



(19) **UA** (11) **80 338** (13) **C2**
(51) МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: а200511011, 07.06.2004

(24) Дата начала действия патента: 10.09.2007

(30) Приоритет: 17.06.2003 GB GB 0314048.0
06.08.2003 US 60/493,126

(46) Дата публикации: 10.09.2007 А61Р 13/00
20060101СFI20070115ВНUA А61Р
25/24 20060101АLI20070115ВНUA
А61Р 29/00
20060101СLI20070115ВНUA С07D
207/14 20060101АLI20070115ВНUA

(86) Заявка РСТ:
РСТ/ВВ2004/001943, 20040607

(72) Изобретатель:

Фиш Пол Винсент, GB,
Фрей Майкл Джонатан, GB,
Стоуби Алан, GB,
Вейкенгут Флориан, GB,
Витлок Гейвин Алистар, GB,
Эндрюс Марк Дейвид, GB,
Браун Алан Дениэл, GB,
Ленсделл Марк Айен, GB

(73) Патентовладелец:

ПФАЙЗЕР ИНК., US

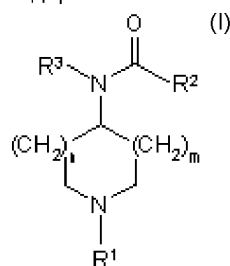
(54) N-ПИРОЛИДИН-3-ИЛАМИДНИ ПРОИЗВОДНЫЕ КАК ИНГИБИТОРЫ РЕСОРБЦИИ СЕРОТОНИНА И НОРАДРЕНАЛИНА, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ

(57) Реферат:

Соединение формулы (I) и ее фармацевтически и/или ветеринарно приемлемые производные, где R¹ - H; R² - арил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен, по крайней мере, одним заместителем, независимо выбранным из группы: C₁₋₈-алкил, C₁₋₈-алкоксил, OH, галоген, CF₃, OC₃, SC₃, гидроксид-C₁₋₆-алкил, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₆-алкил и C₁₋₄-алкил-S-C₁₋₄-алкил; R³ - C₁₋₆-алкил, C₃₋₈-циклоалкил, C₃₋₈-циклоалкил-C₁₋₆-алкил, арил, het, арил-C₁₋₄-алкил или het-C₁₋₄-алкил, где циклоалкил, арил или группа het, необязательно замещенные, по крайней мере, одним заместителем, независимо выбранным из группы: C₁₋₆-алкил, C₁₋₆-алкоксил, OH, галоген, CF₃, OC₃, SC₃, гидроксид-C₁₋₆-алкил, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₆-алкил и C₁₋₄-алкил-S-C₁₋₄-алкил;

n = 1 или 2, при условии, что когда n=1, m=0 или 1, а когда n=2, m=0, где если m=0, тогда * представляет хиральный центр. Соединения по

изобретению проявляют активность как ингибиторы ресорбции серотонина и норадреналина, а потому находят применение в разных терапевтических областях, например, при недержании мочи.



Официальный бюллетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2007, N 14, 10.09.2007. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **80 338** (13) **C2**
(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

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

(21), (22) Application: a200511011, 07.06.2004

(24) Effective date for property rights: 10.09.2007

(30) Priority: 17.06.2003 GB GB 0314048.0
06.08.2003 US 60/493,126

(46) Publication date: 10.09.2007A61P 13/00
20060101CFI20070115BHUA A61P
25/24 20060101ALI20070115BHUA
A61P 29/00
20060101CLI20070115BHUA C07D
207/14 20060101ALI20070115BHUA

(86) PCT application:
PCT/IB2004/001943, 20040607

(72) Inventor:

Fish Paul Vincent, GB,
Fray Michael Jonathan, GB,
Stobie Alan, GB,
Wakenhut Florian, GB,
Whitlock Gavin Alistair, GB,
Andrews Mark David, GB,
Brown Alan Daniel, GB,
Lansdell Mark Ian, GB

(73) Proprietor:

