками настоящего изобретения охватывается также способ лечения или профилактики рвоты у млекопитающих, включая человека, при осуществлении которого предусмотрено введение в организм указанных млекопитающих соответствующего количества соединения формулы XII,

где R^1 - водород, (C_1-C_3)алкил, насыщенная (C_6-C_{10})карбоциклическая кольцевая система, включающая в себя два сконденсированных кольца, насыщенная (C_6-C_{10})карбоциклическая кольцевая система с кольцом с внутренним мостиком, включающая в себя два кольца, или бензил, где фенильный остаток упомянутого бензила может быть замещен одним или несколькими заместителями, независимо от других выбираемыми из атомов галогена, (C_1-C_6)алкила, возможно замещенного 1-3 атомами фтора;

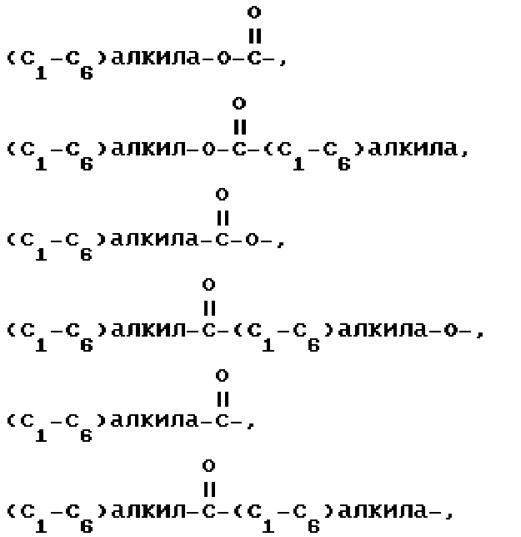
R^2 - водород, бензил или группа формулы (M)

где m - целое число от 0 до 12, любая из углерод-углеродных одинарных связей группы $(CH_2)_m$, где оба углеродных атома такой связи соединены между собой и другим углеродным атомом этой группы $(CH_2)_m$, может быть замещена углерод-углеродной двойной или тройной связью, а любой из углеродных атомов группы $(CH_2)_m$ может быть замещен R^9; значения каждого из R^8 и R^9 независимо выбирают из водородного атома, гидроксильной группы, атомов галогена, аминогруппы, (C_1-C_6)карбоксиалкила, (C_1-C_6)алкиламиногруппы, ди(C_1-C_6)алкиламиногруппы, (C_1-C_6)алкоксигруппы, групп

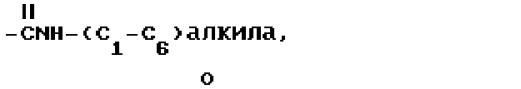


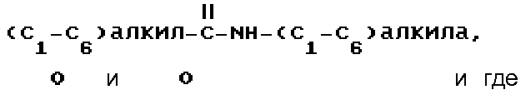


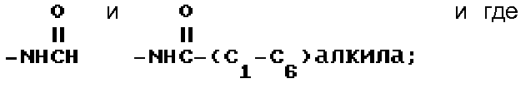
прямого или разветвленного (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_7)циклоалкила, где один из углеродных атомов может быть замещен атомом азота, кислорода или серы; арила, выбираемого из фенила и нафтила; гетероарила, выбираемого из инданила, тиенила, фурила, пиридила, тиазолила, изотиазолила, оксазолила, изоксазолила, триазолила, тетразолила и хинолила; (C_2-C_6)фенилалкила, бензгидрила и бензила, где каждый из упомянутых арильных и гетероарильных радикалов и фенильных остатков указанного бензила, (C_2-C_6)фенилалкила и бензгидрила может быть замещен одним или двумя заместителями, независимо друг от друга выбираемыми из атомов галогена, нитрогруппы, (C_1-C_6)алкила, возможно замещенного 1-3 атомами фтора, (C_1-C_6)алкоксигруппы, возможно замещенной 1-3 атомами фтора, трифторметила, аминогруппы, (C_1-C_6)алкиламиногруппы,



ди(C_1-C_6)алкиламиногруппы,







и

где один из фенильных остатков упомянутого бензгидрила может быть замещен нафтилом, тиенилом или пиридилом;

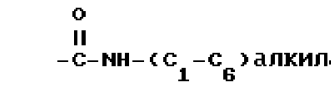
или же R^1 и R^2 совместно с азотным атомом, с которым они связаны, образуют насыщенное или ненасыщенное моноциклическое кольцо, содержащее от 3 до

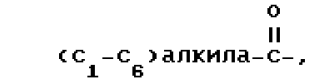
RU 2135179 C1

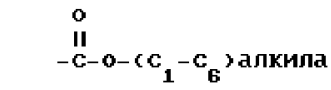
RU 2135179 C1

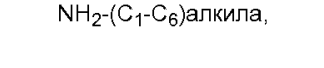
8 углеродных атомов, сконденсированное бициклическое кольцо, содержащее от 6 до 10 углеродных атомов, или насыщенную, связанную мостиком, кольцевую систему, содержащую от 6 до 10 углеродных атомов;

R^4 выбирают из фенила или нафтила; гетероарила, выбираемого из инданила, тиенила, фурила, пиридила, тиазолила, изотиазолила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, тетразолила и хинолила; и циклоалкила, содержащего от 3 до 7 углеродных атомов, где один из упомянутых углеродных атомов может быть замещен атомом азота, кислорода или серы; где каждая из упомянутых арильных и гетероарильных групп может быть замещена одним или несколькими заместителями, а указанный (C_3-C_7)циклоалкил может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, причем каждый из указанных заместителей независимо от других выбирают из атомов галогена, нитрогруппы, (C_1-C_6)алкила, возможно замещенного 1-3 атомами фтора, (C_1-C_6)алкоксигруппы, возможно замещенной 1-3 атомами фтора, фенила, аминогруппы, (C_1-C_6)алкиламиногруппы,

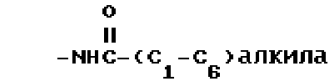




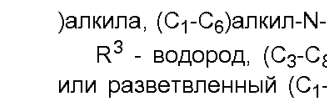




NH_2-(C_1-C_6)алкила,



NH-SO_2-(C_1-C_6

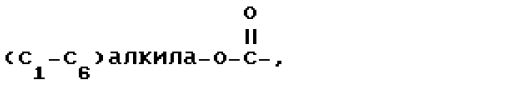


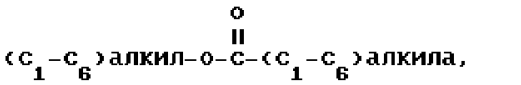
)алкила, (C_1-C_6)алкил-N-SO_2-(C_1-C_6)алкила;

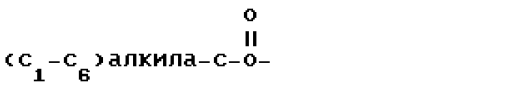
R^3 - водород, (C_3-C_8)циклоалкил, прямой или разветвленный (C_1-C_6)алкил или фенил, возможно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбираемыми из атомов галогена, (C_1-C_6)алкила, возможно замещенного 1-3 атомами фтора, и (C_1-C_6)алкоксигруппы, возможно замещенной 1-3 атомами фтора;

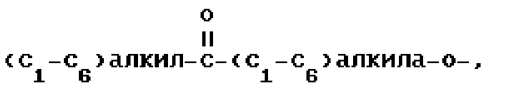
R^5 - водород, (C_1-C_6)алкил или фенил, возможно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбираемыми из галогена, (C_1-C_6)алкила, возможно замещенного 1-3 атомами фтора, (C_1-C_6)алкоксигруппы, возможно замещенной 1-3 атомами фтора;

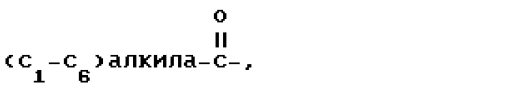
R^6 выбирают из водорода, прямого или разветвленного (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_7)циклоалкила, где один из углеродных атомов может быть замещен атомом азота, кислорода или серы; арила, выбираемого из фенила, дифенила, инданила и нафтила; гетероарила, выбираемого из тиснила, фурила, пиридила, тиазолила, изотиазолила, оксазолила, изоксазолила, триазолила, тетразолила и хинолила; (C_2-C_6)фенилалкила, бензгидрила и бензила, где каждый из упомянутых арильных и гетероарильных радикалов и фенильных остатков указанного бензила, (C_2-C_6)фенилалкила и бензгидрила может быть замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбираемыми из галогена, нитрогруппы, (C_1-C_6)алкила, возможно замещенного 1-3 атомами фтора, (C_1-C_6)алкоксигруппы, трифторметила, амногруппы, тригалоидалкоксигруппы (например, трифторметоксигруппы), (C_1-C_6)алкиламиногруппы,



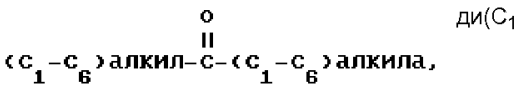




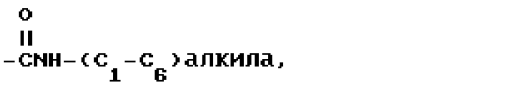


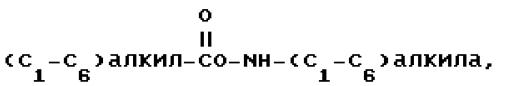


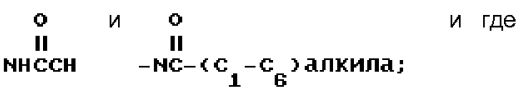
ди(C_1



-C_6)алкиламиногруппы,







и

и где

один из фенильных остатков упомянутого бензгидрила может быть замещен нафтилом, тиенилом, фурилом или пиридилом;

а R^{12} - водород, (C_1-C_3)алкил или фенил; или фармацевтически приемлемой соли такого соединения, эффективного для лечения или профилактики вышеупомянутого заболевания.

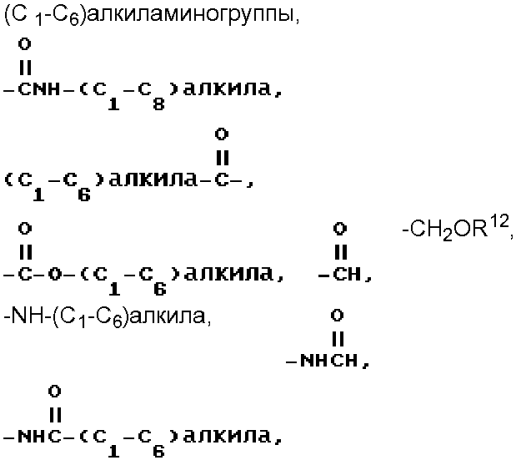
Предпочтительные варианты воплощения настоящего изобретения охватывают способы лечения или профилактики рвоты у млекопитающих, включая человека, при осуществлении которых предусмотрено введение в организм указанных млекопитающих соответствующего количества соединения, которое определено в нижеприведенных пп. с (60) по (62), эффективного для лечения или профилактики такого заболевания.

(60) Соединение формулы XII, где R^2 - водород или R^2 и R^1 совместно с азотным атомом, с которым они связаны, образуют моноциклическое кольцо, содержащее от 5 до 7 углеродных атомов; R^3 - водород, метил или фенил; R^5 - водород; R^4 - фенил или инданил, где указанный фенил или инданил может быть замещен 1-3 заместителями, независимо друг от друга выбираемыми из атомов галогена, нитрогруппы, (C_1-C_6)алкила, возможно замещенного 1-3 атомами фтора, (C_1-C_6)алкоксигруппы, тригалоидалкоксигруппы (например, трифторметоксигруппы),

RU 2135179 C1

RU 2135179 C1

(C_1-C_6)алкиламиногруппы,



-$NHSO_2$-(C_1-C_6)алкила и

(C_1-C_6)алкил-N-SO_2-(C_1-C_6)алкила; а R^6 - фенил. (61) Соединение формулы XII, где R^1 - алкил, R^6 - незамещенный фенил, R^4 - монозамещенная или дизамещенная арильная группа, которая замещена в положении С-2 алкоксигруппой или замещена в положении С-5 алкильной, алкокси- или тригалоидалкоксигруппой, или замещена таким образом в обоих положениях С-2 и С-5 (то есть алкоксигруппой в положении С-2 и алкильной, алкокси- или тригалоидалкоксигруппой в положении С-5), а каждым из R^2, R^3 и R^5 обозначен водород.