PFIZER INC., US

(54) **N-PYRROLIDIN-3-YL-AMIDE DERIVATIVES AS SEROTONIN AND NORADRENALINE RE-UP TAKE INHIBITORS, PROCESSES FOR THEIR PREPARATION, PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING THEM**

(57) Abstract:

A compound of Formula (I) and pharmaceutically and/or veterinarily acceptable derivatives thereof, wherein R¹ is H, C₁₋₆alkyl, -C(X)Y, C₃₋₈cyc1oa1ky1, aryl, het, aryl-C₁₋₄alkyl or het-C₁₋₄alkyl, wherein the cycloalkyl, aryl or het groups are optionally substituted by at least one substituent independently selected from C₁₋₈alkyl, C₁₋₈alkoxy, OH, halo, CF₃, OCF₃, SCF₃, hydroxy-C₁₋₆alkyl, C₁₋₄alkoxy-C₁₋₆alkyl and C₁₋₄alkyl-S-C₁₋₄alkyl; R² is aryl or heteroaryl, each optionally substituted by at least one substituent independently selected from C₁₋₈alkyl, C₁₋₈alkoxy, OH, halo, CF₃, OCF₃, SCF₃, hydroxy-C₁₋₆alkyl, C₁₋₄alkoxy-C₁₋₆alkyl and C₁₋₄alkyl-S-C₁₋₄alkyl; R³ is C₁₋₆alkyl, C₃₋₈cyc1oa1kcy1, C₃₋₈cyc1oa1ky1-C₁₋₄a1ky1, aryl, het, aryl-C₁₋₄alkyl or het-C₁₋₄alkyl, wherein the cycloalkyl, aryl or het groups are optionally

substituted by at least one substituent independently selected from C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, OH, halo, CF₃, OCF₃, SCF₃, hydroxy-C₁₋₆alkyl, C₁₋₄alkoxy - C₁₋₆alkyl and C₁₋₄alkyl-SC₁₋₄alkyl; X is S or O; Y is H, C₁₋₆alkyl, aryl, het, aryl-C₁₋₄alkyl or het-C₁₋₄alkyl;

and n is 1 or 2, provided that when n is 1, m is 0 or 1 and when n is 2, m is 0, wherein if m is 0, then * represents a chiral center. The compounds of the invention exhibit activity as both serotonin and noradrenaline re-uptake inhibitors and therefore have utility in a variety of therapeutic areas, for example urinary incontinence.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2007, N 14, 10.09.2007. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **80 338** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
а200511011, 07.06.2004

(24) Дата набуття чинності: 10.09.2007

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 17.06.2003 GB GB 0314048.0
06.08.2003 US 60/493,126

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 10.09.2007A61P 13/00
20060101CFI20070115BHUA A61P
25/24 20060101ALI20070115BHUA
A61P 29/00
20060101CLI20070115BHUA C07D
207/14 20060101ALI20070115BHUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору PCT:
PCT/IB2004/001943, 20040607

(72) Винахідник(и):

Фіш Пол Вінсент, GB,
Фрей Майкл Джонатан, GB,
Стоубі Алан, GB,
Вейкенгут Флоріан, GB,
Вітлок Гейвін Алістар, GB,
Ендрюс Марк Дейвід, GB,
Браун Алан Деніел, GB,
Ленсделл Марк Айен, GB

(73) Власник(и):

ПФАЙЗЕР ІНК., US

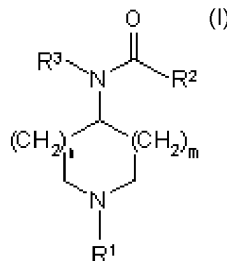
(54) N-ПІРОЛІДИН-3-ІЛАМІДНІ ПОХІДНІ ЯК ІНГІБІТОРИ РЕСОРБЦІЇ СЕРОТОНІНУ ТА НОРАДРЕНАЛІНУ,
СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ

(57) Реферат:

Сполука формули (I) та її фармацевтично
та/або ветеринарно прийнятні похідні, де R¹ - H; R²
- арил або гетероарил, кожний з яких, як варіант,
заміщено принаймні одним замісником, незалежно
вибраним з групи: C₁₋₈-алкіл, C₁₋₈-алкоксил, OH,
галоген, CF₃, OCF₃, SCF₃, гідроксі-C₁₋₆-алкіл,
C₁₋₄-алкокси-C₁₋₆-алкіл та C₁₋₄-алкіл-S-C₁₋₄-алкіл;

R³ - C₁₋₆-алкіл, C₃₋₈-циклоалкіл,
C₃₋₈-циклоалкіл-C₁₋₆-алкіл, арил, het,
арил-C₁₋₄-алкіл або het-C₁₋₄-алкіл, де циклоалкіл,
арил або група het, як варіант, заміщені
принаймні одним замісником, незалежно вибраним
з групи: C₁₋₆алкіл, C₁₋₆-алкоксил, OH, галоген,
CF₃, OCF₃, SCF₃, гідроксі-C₁₋₆-алкіл,
C₁₋₄-алкокси-C₁₋₆-алкіл та C₁₋₄-алкіл-S-C₁₋₄-алкіл;

n = 1 або 2, за умови, що коли n=1, m=0 або
1, а коли n=2, m=0, де якщо m=0, тоді *
репрезентує хіральний центр. Сполуки за
винаходом виявляють активність як інгібітори
ресорбції серотоніну та норадреналіну, а тому
мають застосування у різних терапевтичних
областях, наприклад, при нетриманні сечі.

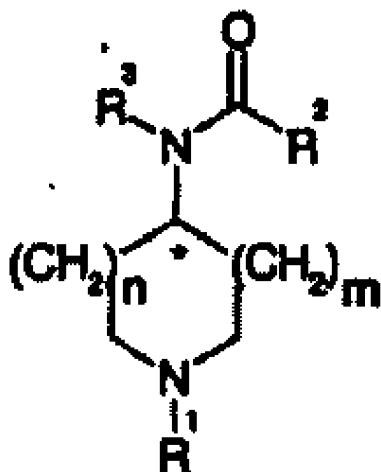


Опис винаходу

Цей винахід стосується нових амідних сполук, котрі інгібують ресорбцію моноамінів, способів їх отримання, фармацевтичних композицій, що їх містять, та їх застосування у медицині.

Сполуки винаходу виявляють активність як інгібітори ресорбції серотоніну та норадреналіну, а тому мають застосування у різних терапевтичних областях, наприклад, сполуки винаходу застосовують у лікуванні розладів, у котрих залучено регуляцію функції транспортування моноаміну, більше особливо розладів, у котрих залучено інгібування ресорбції серотоніну або норадреналіну; а особливо розладів, розладів, у котрих залучено інгібування серотоніну та норадреналіну, як-то нетримання сечі.

Згідно з першим аспектом винахід стосується сполуки формули (I),



I

та її фармацевтично та/або ветеринарно прийнятних похідних, де

R^1 - H, C_{1-6} -алкіл, $-C(X)Y$, C_{3-8} -циклоалкіл, арил, het, арил- C_{1-4} -алкіл, або het- C_{1-4} -алкіл, де циклоалкіл, арил або het, як варіант, заміщені принаймні одним замісником, незалежно вибраним з групи: C_{1-8} -алкіл, C_{1-8} -алкоксил, OH, галоген, CF_3 , OCF_3 , SCF_3 , гідрокси- C_{1-6} -алкіл, C_{1-4} -алкокси- C_{1-6} -алкіл та C_{1-4} -алкіл-в- C_{1-4} -алкіл;

R^2 - арил або гетероарил, як варіант, заміщені принаймні одним замісником, незалежно вибраним з групи: C_{1-8} -алкіл, C_{1-8} -алкоксил, OH, галоген, CF_3 , OCF_3 , SCF_3 , гідрокси- C_{1-6} -алкіл, C_{1-4} -алкокси- C_{1-6} -алкіл та C_{1-4} -алкіл-S- C_{1-4} -алкіл;