(62) Соединение формулы XII, которое выбирают из класса, включающего в себя:

1-N-циклогексил-1-фенил-2-N'-[(2-метокси фенил)-метил]- 1,2-этандиамин;

1-N-циклогексил-1-фенил-2-N'-[(2-метокси-5- трифторметоксифенил)-метил] -1,2-этандиамин;

1-N-пирролидил-1-фенил-2-N'-[(2-метокси фенил)-метил]- 1,2-этандиамин;

1-N-метил-1-фенил-2-N'-[(2-метоксифенил) -метил]-1,2- этандиамин;

1-N-циклопентил-1-фенил-2-N'-[(2-метокси фенил)-метил]- 1,2-этандиамин;

1-N-пропил-1-фенил-2-N'-[(2-метоксифени л)-метил]-1,2- этандиамин;

1-N-фенилметил-1-фенил-2-N'-[(2-метокси фенил)-метил]- 1,2-этандиамин;

1-N-циклооктил-1-фенил-2-N'-[(2-метоксиф енил)-метил]-1,2- этандиамин;

1-N-циклобутил-1-фенил-2-N'-[(2-метоксиф енил)-метил]-1,2- этандиамин;

1-N-(2-адамантил)-1-фенил-2-N'-[(2-метокс ифенил)- метил]-1,2-этандиамин;

1-N-(1,1-диметилэтил)-1-фенил-2-N'-[(2-ме токсифенил)- метил] -1,2-этандиамин;

1-N-циклопропил-1-фенил-2-N'-[(2-метокси фенил)- метил]-1,2-этандиамин;

1-N-изопропил-1-фенил-2-N'-[(2-метоксифе нил)-метил]-1,2- этандиамин;

1-N-(1-фенилэтил)-1-фенил-2-N'-[(2-метокс ифенил)-метил]-1,2- этандиамин;

1-N-(2-норборнил)-1-фенил-2-N'-[(2-метокс ифенил)-метил]-1,2- этандиамин;

1-N-циклогексил-1-фенил-2-N'-[(2-метокси-5-трет. бутил- фенил)-метил]-1,2-этандиамин;

1-N-циклогексил-1-фенил-2-N'-[(2-метокси-5-изопропилфенил) - метил] -1,2-этандиамин;

1-N-циклогексил-1-фенил-2-N'-[(2-метокси-5,5- диметилфенил)-метил] -1,2-этандиамин;

1-N-циклогексил-1-N-(6-оксигексил)-1-фени л-2-N'-[(2-метоксифенил)-метил]-1,2-этандиамин.

Рамками настоящего изобретения охватывается также способ лечения или профилактики рвоты у млекопитающих, включая человека, при осуществлении которого предусмотрено введение в организм указанных млекопитающих соответствующего количества соединения формулы XIII,

где R^1 - циклоалкил, содержащий от 5 до 7 углеродных атомов, пирролил, тиенил, пиридил, фенил или замещенный фенил, где указанный замещенный фенил замещен 1-3 заместителями, независимо выбираемыми из атомов фтора, хлора, брома, трифторметила, алкила, содержащего от 1 до 3 углеродных атомов, алкоксигруппы, содержащей от 1 до 3 углеродных атомов, карбоксильной группы, алкоксикарбонила, содержащего о 1 до 3 углеродных атомов в алкоксирадикале, и бензилоксикарбонила;

R^2 - фурил, тиенил, пиридил, индолил, дифенил, фенил или замещенный фенил, где указанный замещенный фенил замещен 1 или 2 заместителями, независимо друг от друга выбираемыми из атомов фтора, хлора и брома, трифторметила, алкила, содержащего от 1 до 3 углеродных атомов, алкосирадикала, содержащего от 1 до 3 углеродных атомов, карбоксигруппы, алкоксикарбонила, содержащего от 1 до 3 углеродных атомов в алкоксирадикале, и бензилоксикарбонила;

а R^3 - тиенил, фенил, фторфенил, хлорфенил или бромфенил, или фармацевтически приемлемой соли такого соединения, эффективного для лечения или профилактики упомянутого заболевания.

Предпочтительные варианты воплощения настоящего изобретения охватывают способы лечения или профилактики рвоты у млекопитающих, включая человека, при осуществлении которых предусмотрено введение в организм указанных млекопитающих соответствующего количества соединения, определенного в нижеприведенных пп. с (63) по (65), эффективного для лечения или профилактики такого заболевания.

(63) Соединение формулы XIII, где R^1 - фенил или замещенный фенил.

(64) Соединение формулы XIII, где R^1 - метоксифенил.

(65) Соединение формулы XII, где указанное соединение представляет собой (±)-цис-9-дифенилметил-N-[2-(метоксифенил) -метил]-10-азатрицикло(4,4,1,0 ^{5,7})ундекан-8-амин.

Рамками настоящего изобретения охватывается, кроме того, способ лечения или профилактики рвоты у млекопитающих, включая человека, при осуществлении которого предусмотрено введение в организм указанных млекопитающих соответствующего количества соединения формулы XIV,

где m - целое положительное число от 0 до 8, а любая из углерод-углеродных одинарных связей группы (CH_2)$_m$, где оба углеродных атома такой связи соединены между собой и с другим углеродным атомом в цепи (CH_2)$_m$, может быть замещена углерод-углеродной двойной связью или углерод-углеродной тройной связью, а любой из углеродных атомов упомянутой группы (CH_2)$_m$ может быть замещен радикалом R^8;

W - целое число от 0 до 2;

RU 2135179 C1

RU 2135179 C1

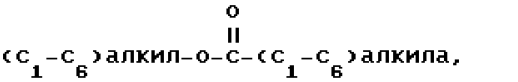
Y - целое число от 1 до 4;

z - целое число от 1 до 4, и где любой из углеродных атомов приведенной группы $(CH_2)_z$ может быть замещен радикалом R^4;

R^1 - водород или $(C_1\text{-}C_8)$алкил, возможно замещенный гидроксильной группой, алкоксигруппой или атомом фтора;

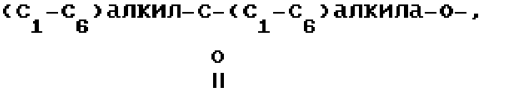
R^2 - группа, выбираемая из водородного атома, прямого или разветвленного $(C_1\text{-}C_6)$алкила, $(C_3\text{-}C_7)$циклоалкила, где один из углеродных атомов может быть замещен атомом азота, кислорода или серы; арила, выбираемого из фенила, инданила и нафтила; гетероарила, выбираемого из тиенила, фурила, пиридила, тиазолила, изотиазолила, оксазолила, изоксазолила, триазолила, тетразолила и хинолила; $(C_2\text{-}C_6)$фенилалкила, бензгидрила и бензила, где один из фенильных остатков упомянутого бензгидрила может быть замещен нафтилом, тиенилом, фурилом или придилом и где каждый из указанных арильных и гетероарильных радикалов и фенильных остатков упомянутого бензила, $(C_2\text{-}C_6)$фенилалкила и бензгидрила может быть замещен одним или несколькими заместителями, независимо друг от друга выбираемыми из галогена, нитрогруппы, $(C_1\text{-}C_6)$алкила, $(C_1\text{-}C_6)$алкоксирадикала, трифторметила, аминогруппы, $(C_1\text{-}C_6)$алкиламиногруппы,

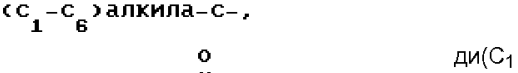












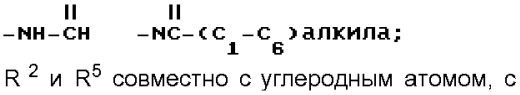
ди(C_1-C_6)алкиламиногруппы,





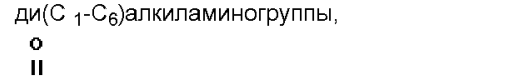


или же

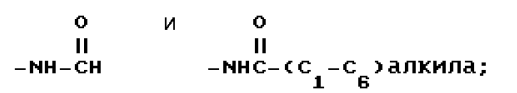


R^2 и R^5 совместно с углеродным атомом, с которым они связаны, образуют насыщенное карбоциклическое кольцо, содержащее от 3 до 7 углеродных атомов, где один из указанных углеродных атомов может быть замещен атомом кислорода, азота или серы;

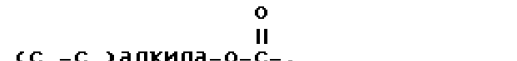
R^3 - арил, выбираемый из фенила, инданила и нафтила; гетероарил, выбираемый из фенила, инданила и нафтила; гетероарил, выбираемый из тиенила, фурила, пиридила, тиазолила, изотиазолила, оксазолила, триазолила, тетразолила и хинолила; и циклоалкила, содержащего от 3 до 7 углеродных атомов, где один из указанных углеродных атомов может быть замещен атомом азота, кислорода или серы; где каждый из упомянутых арильных и гетероарильных радикалов может быть замещен одним или несколькими заместителями, а указанный $(C_3\text{-}C_7)$циклоалкил может быть замещен одним или двумя заместителями, причем каждый из указанных заместителей независимо от других выбирают из атомов галогена, нитрогруппы, $(C_1\text{-}C_6)$алкила, возможно замещенного 1-3 атомами фтора, $(C_1\text{-}C_6)$алкоксигруппы, возможно замещенной 1-3 атомами фтора, трифторметила, фенила, аминогруппы, $(C_1\text{-}C_6)$алкиаминогруппы, ди(C_1-C_6)алкиламиногруппы,





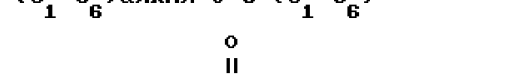


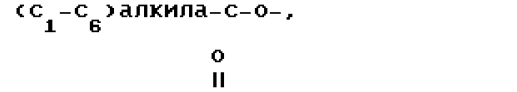
значения R^4 независимо от других выбирают из водорода, гидроксила, атомов галогена, аминогруппы, оксогруппы (=O), нитрила, $(C_1\text{-}C_6)$алкиламиногруппы, ди(C_1-C_6)алкиламиногруппы, $(C_1\text{-}C_6)$алкоксигруппы,

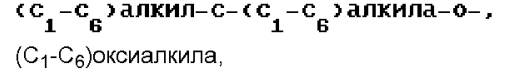




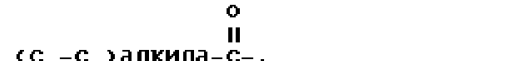
алкила,







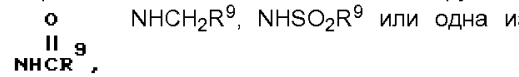
(C_1-C_6)оксиалкила, $(C_1\text{-}C_6)$алкокси(C_1-C_6)алкила,





и

групп, которые перечислены выше при определении значения R^2; R^6 - группа $NHCH_2R^9$, $NHSO_2R^9$ или одна из



групп, которые перечислены выше при определении значений любого из R^2 и R^4;

R^8 - оксиминогруппа (=NOH) или одна из групп, которые перечислены выше при определении значений любого из R^2 и R^4;

R^9 - $(C_1\text{-}C_6)$алкил, водород, фенил или $(C_1\text{-}C_6)$фенилалкил; при условии, что (a) когда m - 0, R^8 отсутствует, а R^6 - водород, (b) ни R^4 и R^6, ни R^8 не могут совместно с

RU 2135179 C1

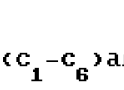
RU 2135179 C1

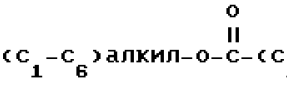
углеродным атомом, с которым они связаны, образовывать вместе с R^5 кольцо, (c) сумма y и z должна быть менее 7;

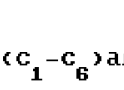
или его фармацевтически приемлемой соли, эффективной для лечения или профилактики такого заболевания.

Предпочтительные варианты воплощения настоящего изобретения охватывают способы лечения или профилактики рвоты у млекопитающих, включая человека, при осуществлении которых предусмотрено введение в организм указанных млекопитающих соответствующего количества соединения, которое определено в нижеприведенных пп. с (66) по (68), эффективного для лечения или профилактики такого заболевания.

(66) Соединение формулы XIV, где R^2 выбирается из водородного атома, фенила, нафтила и бензгидрила; где каждый из указанных фенила, нафтила и бензгидрила может быть замещен одним или несколькими заместителями, независимо от других выбираемыми из атомов галогена, нитрогруппы, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкоксигруппы, трифторметила, аминогруппы, (C_1-C_6)алкиламиногруппы,

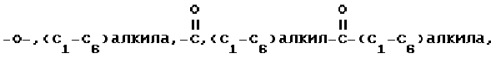




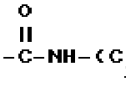


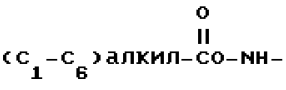


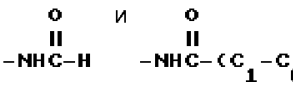
-O-, (C_1-C_6)алкила,



ди(C_1-C_6)алкиламиногруппы,

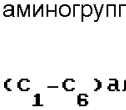


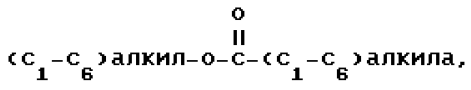


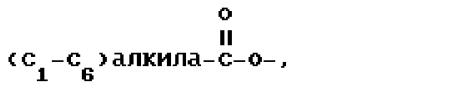


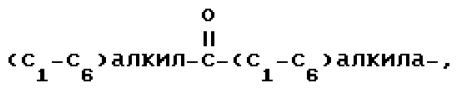
и где один из фенильных остатков упомянутого бензгидрила может быть замещен нафтилом, тиенилом, фурилом или пиридилом.

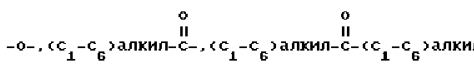
(67) Соединение формулы XIV, где R^2 - выбираемая из водорода, фенила, нафтила и бензгидрила; где каждый из упомянутых фенила, нафтила и бензгидрила может быть замещен одним или несколькими заместителями, независимо друг от друга выбираемыми из атомов галогена, нитрогруппы, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкоксигруппы, трифторметила, аминогруппы, (C_1-C_6)алкиламиногруппы,



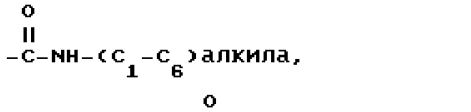


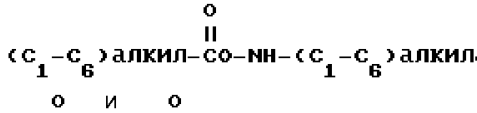


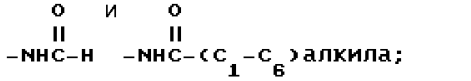




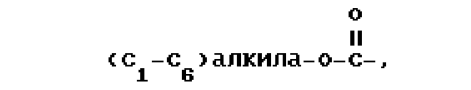
ди(C_1-C_6)алкиламиногруппы,

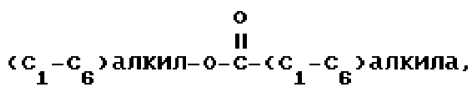


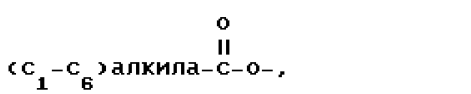


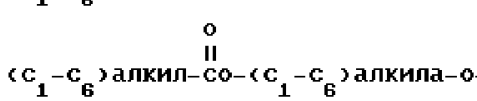


и где один из фенильных остатков упомянутого бензгидрила может быть замещен нафтилом, тиенилом, фурилом или пиридилом; а значения R^4 независимо выбирают из водорода, гидроксила, галогена, амино-, оксогруппы (=O), нитрила, (C_1-C_6)алкиламина, ди(C_1-C_6)алкиламиногруппы, (C_1-C_6)алкоксигруппы,

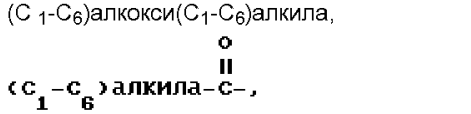


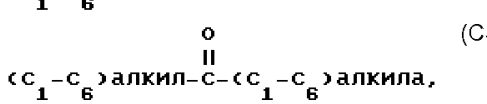






(C_1-C_6)оксиалкила, (C_1-C_6)алкокси(C_1-C_6)алкила,





(C_1-C_6)алкила и фенила.

(68) Соединение формулы XIV, где указанное соединение представляет собой (3RS,4RS)-3-фенил-4-(2-метоксибензил)-амино- 2-азабицикло(3,3,1)нонан.

Кроме того, рамками настоящего изобретения охватывается способ лечения или профилактики рвоты у млекопитающих, включая человека, при осуществлении которого предусмотрено введение в организм указанных млекопитающих соединения формулы XV,

где X^1 - (C_1-C_5)алкоксигруппа или галоидзамещенная (C_1-C_5)алкоксигруппа;

X^2 - водород или галоген, (C_1-C_5)алкил,

RU 2135179 C1

RU 2135179 C1

(C_2-C_5)алкенил, (C_2-C_5)алкинил,
(C_1-C_5)алкоксигруппа,
(C_1-C_5)алкилтиогруппа,
(C_1-C_5)алкилсульфинил,
(C_1-C_5)алкилсульфонил, галоидзамещенный (C_1-C_5)алкил, галоидзамещенная (C_1-C_5)алкоксигруппа,
(C_1-C_5)алкиламиногруппа, диалкиламиногруппа, содержащая по 1-5 углеродных атомов в каждом алкильном остатке, (C_1-C_5) алкилсульфониламиногруппа (которая может быть замещена атомом галогена), N-алкил(C_1-C_5)-N-алкил(C_1-C_5)сульфониламиногруппа (которая может быть замещена в алкилсульфонильном остатке атомом галогена), (C_1-C_5)алканоиламиногруппа (которая может быть замещена атомом галогена) или N-алкил(C_1-C_5)-N-(C_1-C_5)алканоиламиногруппа (которая может быть замещена в алканоильном остатке атомом галогена);

Ar^1 и Ar^2 независимо обозначен тиенил, фенил, фторфенил, хлорфенил или бромфенил;

A - группа $Y-(CH_2)_m-CH(R^2)-(CH_2)_n-NR^1-$;

R^1 - водород (C_1-C_5)алкил, бензил или группа $-(CH_2)_p-Y-$;

R^2 - водород (C_1-C_5)алкил (который может быть замещен заместителем, выбираемым из класса, который охватывает гидроксил, аминогруппу, метиламиногруппу и меркаптановую группу), бензил, 4-оксибензил, 3-индолилметил или группа - $(CH_2)_p$-Y-; Y - группа -CN, $-CH_2Z$ или -COZ; Z - гидроксил, амин, (C_1-C_5)алкоксигруппа, (C_1-C_5)алкиламиногруппа или диалкиалминогруппа, содержащая по 1-5 углеродных атомов в каждом алкильном остатке;

m, n и p независимо является 0, 1, 2 или 3;

R^1 и R^2 могут быть связаны таким образом, что образуется кольцо;

или фармацевтически приемлемой соли такого соединения, эффективного для лечения или профилактики упомянутого заболевания.

Предпочтительные варианты воплощения настоящего изобретения охватывают способы лечения или профилактики рвоты у млекопитающих, включая человека, при осуществлении которых предусмотрено введение в организм указанных млекопитающих соответствующего количества соединения, которое определено в нижеприведенном п. (69), эффективного для лечения или профилактики такого заболевания.

(69) Соединение формулы XV, где указанное соединение выбирают из группы, состоящей из:

(3R, 4S, 5S,6S)-N-карбамоилметил-5-(5-изопропил-2-метоксибензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло(2,2,2)октан-3- карбоксамид;

(3R, 4S,5S,6S)-N-карбкосиметил-5-(5-изопропил-2-метоксибензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло(2, 2,2) октан-3- карбоксамид;

(3R, 4S,5S,6S)-3-(2-карбамоилпирролидин-1-ил)-карбонил-5-(5-изопропил-2-метоксибензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло(2,2,2)октан-3-карбоксамид;

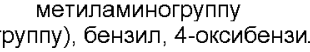
(3R*, 4S*, 5S*,6S*)-N-(1-карбамоилэтил)-5-(5-изопропил-2-метоксибензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло (2,2,2)октан-3-карбоксамид;

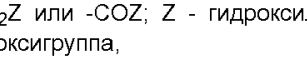
(3R,4S,5S,6S)-N-(1-карбамоил-3-метилбутил)-5-(5- изопропил -2-метоксибензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло(2,2,2)октан-3-карбоксамид и

(3R, 4S, 5S, 6S)-N-(2-карбамоилэтил)-5-(5-изопропил-2-метоксибензиламино)-6-дифенилметил-1-азабицикло(2,2,2)октан-3- карбоксамид.

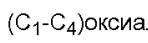
Рамками настоящего изобретения охватывается также способ лечения или профилактики рвоты у млекопитающих, включая человека, при осуществлении которого в организм указанных млекопитающих вводят соответствующее количество соединения формулы XVI,

где R^1 - фенил, возможно замещенный одним или несколькими заместителями, предпочтительнее 1-3 заместителями, независимо друг от друга выбираемыми из атомов водорода или галогена, нитрогруппы, (C_1-C_{10})алкила, возможно замещенного 1-3 атомами фтора, (C_1-C_{10})алкоксигруппы, возможно замещенной 1-3 атомами фтора, трифторметила, гидроксила, фенила, циано-, амино-, (C_1-C_6)алкиламино-, ди(C_1-C_6)алкиламиногруппы,

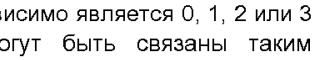




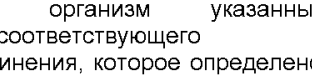
(C_1-C_4)оксиалкила,



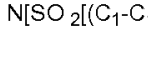
(C_1-C_4)алкокси(C_1-C_4)алкила,



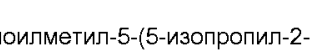
-$S(O)_v$- (C_1-C_{10})алкила, где v - 0, 1 или 2, -$S(O)_v$-арила, где v - 0, 1 или 2, -O-арила, $-SO_2NR^4R^5$, где каждый из R^4 и R^5 независимо друг от друга - (C_1-C_6) алкил или же R^4 и R^5 совместно с азотным атомом, с которым они связаны, образуют насыщенное кольцо, содержащее один азотный атом и от 3 до 6 углеродных атомов, группы



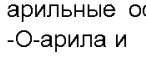
где один или оба алкильных остатка могут быть замещенными 1-3 атомами фтора, $N[SO_2[(C_1-C_{10})алкила]_2$ и



и где



арильные остатки упомянутых -$S(O)_v$-арила, -O-арила и



независимо друг от друга выбирают из фенила и бензила, каждый из которых может быть замещен 1-3 заместителями, выбираемыми независимо друг от друга из

RU 2135179 C1

RU 2135179 C1

(C_1-C_4)алкила, (C_1-C_4)алкоксигруппы и атомов галогена;