R^3 - C_{1-6} -алкіл, C_{3-8} -циклоалкіл, C_{3-8} -циклоалкіл- C_{1-6} -алкіл, арил, het, арил- C_{1-4} -алкіл або het- C_{1-4} -алкіл, де циклоалкіл, арил або het, як варіант, заміщені принаймні одним замісником, незалежно вибраним з групи: C_{1-6} -алкіл, C_{1-6} -алкоксил, OH, галоген, CF_3 , OCF_3 , SCF_3 , гідрокси- C_{1-6} -алкіл, C_{1-4} -алкокси- C_{1-6} -алкіл та C_{1-4} -алкіл-S- C_{1-4} -алкіл;

X-S або O;

Y - H, C_{1-6} -алкіл, C_{1-6} -алкоксил, арил, het, арил- C_{1-4} -алкіл або het- C_{1-4} -алкіл;

n = 1 або 2, за умови, що коли n=1, m = 0 або 1, а коли n=2, m=0, де якщо m=0, тоді * репрезентує хіральний центр;

арил - феніл, нафтил, антрацил або фенантрин;

гетероарил - ароматичний 5- або 6-членний гетероцикл, котрий містить принаймні один гетероатом N, O або S, як варіант, конденсований з арилом; а

het - ароматичний або неароматичний 4-, 5- або 6-членний гетероцикл, котрий містить принаймні один гетероатом N, O або S, як варіант, конденсований з 5-або 6-членною карбоциклічною групою або другим 4-, 5-або 6-членним гетероциклом, котрий містить принаймні один гетероатом N, O або S.

У втіленні винаходу, R^1 - H, а R^2 , R^3 та m визначені вище.

У наступному втіленні винаходу, m=0, а R^1 , R^2 та R^3 визначені вище. Коли m=0, * репрезентує R або S енантіомерну конфігурацію. Відтак, згідно з наступним втіленням m=0, R^1 , R^2 та R^3 визначені вище, а * репрезентує S енантіомер.

У ще одному втіленні, R^1 , R^3 та m визначені вище, а R^2 - феніл, нафтил або хінолініл, кожний з яких, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, незалежно вибраним з групи: C_{1-6} -алкіл, C_{1-8} -алкоксил, OH, галоген, CF_3 , OCF_3 , SCF_3 , гідрокси- C_{1-6} -алкіл, C_{1-4} -алкокси- C_{1-6} -алкіл та C_{1-4} -алкіл-S- C_{1-4} -алкіл.

У ще одному втіленні замісники можуть бути вибраними з групи: галоген, OH, C_{1-4} -алкіл, C_{1-4} -алкоксил та CF_3 . Як варіант, феніл, нафтил або хінолініл можуть бути заміщеними одним, двома чи трьома замісниками, кожний з яких незалежно вибрано з групи: галоген, OH та C_{1-4} -алкіл.

У наступному втіленні, R^2 - феніл, що заміщено двома замісниками, вибраними з групи: хлор, флуор, OH та C_{1-4} -алкіл.

У ще одному втіленні, R^2 - дихлорфеніл.

У ще одному втіленні R^1 , R^2 та m визначені вище, а R^3 - C_{1-6} -алкіл, C_{3-8} -циклоалкіл або

C₃₋₈-циклоалкіл-C₁₋₆-алкіл.

У наступному втіленні, R³ - C₁₋₆-алкіл, C₃₋₆-циклоалкіл або C₃₋₆-циклоалкіл-C₁₋₄-алкіл.

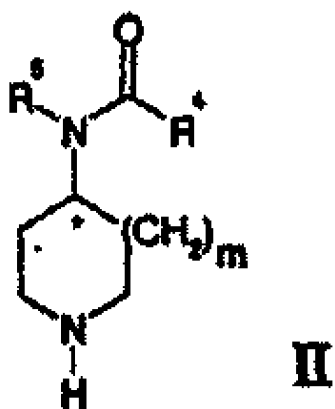
У ще одному втіленні винахід стосується сполуки формули II

5

10

15

20



та її фармацевтично та/або ветеринарно прийнятних похідних, де

R⁴ - феніл, нафтил, або хінолініл, кожний, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, незалежно вибраним з групи: C₁₋₈-алкіл, C₁₋₈-алкоксил, OH, галоген, CF₃, OCF₃, SCF₃, гідрокси-C₁₋₆-алкіл, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₆-алкіл та C₁₋₄-алкіл-S-C₁₋₄-алкіл;