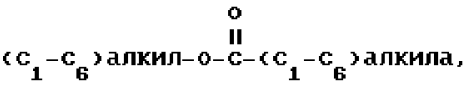
или же R^1 - фенил, замещенный группой, отвечающей формуле (F),

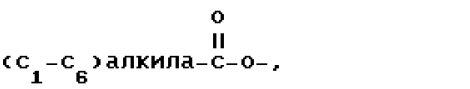
где a - 0, 1 или 2, а звездочка указывает на мета-положение относительно места присоединения радикала R^1;

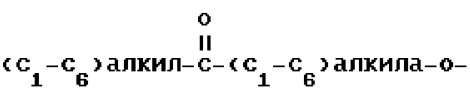
R^2 выбирают из прямого или разветвленного (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_7)циклоалкила, где один из углеродных атомов может быть замещен атомом азота, кислорода или серы; арила, выбираемого из дифенила, фенила, инданила и нафтила; гетероарила, выбираемого из тиенила, фурила, пиридила, тиазолила, изотиазолила, оксазолила, изоксазолила, триазолила, тетразолила и хинолила;

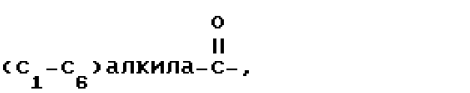
(C_2-C_6)фенилалкила, бензгидрила и бензила, где каждый из упомянутых арильных и гетероарильных и фенильных остатков упомянутого бензила, (C_2-C_6)фенилалкила и бензгидрила может быть замещен одним или несколькими заместителями, предпочтительнее 1-3 заместителями, выбираемыми из атомов галогена, нитрогруппы, (C_1-C_{10})алкила, возможно замещенного 1-3 атомами фтора, (C_1-C_{10})алкоксигруппы, возможно замещенной 1-3 атомами фтора, аминогруппы, (C_1-C_{10})оксиалкила, (C_1-C_6)алкокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкиламиногруппы,

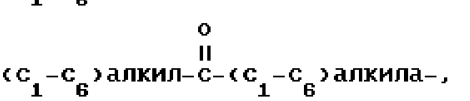


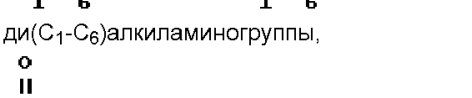




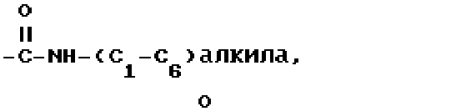


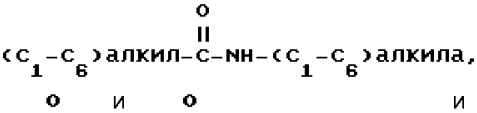


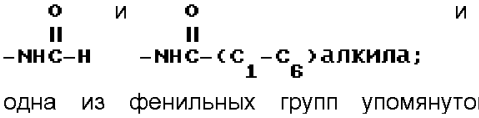




ди(C_1-C_6)алкиламиногруппы,







и

и где одна из фенильных групп упомянутого бензгидрила может быть замещена нафтилом, тиенилом, фурилом или пиридилом; m - целое число от 0 до 8, а любая углерод-углеродная одинарная связь группы $(CH_2)_m$, где оба углеродных атома такой связи соединены между собой и другим углеродным атомом в цепи $(CH_2)_m$, может быть замещена углерод-углеродной двойной связью или углерод-углеродной тройной связью, а любой из углеродных атомов упомянутой группы $(CH_2)_m$ может быть замещен R^4;

R^3 выбирают из групп  $NHCH_2$ R^8, SO_2R^8, AR^9, CO_2H и радикалов, которые перечислены выше при определении R^2, R^6 и R^7;

A - метилен, атом азота, кислорода или серы или карбонил;

R^8 - (C_1-C_6)алкил, водород, фенил или (C_1-C_6)фенилалкил;

R^4 выбирают из оксиминогруппы (=NOH) и групп, которые перечислены выше при определении значений R^2, R^6 и R_7;

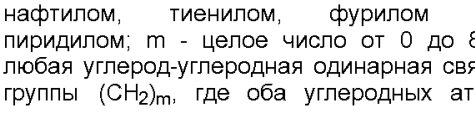
R^9 - моноциклический или дициклический гетероцикл, выбираемый из группы, состоящей из пиримидинила, бензоксазолила, 2,3-дигидро-3-оксобензизосульфоназол-2-ила, морфолин-1-ила, тиоморфолин-1-ила, бензофуранила, бензотиенила, индолила, изоиндолила, изохинолинила, фурила, пиридила, изотиазолила, оксазолила, триазолила, тетразолила, хинолила, тиазолила, тиенила и групп формул (K),

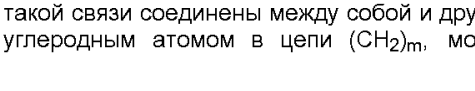
где значения B и D выбирают из углерода, кислорода и азота, причем значения по меньшей мере одного из B и D отличны от углеродного атома;

E - атом углерода или азота;

n - целое число от 1 до 5; любой из углеродных атомов приведенных групп $(CH_2)_m$ и $(CH_2)_{n+1}$; может быть замещен (C_1-C_6)алкилом или (C_2-C_6)пироалкилом; и либо любая пара углеродных атомов упомянутых групп $(CH_2)_n$ и $(CH_2)_{n+1}$ может быть связана мостиковой связью с одним или двумя углеродными атомами, либо одна любая пара смежных углеродных атомов упомянутых групп $(CH_2)_n$ и $(CH_2)_{n+1}$ может совместно с 1- 3 углеродными атомами, которые не являются членами карбонилсодержащего кольца, образовать сконденсированное карбоциклическое (C_3-C_5)кольцо;

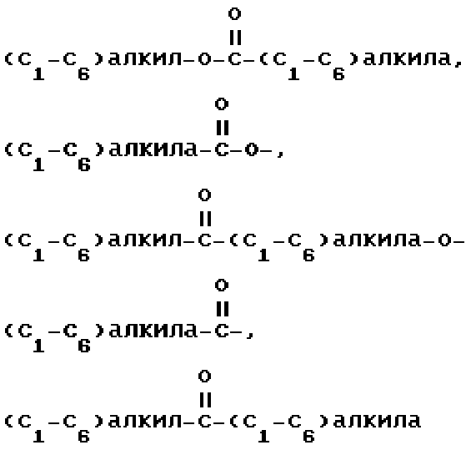
X - группа $(CH_2)_q$, где q - 2 или 3, где одна из углерод-углеродных одинарных связей в указанной группе $(CH_2)_q$ может быть замещена углерод-углеродной двойной связью, где любой углеродный атом указанной группы $(CH_2)_q$ может быть замещен R^6 и где любой из углеродных атомов указанной группы $(CH_2)_q$ может быть замещен R^7; значения R^6 и R^7 независимо выбирают из водорода, гидроксила, галогена, амино-, оксо- (=O), цианогрупп, (C_1-C_6)оксиалкила, (C_1-C_6)алкокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкиламиногруппы, ди(C_1-C_6)алкиламиногруппы, (C_1-C_6)алкоксигруппы,





RU 2135179 C1

RU 2135179 C1



групп, которые перечислены выше при определении значений R^2;

а Y - группа $(CH_2)_z$, где z - 0 или 1; при условии, что: (a) когда A - метилен или карбонил, R^9 не может быть фурилом, пиридилом, изотиазолилом, оксазолилом, триазолилом, тетразолилом, хинолилом, тиазолилом или тиенило; (b) когда m - O, один из R^6 и R^7 отсутствует, а другой - водородный атом; и (c) когда R^6 или R^7 связан с углеродным атомом X, который смежен с кольцевым азотным атомом, соответствующий R^6 или R^7 должен быть заместителем, местом присоединения которого является углеродный атом;

или фармацевтически приемлемой соли такого соединения, эффективного для лечения или профилактики упомянутого заболевания.

Предпочтительные варианты воплощения настоящего изобретения охватывают способы лечения или профилактики рвоты у млекопитающих, включая человека, при осуществлении которых предусмотрено введение в организм указанных млекопитающих соответствующего количества соединения, которое определено в нижеприведенном п. (69), эффективного для лечения или профилактики такого заболевания.

(70) Соединение формулы XVI, где z - 1.

(71) Соединение формулы XVI, где q - 3.

(72) Соединение формулы XVI, где q - 3, m - 0, R^3 - водородный атом, а R^4 отсутствует.

(73) Соединение формулы XVI, где R^1 - фенил, замещенный 1-3 заместителями, независимо друг от друга выбираемыми из (C_1-C_6)алкила, возможно замещенного 1-3 атомами фтора, и (C_1-C_6)алкилоксигруппы, возможно замещенной 1-3 атомами фтора.

(74) Соединение формулы XVI, где z - 1, m - 0, R^4 отсутствует, а каждым из R^3, R^6 и R^7 обозначен водород.

(75) Соединение формулы XVI, которое выбирают из класса, включающего в себя:

(±){3R-[3-альфа,6-альфа(R^*)]}-3-фенил-7-фенил-1,8-диазаспиро(5,5)ундекан и

(±){ 3R-[3-альфа, 6-альфа(R^*)] }-3-(метоксифенил)-7-фенил-1,8-диазаспиро(5,5)ундекан.

К другим соединениям формулы I относятся:

(±){ 3R-[3-альфа, 6-альфа(R^*)] }-3-(2-трифторметоксифенил)-7-фенил-1,8-диазаспиро(5,5)ундекан;

(±){3R-[3-альфа,6-альфа(R^*)]}-3-(5-хлор-2-метоксифенил)-7-фенил-1,8-диазаспиро(5,5)ундекан;

(±){ 3R-[3-альфа, 6-альфа(R^*)]}-3-(5-изопропил-метоксифенил) - 7-фенил-1,8-диазаспиро(5,5)ундекан;

(±){ 3R-[3-альфа, 6-альфа(R^*)]}-3-(5-трет.бутил-метоксифенил) -7-фенил-1,8-диазаспиро(5,5)ундекан;

(±){ 3R-[3-альфа, 6-альфа(R^*)] }-3-(2-метокси-5-(N-метил-N-метилсульфониламинофенил)-7-фенил-1,8- диазаспиро(5,5)ундекан;

(±){ 3R-[3-альфа, 6-альфа(R^*)] } -3-(2-иодфенил) -7-фенил-1,8-диазаспиро(5,5)ундекан;

(±){ 3R-[3-альфа, 6-альфа(R^*)] } -3-(2-метокси-4-метилфенил) -7-фенил-1,8-диазаспиро(5,5)ундекан;

(±){ 3R-[3-альфа, 6-альфа(R^*)]}-3-(2-изопропоксифенил) - 7-фенил-1,8-диазаспиро(5,5)ундекан;

(±){ 3R-[3-альфа, 6-альфа(R^*)] }-3-(2-дифторметокси-5-трифторметоксифенил)-7-фенил-1,8-диазаспиро(5,5)ундекан;

(±){ 3R-[3-альфа,5-альфа(R^*)]}-3-(2-метоксифенил)-6-фенил- 1,7-диазоспиро(4,5)декан;

(±){ 3R-[3-альфа,5-альфа(R^*)]}-3-(2-метокси-5-трифторметоксифенил) -6-фенил-1,7-диазоспиро(4,5)декан;

(±){ 3R-[3-альфа,5-альфа(R^*)]}-3-(5-хлор-2-метоксифенил) - 6-фенил-1,7-диазоспиро(4,5)декан;

(±){ 3R-[3-альфа, 5-альфа(R^*)] } -3-(5-изопропил-2- метоксифенил) -6-фенил-1,7-диазоспиро(4,5)декан;

(±){ 3R-[3-альфа, 5-альфа(R^*)] } -3-(5-трет.бутил-2-метоксифенил)-6-фенил-1,7-диазоспиро(4,5)декан.

Используемый в данном описании термин "галоид" во всех случаях, за исключением специально оговоренных, служит для обозначения атомов хлора, фтора, брома и йода.