R⁵ - C₁₋₆-алкіл, C₃₋₈-циклоалкіл, C₃₋₈-циклоалкіл-C₁₋₆-алкіл, арил або арил-C₁₋₄-алкіл де циклоалкіл та арил, як варіант, заміщені принаймні одним замісником, кожний з яких незалежно вибрано з групи: C₁₋₆-алкіл, C₁₋₆-алкоксил, OH, галоген, CF₃, OCF₃, SCF₃, гідрокси-C₁₋₆-алкіл, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₆-алкіл та C₁₋₄-алкіл-S-C₁₋₄-алкіл; а

m = 0 або 1, де якщо m=0, тоді * репрезентує R або S енантіомер.

У наступному втіленні, R⁵ та m визначені вище, а R⁴ - феніл, 1-нафтил або 2-нафтил, кожний з яких, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, незалежно вибраним з групи: C₁₋₈-алкіл, C₁₋₈-алкоксил, OH, галоген, CF₃, OCF₃, SCF₃, гідрокси-C₁₋₆-алкіл, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₆-алкіл та C₁₋₄-алкіл-S-C₁₋₄-алкіл. Замісники можуть, як варіант, бути вибраними з групи: C₁₋₆-алкіл, C₁₋₆-алкоксил, OH, галоген та CF₃. Феніл або нафтил можуть бути заміщеними одним, двома чи трьома замісниками. У втіленні феніл або нафтили заміщені двома замісниками. У наступному втіленні, феніл або нафтили заміщені двома замісниками, незалежно вибраними з групи: хлор, флуор, C₁₋₄-алкіл та OH. У ще одному втіленні феніл або нафтили заміщені двома хлорами.

У ще одному втіленні, R⁴ та m визначені вище, а R⁵ - C₁₋₆-алкіл, C₃₋₈-циклоалкіл або C₃₋₆-циклоалкіл-C₁₋₄-алкіл.

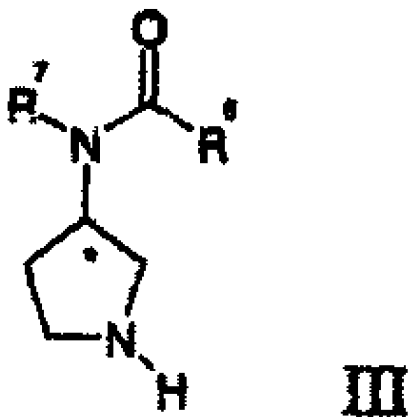
У наступному втіленні R⁴ та R⁵ визначені вище, а m=0. У цьому втіленні * репрезентує R або S енантіомер. У наступному втіленні, m=0, а * репрезентує S енантіомер.

У ще одному втіленні, запропоновано сполуку формули III

45

50

55



та її фармацевтично та/або ветеринарно прийнятні похідні, де R⁶ - феніл, нафтил або хінолініл, кожний з яких, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, незалежно вибраним з групи: галоген, OH, C₁₋₆-алкіл, C₁₋₆-алкоксил та CF₃;

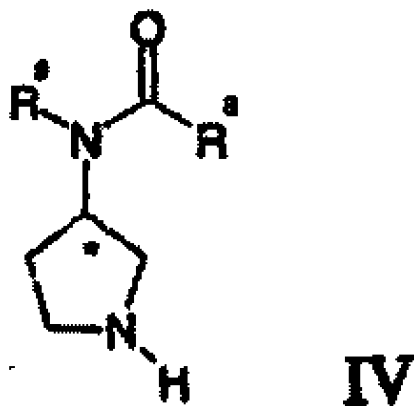
R⁷ - C₁₋₆-алкіл, C₃₋₆-циклоалкіл, C₃₋₆-циклоалкіл-C₁₋₄-алкіл, арил або арил-CH₂-; де циклоалкіл та арил, як варіант, заміщені принаймні одним замісником, незалежно вибраним з групи: галоген, OH, C₁₋₄-алкіл, C₁₋₄-алкоксил та CF₃; а

* репрезентує R або S енантіомер.