Термин "алкил", используемый в данном описании, во всех случаях, за исключением специально оговоренных, включает насыщенные одновалентные углеводородные радикалы, содержащих прямые, разветвленные или циклические остатки или их сочетания.

Используемый в данном описании термин "алкенил" во всех случаях, за исключением специально оговоренных, обозначает прямые или разветвленные углеводородные радикалы, содержащие одну двойную связь, включая, хотя ими список не ограничивается, этенил, 1- и 2- пропенил, 2-метил-1-пропенил, 1- и 2-бутенил. Используемый в данном описании термин "алкокси" во всех случаях, за исключением специально оговоренных, обозначает -О-алкил, где значения термина "алкил" определены выше, и охватывает, хотя ими список не ограничивается, метокси-, этокси-, пропокси-, изопропокси-, н-бутокси-, изобутокси- и трет. бутоксигруппы.

Используемый в данном описании термин "алкилтио" во всех случаях, за исключением

RU 2135179 C1

RU 2135179 C1

специально оговоренных, обозначает -S-алкил, где значения термина "алкил" определены выше, и охватывает, хотя ими список не ограничивается, метилтио-, этилтио-, н-пропилтио-, изопропилтио-, н-бутилтио-, изобутилтио- и трет.бутилтиогруппы.

Используемый в данном описании термин "циклоалкил" во всех случаях, за исключением специально оговоренных, служит для обозначения циклических углеводородных радикалов, охватывая, хотя ими список не ограничивается, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Используемый в данном описании термин "один или несколько заместителей" во всех случаях, за исключением специально оговоренных, обозначает от одного до максимального числа заместителей, которое обусловлено числом центров возможной связи.

Соединения формул I, X, XI, XII, XIII, XIV, XV и XVI содержат хиральные центры и, следовательно, они существуют в различных энантиомерных формах.

Вышеприведенные определения этих соединений охватывают все оптические изомеры и все стереоизомеры таких соединений, а также их смеси.

Лечение рвоты включает в себя лечение тошноты, рвоты и позывов рвоты. Термин "рвота" охватывает профузную рвоту, замедленную рвоту и преждевременную рвоту.

Для лечения рвоты независимо от вызывающих ее причин могут быть использованы Р-рецепторные антагонисты.

Так, например, рвота может быть вызвана лекарствами, в частности химиотерапевтическими средствами для лечения рака (например, циклофосфамидом, кармустином, ломустином и хлорамбуцилом), цитотоксическими антибиотиками (например, дактиномицином, доксорубицином, митомицином-С и блеомицином), опиумными анальгетиками (например, морфином), антиметаболитами (например, цитарабином, метотрексатом и 5-фторурацилом), алкалоидами барвинка (например, этопозидом, винбластином и винкристином) и другими лекарствами, в частности цисплатином, дакарбазином, прокарбазином и оксимочевиной.

Рвота может быть вызвана также радиационной болезнью, радиационной терапией, ядовитыми веществами, токсинами, в частности такими, которые образуются при расстройствах обмена веществ или под действием инфекций (например, при гастрите), при беременности, расстройствах вестибулярного аппарата, например нарушении координации движения, послеоперационных осложнениях, желудочно-кишечной непроходимости, пониженной желудочно-кишечной подвижности, висцеральных болях (например, при инфаркте миокарда или перитонитах), мигренях, повышенном внутричерепном давлении или пониженном внутричерепном давлении (например, при высотной болезни).

Предлагаемые в соответствии с настоящим изобретением способы можно также применять для лечения и профилактики рвоты, вызываемой лекарственным рвотным корнем.

Соединения формулы Ia, Ib, Ic, Id, X, XI, XII, XIII и XIV могут быть получены способами, изложенными ниже. Во всех случаях, за исключением специально оговоренных, в нижеприведенном описании структурные формулы Ia, Ib, Ic, Id, X, XI, XII, XIII и XIV и группы формул II, III, IV, V, VI, VII, VIII и IX определены как описано выше.

Соединения формул Ia и Ib могут быть получены как представлено в заявке на американский патент 988653, которая была подана на рассмотрение 10 декабря 1992 г. Эта заявка упомянута в данном описании в качестве ссылки.

Соединения формулы Ic могут быть получены в соответствии с изложенным в американской заявке на патент 932392, которая была подана на рассмотрение 19 августа 1992 г. Эта заявка упомянута в данном описании в качестве ссылки.

Соединения формулы Id могут быть получены в соответствии с изложенным в заявке на международный патент PCT/US 92/03571, США, которая была подана на рассмотрение в патентную службу Соединенных Штатов 5 мая 1992 г. Эта заявка упомянута в данном описании в качестве ссылки.

В случае, когда R^3 - группа формулы II, исходные материалы формулы NH_2R^3, которые используют при получении соединений формул Ia, Ib, Ic и Id, могут быть получены в соответствии с изложенным в американском патенте 5162339, который был выдан 11 ноября 1992 г. Этот патент упомянут в данном описании в качестве ссылки.

Когда R^3 - группа формулы III, исходные материалы формулы NH_2R^3, которые используют при получении соединений формул Ia, Ib, Ic и Id, могут быть получены согласно изложенному в заявке на международный патент PCT/US 91/02853, США, которая была подана на рассмотрение в патентное ведомство Соединенных Штатов 25 апреля 1991 г. и опубликована международным патентным ведомством под номером WO 91/18899 12 декабря 1991 г. Эта заявка упомянута в данном описании в качестве ссылки.

Когда R^3 - группа формулы IV, V или VI, исходные материалы формулы NH_2R^3, которые используют при получении соединений формул Ia, Ib, Ic и Id, могут быть получены согласно изложенному в заявке на международный патент PCT/US 91/03369, США, которая была подана на рассмотрение в патентное ведомство Соединенных Штатов 14 мая 1991 г. и опубликована международным патентным ведомством под номером WO 92/01688 6 февраля 1992 г. Эта заявка упомянута в данном описании в качестве ссылки.

Когда R^3 - группа формулы VII, исходные материалы формулы NH_2R^3, которые используют при получении соединений формул Ia, Ib, Ic и Id, могут быть получены согласно изложенному в заявке на американский патент 724268, поданной на рассмотрение 1 июля 1991 г., в заявке на американский патент 800667, поданной на рассмотрение 27 ноября 1991 г. и в заявке на международный патент PCT/US 92/00065,

RU 2135179 C1

RU 2135179 C1

США, которая была подана на рассмотрение в патентное ведомство Соединенных Штатов 14 января 1991 г. и опубликована международным патентным ведомством под номером WO 92/17449 15 октября 1992 г. Эта заявка упомянута в данном описании в качестве ссылки.

Когда R^3 - группа формулы VIII, исходные материалы формулы NH_2R^3, которые используют при получении соединений формул Ia, Ib, Ic и Id, могут быть получены согласно изложенному в заявке на международный патент PCT/US 91/05776, США, которая была подана на рассмотрение в американское патентное ведомство 20 августа 1991 г. и опубликована международным патентным ведомством под номером WO 92/06079 16 апреля 1992 г., в заявке на американский патент 800667, поданной на рассмотрение 27 ноября 1991 г. и в заявке на международный патент PCT/US 92/00065, США, которая была подана на рассмотрение в патентное ведомство Соединенных Штатов 14 января 1992 г. и опубликована международным патентным ведомством под номером WO 92/17449 15 октября 1992 г. Эти заявки упомянуты в данном описании в качестве ссылок.

Когда R^3 - группа формулы IX, исходные материалы формулы NH_2R^3, которые используют при получении соединений формул Ia, Ib, Ic и Id, могут быть получены согласно изложенному в заявке на американский патент серийный номер 719884, поданной на рассмотрение 21 июня 1991 г., и в заявке на международный патент PCT/US 92/04697, США, которая была подана на рассмотрение в патентное ведомство Соединенных Штатов 11 июня 1992 г. Эти заявки упомянуты в данном описании в качестве ссылок.

Соединения формулы X могут быть получены согласно изложенному в заявке на международный патент PCT/US 92/04002, США, которая была подана на рассмотрение в патентное ведомство Соединенных Штатов 19 мая 1992 г. и опубликована международным патентным ведомством под номером WO 92/15585 17 сентября 1992 г. Эта заявка упомянута в данном описании в качестве ссылки.

Соединения формулы XI могут быть получены согласно изложенному в описании к заявке на международный патент PCT/US 92/04697, США, которая была подана на рассмотрение в патентное ведомство Соединенных Штатов 11 июня 1992 г. Эта заявка упомянута в данном описании в качестве ссылки.

Соединения формулы XII могут быть получены согласно изложенному в заявке на международный патент PCT/US 92/07730, США, которая была подана на рассмотрение в патентное ведомство Соединенных Штатов 18 сентября 1992 г. Эта заявка упомянута в данном описании в качестве ссылки.

Соединения формулы XIII могут быть получены согласно изложенному в заявке на международный патент PCT/US 92/06819, США, которая была подана на рассмотрение в патентное ведомство Соединенных Штатов 20 августа 1992 г. Эта заявка упомянута в данном описании в качестве ссылки.

Соединения формулы XIV могут быть получены согласно изложенному в заявке на американский патент 885110, которая была подана на рассмотрение 18 мая 1992 г. Эта заявка упомянута в данном описании в качестве ссылки.

Соединения формулы XV могут быть получены по методу, изложенному в заявке на японский патент 065337/92, которая была подана на рассмотрение 23 марта 1992 г.

Эти способы отражены в схемах 1, 2 и 3 и обсуждены ниже. Значения используемых в этих реакционных схемах и обсуждении, которое приведено ниже, символов A, X^1, X^2, Ar^1 и Ar^2 аналогичны содержащимся в определении соединений вышеприведенной формулы XV.

Что касается схемы 1, то исходные материалы формулы (i) могут быть получены способами, которые изложены в заявке на международный патент PCT/US 92/04002, поданной на рассмотрение 17 сентября 1992 г. Эта заявка упомянута в данном описании в качестве ссылки.

Введение защищенной аминокислоты в соединение формулы (i), дающее соединение формулы (ii), можно проводить в соответствии с самыми различными известными методами пептидного синтеза, как это описано в работе "Peptide synthesis, the basis and experiments", опубликованной N.Izumiyo, в 1985 г. (Maruzen).

К таким методам относятся метод активированного сложного эфира, при осуществлении которого используют хлорангидрид или смешанный хлорангидрид, и метод конденсации, согласно которому используют соответствующий агент конденсации, выбираемый из дициклогексилкарбодиимида (ДЦК), водорастворимого карбодиимида, 2-этокси-N-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолина, агента Бопа (Bopagent), диэтилцианофосфоновой кислоты и дифенилфосполилазида.

При желании скорость протекания реакции конденсации можно ускорить добавлением третичного амида. Для предотвращения рацемизации можно использовать N-оксисукцинимид, N-оксибензотриазол или 3,4-дигидро-3-окси-4-оксо-1,2,3-бензотриазин.

Обычно соединение формулы (ii) можно получить из соединения формулы (i) и аминокислоты или ее соли, которая защищена аминогруппой или моно- или диалкилзамещенной аминогруппой, с использованием пептидного реагента реакции сочетания, в частности ДЦК или диэтилцианофосфоновой кислоты, в среде растворителя, инертного к реакции, в частности хлористого метилена, ТГФ или ДМФ, в присутствии триэтиламина.

Восстановительным аминированием можно провести конверсию полученного соединения формулы (ii) в соединение формулы (iii). Этот путь включает в себя прямое введение соответствующей бензиламиногруппы в 3-е положение в молекуле хинуклидина, что обычно осуществляют в две стадии.

На первой стадии получение имина из соединения формулы (ii) и бензиламина проводят выдержкой реагентов при температуре кипения с обратным холодильником в реакционно инертном растворителе, таком как толуол или бензол, в

RU 2135179 C1

RU 2135179 C1

присутствии каталитического количества кислоты (например, п-толуолсульфоната или камфорсульфоновой кислоты (КСК) в дегидполитических условиях.

По другом варианту в качестве кислотного катализатора можно использовать кислоты Льюиса, в частности хлорид алюминия или четыреххлористый титан.

В таких каталитических условиях и при температуре приблизительно от -78°С до комнатной в качестве растворителя предпочтительнее использовать ацетонитрил или хлористый метилен совместно с обезвоживающим агентом, в частности с молекулярными ситами.

На второй стадии имин восстанавливают с получением соединения формулы (iii). Такое восстановление можно проводить либо каталитической гидрогенизацией, либо реакцией с соответствующим гидридом, в качестве реагента, в частности с боргидридом, бораном или гидридом алюминия.

Обычно используют $NaBH_4$, $NaBH_3CN$ или $NaBH(OAc)_3$ в присутствии уксусной кислоты.

Обе вышеописанные реакционные стадии можно осуществлять одновременно. В таких случаях реакцию предпочтительнее проводить с использованием $NaBH_3CN$ в метаноле в присутствии уксусной кислоты.

Кислым гидролизом в минеральной кислоте, в частности в соляной кислоте, при температуре приблизительно от комнатной до точки кипения реакционной смеси в течение примерно от 30 мин до нескольких часов можно проводить конверсию соединения формулы (iii) в соответствующую карбоновую кислоту формулы (iv).

Нагреванием полученной карбоновой кислоты в спиртовом растворителе в присутствии кислотного катализатора можно осуществлять ее конверсию в соответствующий сложный эфир.

По другому варианту соединение формулы (iii) можно получить по способу, который проиллюстрирован на схеме 2.

Что касается схемы 2, то соединение формулы (iii) можно получить пептидной конденсацией из соединения формулы (iv) и аминокислоты, карбоксильная группа которой защищена.

В ходе проведения такой реакции можно использовать типичные условия синтеза при осуществлении различных методов пептидного синтеза, которые изложены в обсуждении вышеприведенной схемы 1.

При получении соединений формулы (iii) можно также использовать способ, который проиллюстрирован на схеме 3.

При осуществлении этого способа соединение формулы (iii) может быть получено восстановительным аминированием 3-аминохинуклидинов формулы (v), имеющих аминокислоту в качестве заместителя А с соответствующим замещенным бензальдегидом.

Эта реакция восстановительного аминирования легко протекает в стандартных реакционных условиях, промежуточным продуктом этой реакции является стабильный имин.

Предпочтительнее использовать борановый восстановительный агент (например, $NaBH_3CN$ или NaBH(OAc) и тому подобное).

Исходный продукт формулы (v) можно получать дебензилированием соединения формулы (iii). Такое дебензилирование предпочтительнее проводить гидрогенолизом с использованием палладиевого катализатора (например, палладия или гидрата окиси палладия), который вряд ли оказывает воздействие на другие функциональные группы в молекуле соединения формулы (v).

Соединения формулы (iii), полученные по вышеописанным методам, можно выделять и очищать известными способами, такими как перекристаллизация или хроматографическая обработка.

Соединения формулы XVI могут быть получены согласно изложенному в заявке на американский патент 026382, которая была подана на рассмотрение 7 апреля 1993 г. Эта заявка упомянута в данном описании в качестве ссылки.

Соединения формул Ia, Ib, Ic, Id, X, XI, XII, XIII, XIV, XV и XVI (в дальнейшем называемые обобщенно "терапевтическими средствами") и их фармацевтически приемлемые соли могут быть использованы в качестве Р-рецепторных антагонистов, то есть они обладают способностью противодействовать эффектам тахикининов на Р-рецепторных участках у млекопитающих, вследствие чего они способны выполнять функцию терапевтических агентов при лечении и профилактике рвоты у страдающих таким заболеванием млекопитающих.

Терапевтические агенты, которые по своей природе проявляют основность, способны образовывать с различными минеральными и органическими кислотами множество самых разнообразных солей.

Примерами кислот, которые образуют соответствующие фармацевтически приемлемые соли, пригодные для использования согласно настоящему изобретению, являются те, что образуют нетоксичные кислые аддукты, то есть соли, молекулы которых включают в себя фармацевтически приемлемые анионы, в частности гидрохлоридные, гидроиодидные, нитратные, сульфатные, бисульфатные, фосфатные, кислые фосфатные, ацетатные, лактатные, цитратные, кислые цитратные, тартратные, битатратные, сукинатные, малеатные, фумаратные, глюконатные сахаратные, бензоатные, метансульфонатные, этансульфонатные, бензолсульфонатные, п-толуолсульфонатные и памоатные [то есть 1,1-метилен-бис-(2-окси-3-нафтоатные)] соли.

Хотя такие соли должны быть фармацевтически приемлемыми для введения в организм животных, на практике часто желательно вначале выделить терапевтический агент из реакционной смеси в форме фармацевтически приемлемой соли, а затем провести простую конверсию этого последнего вновь в соединение в форме свободного основания его обработкой щелочным агентом с последующей конверсией этого последнего свободного основания в фармацевтически приемлемый кислый аддукт.

Кислые аддукты основных терапевтических агентов настоящего изобретения легко получать обработкой основного соединения практически эквивалентным количеством выбранной

RU 2135179 C1

RU 2135179 C1

минеральной или органической кислоты в среде водного растворителя или в подходящем органическом растворителе, в частности в метаноле или этаноле.

Осторожным выпариванием растворителя можно легко получать желаемую твердую соль.

Те терапевтические агенты настоящего изобретения, которые являются по своей природе кислотными, способны с различными фармакологически приемлемыми катионами образовывать основные соли.

Химические основания, которые используют в качестве реагентов для получения фармацевтически приемлемых основных солей этих терапевтических агентов, представляют собой такие соединения, которые с кислотными терапевтическими агентами образуют нетоксичные основные соли.

Такие нетоксичные основные соли включают в себя производные таких фармацевтически приемлемых катионов, как натрий, калий, кальций, магний и тому подобное.

Эти соли могут быть легко получены обработкой соответствующих кислотных соединений водным раствором, содержащим желаемые фармацевтически приемлемые катионы, с последующим испарением приготовленного раствора досуха, предпочтительнее при пониженном давлении.

По другому варианту их можно также получать смешением растворов низших спиртов этих кислотных соединений с желаемыми алкоксидами щелочных металлов с последующим выпариванием образовавшегося раствора досуха аналогично вышеизложенному.

В любом случае с целью достижения полноты реакции и максимального выхода желаемого целевого продукта предпочтительнее использовать стехиометрические количества реагентов.

Терапевтические агенты и их фармацевтически приемлемые соли проявляют Р-рецепторсвязывающее действие, благодаря чему они представляют ценность при лечении и профилактике рвоты у млекопитающих, включая человека.

Терапевтические агенты и их фармацевтически приемлемые соли можно вводить в организм либо оральными, топикальными, ректальными, либо парентеральными путями.

В общем такие соединения наиболее предпочтительно вводить в организм в дозах, которые находятся в пределах приблизительно от 5,0 до 1500 мг/день, хотя в зависимости от веса и состояния пациента, подвергаемого лечению, и конкретного пути введения в организм может оказаться необходимым варьирование дозы.

Однако наиболее желательная применяемая доза должна находиться в интервале приблизительно от 0,07 до 21 мг/кг веса тела/день.

Тем не менее в зависимости от вида животного, подвергаемого лечению, и его индивидуальной реакции на указанный медикамент, а также от типа выбранного фармацевтического препарата, временного периода и интервалов, через которые такое введение в организм производят, могут оказаться необходимыми варьирования.

В некоторых случаях доза, которая ниже нижнего предела вышеприведенного интервала, может оказаться более чем достаточной, в то время как в других случаях без какого-либо вредного побочного эффекта доза может превысить максимальный предел при условии, что такие усиленные дозы предварительно разделены на несколько меньших доз, предназначенных для введения в организм в течение всего дня.

Терапевтические агенты и их фармацевтически приемлемые соли можно вводить в организм либо индивидуально, либо в сочетании с фармацевтически приемлемыми носителями или разбавителями любым из вышеуказанных путей, причем такое введение в организм можно осуществлять в форме одной или многократных доз.

Более конкретно новые терапевтические агенты настоящего изобретения можно вводить в самых разнообразных дозированных формах, то есть их можно сочетать с различными фармацевтически приемлемыми инертными носителями в форме таблеток, капсул, лепешек, облаток, твердых леденцов, суппозиториев, водных суспензий, растворов для инъекций, эликсиров, сиропов и тому подобного.

К таким носителям относятся твердые разбавители или наполнители, стерильная водная среда и различные нетоксичные органические растворители и тому подобное.

Более того, оральные фармацевтические композиции можно подслащивать и/или ароматизировать. Обычно терапевтические соединения настоящего изобретения содержатся в таких дозированных формах в концентрациях приблизительно от 5,0 до 70 вес.%.

Таблетки для перорального введения в организм, которые включают в себя различные основы для приготовления лекарств, в частности микрокристаллическую целлюлозу, цитрат натрия, карбонат кальция, дикальций фосфат и глицин, можно применять в сочетании с различными агентами, придающими рассыпчатость, в частности с крахмалом (предпочтительнее кукурузным, картофельным или тапиоковым крахмалом), альгиновой кислотой и некоторыми сложными силикатами, а также совместно со связующими для гранулирования, подобными поливинилпирролидону, сахарозе, желатине и гуммиарабику.

Кроме того, в целях таблетирования часто очень полезными оказываются смазывающие агенты, в частности стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк.

Твердые композиции аналогичного типа можно также применять в качестве наполнителей в желатиновых капсулах. В этих случаях к предпочтительным материалам относятся также лактоза или молочный сахар и, кроме того, высокомолекулярные полиэтиленгликоли.

В случае, когда для перорального введения в организм желательны водные суспензии и/или эликсиры, активнодействующий компонент можно сочетать с различными подслащивающими или ароматизирующими агентами, окрашивающим материалом или красителями, а при желании с

RU 2135179 C1

RU 2135179 C1

эмульгирующими и/или суспендирующими агентами совместно с такими разбавителями, как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин и различные аналогичные их сочетания.

Для парентерального введения в организм можно применять растворы терапевтического агента либо в кунжутном масле или арахисовом масле, либо в водном пропиленгликоле.

Водные растворы должны содержать соответствующий буфер, если он необходим, а жидкому разбавителю вначале следует сообщить изотоничность.

Такие водные растворы могут быть использованы для внутривенных инъекций. Масляные растворы приемлемы для внутрисуставных, внутримышечных и подкожных инъекций.

Приготовление всех этих растворов в стерильных условиях легко достигается использованием стандартных фармацевтических методик, которые хорошо известны любому специалисту в данной области.

Активность терапевтических агентов как антагонистов P-рецепторов может быть определена по их способности ингибировать связывание вещества P по его рецепторным участкам в ткани бычьего хвоста с применением радиоактивных лигандов для наблюдения тахикининовых рецепторов посредством авто-радиогарфии.

Антагонистическую активность в отношении P-рецепторов описанных здесь соединений можно оценить с использованием стандартной методики, которая изложена M. A.Cascieri и др. в Journal of Biological Chemistry, том 258, стр. 5158 (1983).

Такой метод по существу включает в себя определение концентрации индивидуального соединения, которая необходима для снижения на 50% количества лигандов вещества P с мечеными атомами на их рецепторных участках в упомянутых выделенных бычьих тканях, что позволяет получать характеристические величины IC_{50} для каждого испытываемого соединения.

В этом методе ткань бычьего хвоста извлекают из морозильника с температурой -70°C и гомогенизируют в 50 объемах (вес/объем) охлажденного льдом 50 мМ гидрохлоридного буфера Tris (то есть триметамина, который представляет собой 2-амино-2-оксиметил-1,3- пропандиол) с величиной pH 7,7.