У наступному втіленні, R^7 та * визначені вище, а R^8 - феніл, 1-нафтил або 2-нафтил, кожний з яких, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, незалежно вибраним з групи: галоген, OH, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} -алкоксил та CF_3 . Замісники можуть, як варіант, бути вибраними з групи: хлор, флуор, C_{1-4} -алкіл, OMe та OH. Феніл та нафтил можуть бути заміщеними одним, двома чи трьома замісниками. У наступному втіленні, феніл та нафтил заміщені одним, двома чи трьома галогенами, незалежно вибраними з групи: флуор та хлор.

У наступному втіленні, R^6 та * визначені вище, а R^7 - C_{1-6} -алкіл, C_{3-6} циклоалкіл або C_{3-6} циклоалкіл- C_{1-4} -алкіл. У ще одному втіленні, R^7 - C_{3-6} -алкіл, як варіант, C_{3-6} алкіл. Коли R^7 - C_{3-6} -алкіл, він може бути розгалуженим C_{3-6} -алкілом.

У ще одному втіленні R^6 та R^7 визначені вище, а * репрезентує S енантіомер. У ще одному втіленні запропоновано сполуку формули



та її фармацевтично та/або ветеринарно прийнятні похідні, де R^8 - феніл, як варіант, заміщений 1-3 галогеновими замісниками;

R^9 - C_{1-6} алкіл; а

* репрезентує R або S енантіомер.

Як варіант, R^8 - дихлорфеніл, R^9 - C_{3-4} -розгалужений алкіл, а * репрезентує S енантіомер. R^9 може бути ізобутилом.

У наступному втіленні, винахід стосується сполуки, вибраної з груп:

2,3-Дихлор-N-ізобутил-N-(3S)-піролідин-3-іл]бензамід;

2,4-Дихлор-N-ізобутил-N-[(3S)-піролідин-3-іл]бензамід;

2-Хлор-3-метил-N-ізобутил-N-[(3S)-піролідин-3-іл]бензамід;

3-Флуор-2-метил-N-ізобутил-N-[(3S)-піролідин-3-іл]бензамід;

3-Нетокси-2-метил-N-ізобутил-N-[(3S)-піролідин-3-іл]бензамід;

3-Хлор-N-ізобутил-N-[(3S)-піролідин-3-іл]бензамід;

4-Хлор-N-ізобутил-N-[(3S)-піролідин-3-іл]бензамід;

3,4-Дихлор-N-ізобутил-N-[(3S)-піролідин-3-іл]бензамід;

N-[2-Нафтилметил]-N-[(3S)-піролідин-3-іл]бензамід;

N-(2-Нафтилметил)-N-[(3S)-піролідин-3-іл]бензамід;

N-ізобутил-N-[(3S)-піролідин-3-іл]-2-нафтамід;

N-бутил-N-[(3S)-піролідин-3-іл]-1-нафтамід;

4-Хлор-N-(3,4-дихлорбензил)-N-[(3S)-піролідин-3-іл]бензамід;

4-Хлор-N-(2,3-дихлорбензил)-N-[(3S)-піролідин-3-іл]бензамід;

та їх фармацевтично та/або ветеринарно прийнятні похідні.

Подальші необмежувальні приклади сполук охоплюють у рамках винаходу:

N-Піролідин-3-іл-N-{5,6,7,8-тетрагідро-нафталін-1-ілметил)-бензамід;

N-(2,4-Дихлор-бензил)-N-піролідин-3-іл-бензамід;

N-(3-Хлор-4-метил-бензил)-2-флуор-N-піролідин-3-іл-бензамід;

Нафталін-2-карбонової кислоти бутил-піролідин-3-іл-амід;

Нафталін-2-карбонової кислоти ізобутил-піролідин-3-іл-амід;

Нафталін-2-карбонової кислоти (2,2-диметил-пропіл)-піролідин-3-іл-амід;

3-Хлор-N-ізобутил-4-метил-N-піролідин-3-іл-бензамід;