Этот гомогенат центрифугируют при 30000 • G в течение 20 минут. Вновь в 50 объемах Tris-буфера суспендируют таблетку, вновь гомогенизируют и вновь центрифугируют при 30000 • G еще 20 минут.

Далее таблетку вновь суспендируют в 50 объемах охлажденного льдом 50 мМ Tris-буфера (pH 7,7), содержащего 2 мМ хлористого кальция, 2 мМ хлористого магния, 4 мкг/мл бацитрацина, 4 мгк/мл лейпептина, 2 мгк химостатина и 200 г/мл альбумина бычьей сыворотки.

Эта стадия завершает процесс получения препарата ткани. Затем процесс связывания радиоактивного лиганда проводят следующим образом, а именно: инициированием реакции путем добавления 100 мкл испытываемого соединения, концентрацию которого довели до 1 мкМ, с последующим добавлением 100 мкл радиоактивного лиганда, конечную концентрацию которого довели до 0,5 мМ, после чего, наконец, добавляют 800 мкл тканевого препарата, приготовленного как изложено выше.

Конечный объем составляет, таким образом, 1,0 мл; далее реакционную смесь подвергают вихревому перемешиванию и инкубируют при комнатной температуре (приблизительно при 20°C) в течение 20 мин.

Затем содержимое пробирок фильтруют с использованием сборника клеток и фильтры из стекловолокна (марки Whatman GF/B) четырежды промывают 50 мМ Tris-буфером (величина pH 7,7), причем фильтры предварительно вымочили в течение 2-часового периода времени перед процедурой фильтрования.

Далее с помощью счетчика бета-частиц при 53%-ной эффективности подсчета определяют радиоактивность и в соответствии со стандартными статистическими методами рассчитывают величины IC_{50}.

Способность терапевтических агентов ингибировать вызванные веществом P эффекты in vivo может быть определена осуществлением методик от "a" до "c" [методики от "a" до "c" изложены в работе Nagahiga et al. European Journal of Pharmacology, 217, 191-5 (1992), которая упомянута в данном описании в качестве ссылки].

a. Экстравазация плазмы в коже

Экстравазацию плазмы вызывают внутрикожным введением вещества P (50 мкл 0,01%-ного БСК-солевого раствора) с использованием кожи спины самцов морских свинок Хартли весом 450-500 г, которых анестезировали внутрибрюшинной инъекцией 25 мг/кг пентабарбитала.

Испытываемое соединение растворяют в 0,1%-ном растворе метилцеллюлозы (МЦ) в воде и перорально дозируют за 1 ч до инъекции вещества P (3 пмол. /участок).

За 5 мин до этой инъекции внутривенно вводят по 30 мг/кг голубого красителя Эванса. Спустя 10 мин животных убивают, удаляют кожу спины и с помощью пробойника для пробивания отверстий в пробках из кожи вырезают голубые пятна [11,5 мм, пероральная доза (п.д.)].

Содержание в тканях красителя количественно определяют по завершении экстракции формамидом в течение ночи при 600- нанометровом поглощении.

b. Экстравазация плазмы, вызванная капсаицином

Экстравазацию плазмы вызывают внутрибрюшинной инъекцией 10 мл 30 мкМ раствора капсаицина в 0,1%-ном растворе БСК/соль) морским свинкам после их анестезии внутрибрюшинной инъекцией пентабарбитала 25 мг/кг.

Испытываемое соединение растворяют в 0,1%-ном растворе МЦ и дозируют перорально за 1 ч до инъекции капсаицина.

За 5 мин до этой инъекции внутривенно вводят 30 мг/кг голубого красителя Эванса. По истечении 10 мин животных убивают и удаляют у них как правый, так и левый мочеточники. Содержание красителя в ткани количественно определяют аналогично вышеизложенному в п. "a".

c. Брюшное потягивание, вызываемое

RU 2135179 C1

RU 2135179 C1

уксусной кислотой

Самцам мышей ddY (SLC, Япония) весом по 14-18 г не дают корма в течение ночи. Испытываемое соединение растворяют в 0,1%-ном растворе МЦ и дозируют перорально животным за 0,5 ч до инъекции 0,7%-ной уксусной кислоты (УК) (по 0,16 мл/10 г веса тела).

Животных помещают в прозрачные химические стаканы (по одному в стакан) и спустя 10-20 мин после инъекции УК (через 10-минутный интервал) подсчитывают реакции потягивания.

Противорвотное действие соединений, которые являются Р-рецепторными антагонистами, можно определять оценкой их способности снижать процент рвоты, вызванной у хорьков рвоты воздействием цисплатинума (10 мг/кг внутрибрюшинно).

Соединение (2S, 3S)-N-(5-изопропил-2-метоксифенил)-метил-2-дифенилметил-1-азабицикло(2,2,2)октан-3-ам ин ингибировало вызываемую цисплатинумом рвоту у хорьков при подкожном введении в организм в дозировке 1 мг/кг за 30 мин до введения цисплатинума.

Соединение (2S, 3S)-3-(2-метокси-5-трифторметоксибензил)-амино-2-фенилпиперидин ингибировало вызываемую цисплатинумом рвоту у хорьков при подкожном введении в организм в дозировке 1 мг/кг за 30 мин до введения цисплатинума.

Соединение цис-3-[(2-метоксифенил)-метиламино] -2-бензгидрилхинуклидин ингибировало вызываемую цисплатинумом рвоту у хорьков при подкожном введении в организм в дозировке 10 мг/кг за 30 мин до введения цисплатинума.

Формула изобретения:

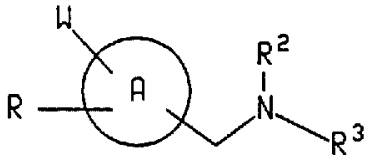
1. Способ лечения или профилактики рвоты у млекопитающих, включающий введение указанным млекопитающим антагониста рецепторов вещества Р, отличающийся тем, что в качестве антагониста рецепторов вещества Р вводят (2S, 3S)-2-фенил-3-(2-метокси-5-трифторметоксибензил)-аминопиперидин или его фармацевтически приемлемую соль в эффективном количестве для лечения или профилактики указанного заболевания.

2. Способ лечения или профилактики рвоты у млекопитающих, включающий введение указанным млекопитающим антагониста рецепторов вещества Р, отличающийся тем, что в качестве антагониста рецепторов вещества Р вводят (2S, 3S)-N-(5-изопропил-2-метоксифенил)метил-2-дифенил-метил-1-азабицикло[2.2.2] октан-3-амин или его фармацевтически приемлемую соль в эффективном количестве для лечения или профилактики указанного заболевания.

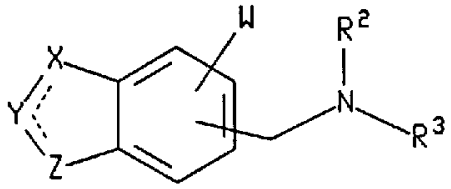
3. Способ лечения или профилактики рвоты у млекопитающих, включающий введение указанным млекопитающим антагониста рецепторов вещества Р, отличающийся тем, что в качестве антагонистов рецепторов вещества Р вводят (2S, 3S)-N-(5-третбутил-2-метоксифенил)метил)-2-дифенил-метил-1-азабицикло[2.2.2] -октан-3-амин или его фармацевтически приемлемую соль в эффективном количестве для лечения или профилактики указанного заболевания.

RU 2135179 C1

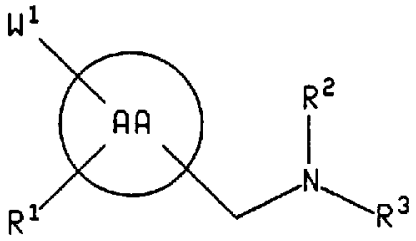
RU 2135179 C1



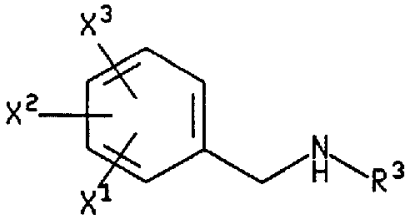
Ia



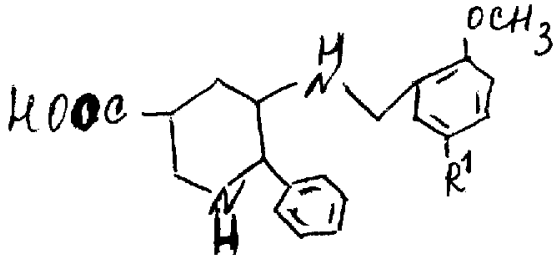
Ib



Ic

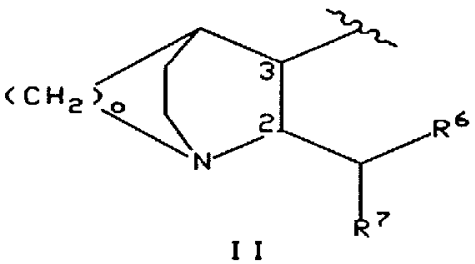


Id

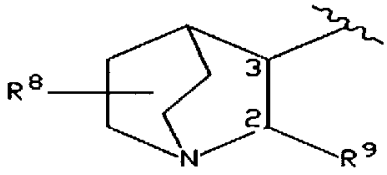


Ic'

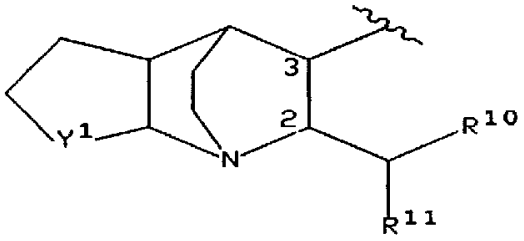
RU 2135179 C1



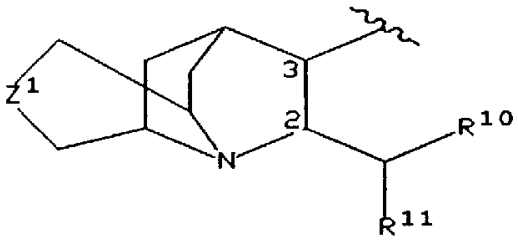
II



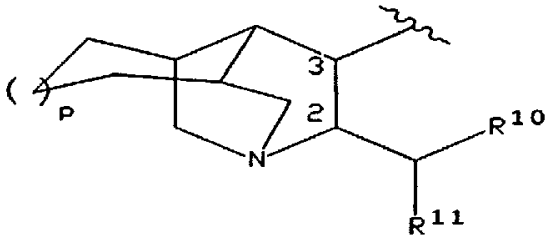
III



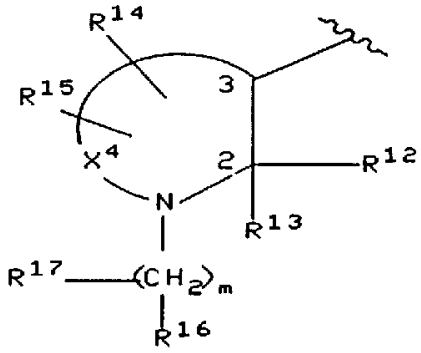
IV



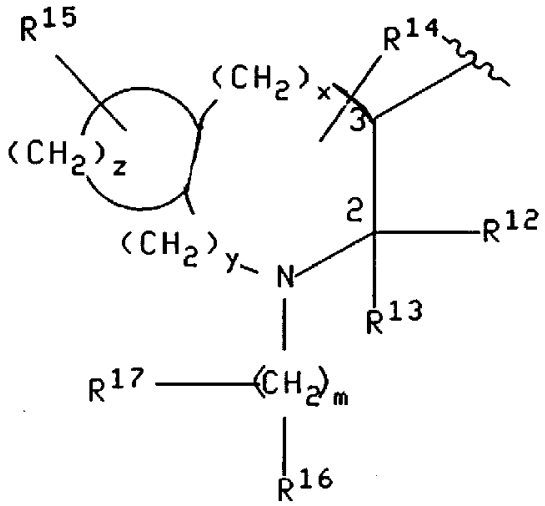
V



VI

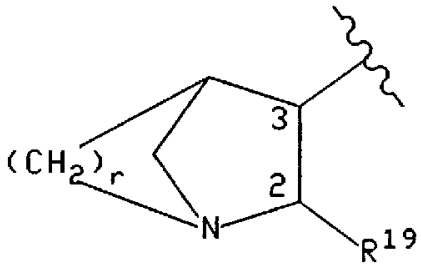


VII



VIII

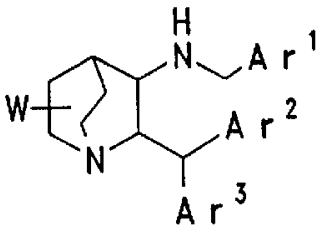
and
и



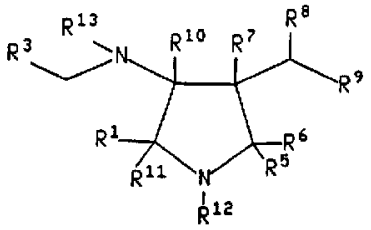
IX

RU 2135179 C1

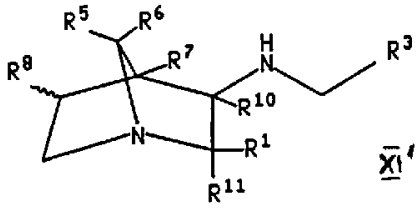
RU 2135179 C1



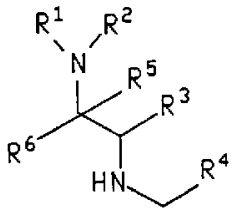
(X)



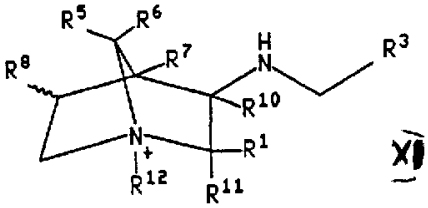
(XI)



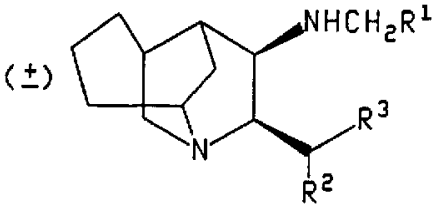
XI'



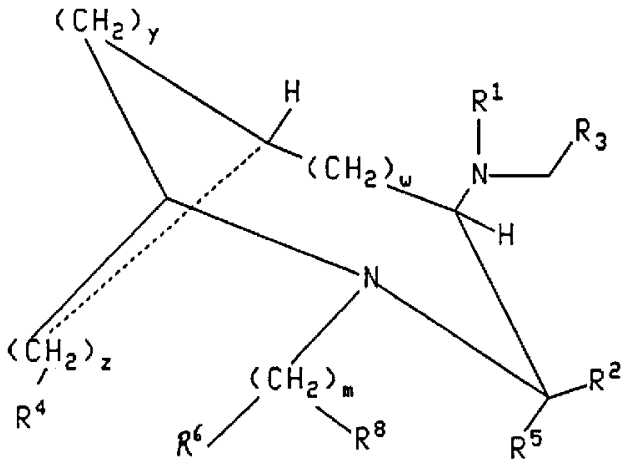
XII



XI''



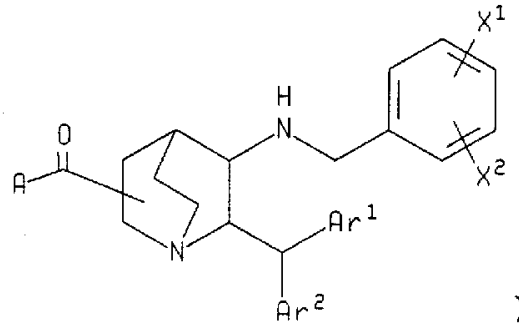
XIII



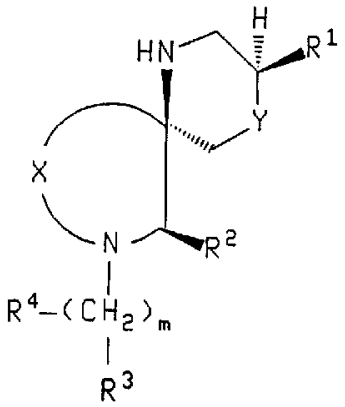
XIV

RU 2135179 C1

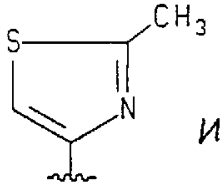
RU 2135179 C1



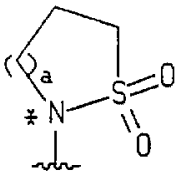
XV



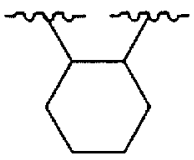
XVI



or



(F)

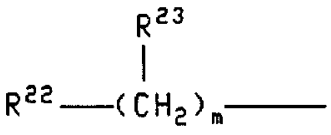


(J) ;

XVII

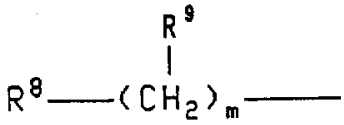
XVIII

(L)

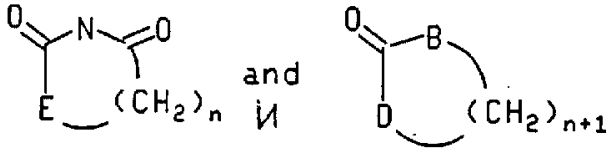


XIX

(M)



XX



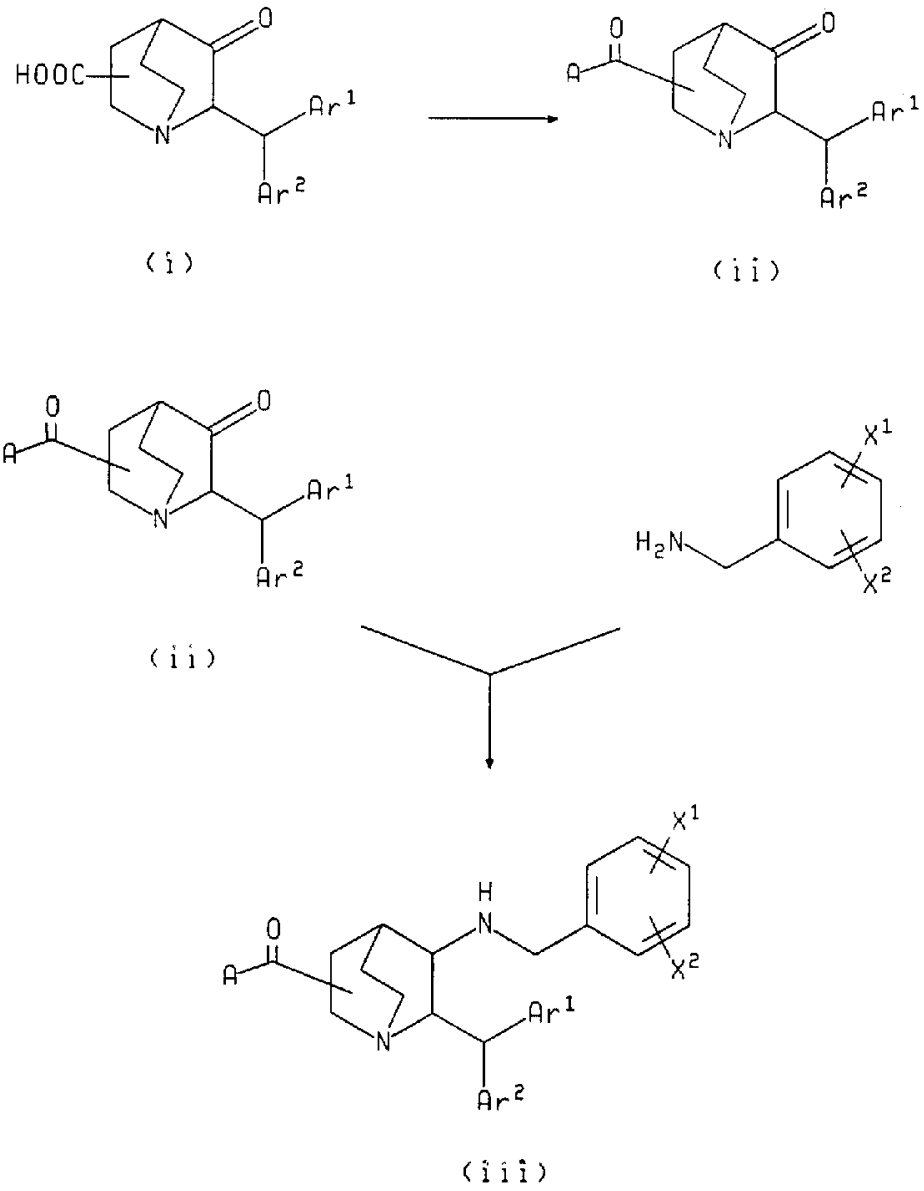
and (K)

XXI

RU 2135179 C1

RU 2135179 C1

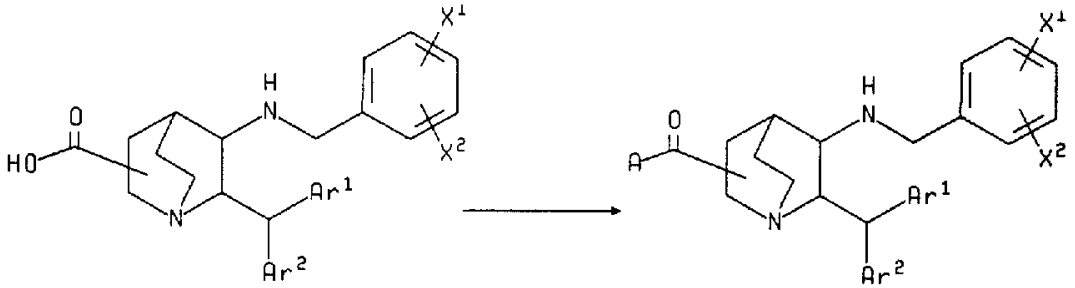
Схема 1



RU 2135179 C1

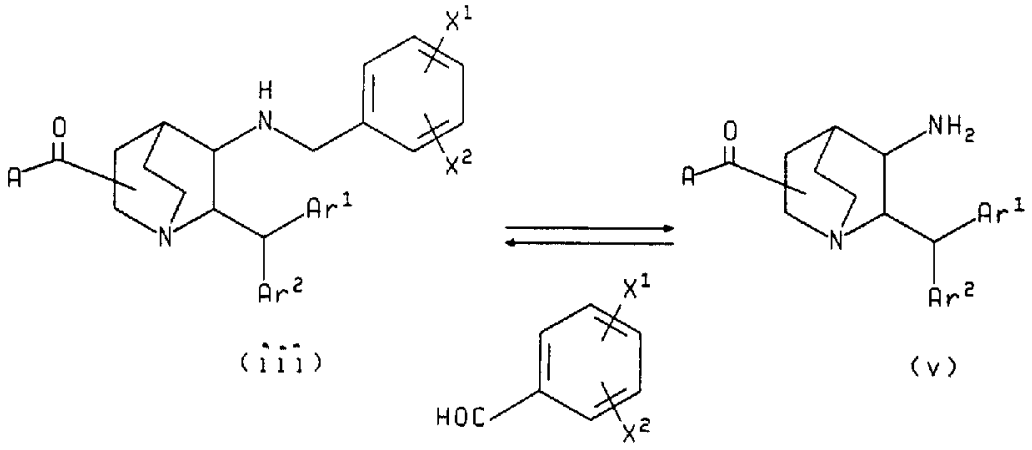
RU 2135179 C1

Схема 2



(iv) (iii)

Схема 3



(iii) (v)

RU 2135179 C1

RU 2135179 C1