N-ізобутил-2,3-диметил-N-піролідин-3-іл-бензамід;

3-Хлор-N-(2,2-диметил-пропіл)-2-метил-N-піролідин-3-іл-бензамід;

2-Хлор-4-флуор-N-ізобутил-N-піролідин-3-іл-бензамід;

2-Хлор-N-ізобутил-N-піролідин-3-іл-бензамід;

3-Хлор-2-флуор-N-ізобутил-N-піролідин-3-іл-бензамід;

3-Хлор-4-флуор-N-ізобутил-N-піролідин-3-іл-бензамід;

N-Бутил-2,4-дихлор-N-піролідин-3-іл-бензамід;

2,4-Дихлор-N-циклобутилметил-N-піролідин-3-іл-бензамід;

- 5 2,4-Дихлор-N-циклопентилметил-N-піролідін-3-іл-бензамід;
2,4-Дихлор-N-(2,2-диметил-пропіл)-2-метил-N-піролідін-3-іл-бензамід;
2,4-Дихлор-N'-(2-етил-бутил)-N-піролідін-3-іл-бензамід;
2,4-Дихлор-N-(3-метил-бутил)-N-піролідін-3-іл-бензамід;
2,3,4-Трихлор-N-ізобутил-N-піролідін-3-іл-бензамід;
2,4-Дихлор-N-(2-циклопропіл-етил)-N-піролідін-3-іл-бензамід;
Нафталін-1-карбонової кислоти ізобутил-піролідін-3-іл-амід;
2,4-Дихлор-5-флуор-N-ізобутил-N-піролідін-3-іл-бензамід;
10 2,3-Дихлор-N-{2,2-диметил-пропіл}-N-піролідін-3-іл-бензамід;
2,3-Дихлор-N-{3-метил-бутил}-N-піролідін-3-іл-бензамід;
2,3-Дихлор-N-циклобутилметил-N-піролідін-3-іл-бензамід;
2,3-Дихлор-N-циклопентил-N-піролідін-3-іл-бензамід;
3,4-Дихлор-N-циклопентил-N-піролідін-3-іл-бензамід;
15 2,3-Дихлор-N-(1,2-диметил-пропіл)-N-піролідін-3-іл-бензамід;
2,4-Дихлор-N-{1,2-диметил-пропіл}-N-піролідін-3-іл-бензамід;
2,3-Дихлор-N-циклогексил-N-піролідін-3-іл-бензамід;
2,4-Дихлор-N-циклопентил-N-піролідін-3-іл-бензамід;
3,4-Дихлор-N-циклопентил-N-піролідін-3-іл-бензамід;
20 Нафталін-1-карбонової кислоти втор-бутил-піролідін-3-іл-амід;
N-втор-Бутил-2,3-дихлор-N-піролідін-3-іл-бензамід;
N-втор-Бутил-2,4-дихлор-N-піролідін-3-іл-бензамід;
2,3-Дихлор-N-(1-етил-пропіл)-N-піролідін-3-іл-бензамід;
2,4-Дихлор-N-(1-етил-пропіл)-N-піролідін-3-іл-бензамід;
25 Нафталін-1-карбонової кислоти (1-етил-пропіл)-піролідін-3-іл-амід;
2,3-Дихлор-N-циклобутил-N-піролідін-3-іл-бензамід;
2,4-Дихлор-N-циклобутил-N-піролідін-3-іл-бензамід;
2,4-Дихлор-N-циклопентил-N-піролідін-3-іл-бензамід;
2,3-Дихлор-N-піролідін-3-іл-N-(1,2,2-триметил-пропіл)-бензамід;
30 N-трет-бутил-2,3-дихлор-N-піролідін-3-іл-бензамід;
Нафталін-1-карбонової кислоти циклопентил-піролідін-3-іл-амід;
2,3-Дихлор-N-феніл-N-піролідін-3-іл-бензамід;
3,4-Дихлор-N-{2,2-диметил-пропіл}-2-метил-N-піролідін-3-іл-бензамід;
3-Хлор-N-ізобутил-2-метил-N-піролідін-3-іл-бензамід;
35 N-Бутил-2,3-дихлор-N-піролідін-3-іл-бензамід;
N-Бутил-3,4-дихлор-N-піролідін-3-іл-бензамід;
Нафталін-2-карбонової кислоти циклобутилметил-піролідін-3-іл-амід;
Нафталін-1-карбонової кислоти циклобутилметил-піролідін-3-іл-амід;
3,4-Дихлор-N-циклобутилметил-N-піролідін-3-іл-бензамід;
40 4-Хлор-N-ізобутил-2-метокси-N-піролідін-3-іл-бензамід;
4-Хлор-N-ізобутил-3-метил-N-піролідін-3-іл-бензамід;
2,4-Дихлор-N-ізобутил-3-метил-N-піролідін-3-іл-бензамід;
Нафталін-1-карбонової кислоти (3-метил-бутил)-піролідін-3-іл-амід;
Нафталін-1-карбонової кислоти (2,2-диметил-пропіл)-піролідін-3-іл-амід;
45 3,4-Дихлор-N-(3-метил-бутил)-N-піролідін-3-іл-бензамід;
2,3-Дихлор-N-(4-флуор-феніл)-N-піролідін-3-іл-бензамід;
2,4-Дихлор-N-{4-дифлуор-феніл}-N-піролідін-3-іл-бензамід;
Нафталін-1-карбонової кислоти (4-флуор-феніл)-піролідін-3-іл-амід;
N-Бутил-2,3,4-трихлор-N-піролідін-3-іл-бензамід;
50 2,3,4-Трихлор-N-циклобутилметил-N-піролідін-3-іл-бензамід;
N-Піролідін-3-іл-N-{3-трифлуорметил-бензил}-бензамід;
2,4-Дихлор-N-феніл-N-піролідін-3-іл-бензамід;
3,4-Дихлор-N-феніл-N-піролідін-3-іл-бензамід;
2,3,4-Трихлор-N-(2,2-диметил-пропіл)-N-піролідін-3-іл-бензамід;
55 Нафталін-1-карбонової кислоти феніл-піролідін-3-іл-амід;
2,3,4-Трихлор-N-{2-циклопропіл-етил}-N-піролідін-3-іл-бензамід;
2,3-Дихлор-N-(2-циклопропіл-етил)-N-піролідін-3-іл-бензамід;
2-Бром-4-хлор-N-ізобутил-N-піролідін-3-іл-бензамід;
4-Хлор-2-етокси-N-ізобутил-N-піролідін-3-іл-бензамід;
60 3-бром-4-хлор-N-ізобутил-N-піролідін-3-іл-бензамід;
3,4-Дихлор-N-ізобутил-2-метил-N-піролідін-3-іл-бензамід;
2,4-дихлор-3-флуор-N-ізобутил-N-[піролідін-3-іл]бензамід;
2,3-дихлор-4-флуор-N-ізобутил-N-[піролідін-3-іл]бензамід;
2,3-дихлор-5-флуор-N-ізобутил-N-[піролідін-3-іл]бензамід;
65 2,4,5-трихлор-N-ізобутил-N-[піролідін-3-іл]бензамід;
2,5-дихлор-N-ізобутил-N-{піролідін-3-іл}бензамід;

2,5-дихлор-4-флуор-N-ізобутил-N-[піролідин-3-іл]бензамід;
2,3,5-трихлор-N-ізобутил-N-[піролідин-3-іл]бензамід;
2,3-дихлор-6-флуор-N-ізобутил-N-[піролідин-3-іл]бензамід;
3,4-дихлор-6-флуор-N-ізобутил-N-[піролідин-3-іл]бензамід;
3,4-дихлор-2-флуор-N-ізобутил-N-[піролідин-3-іл]бензамід;
2-хлор-3,6-дифлуор-N-ізобутил-N-[піролідин-3-іл]бензамід;
2,4-Дихлор-5-флуор-N-ізобутил-N-[(3S)-піролідин-3-іл]бензамід;
та їх фармацевтично та/або ветеринарно прийнятні похідні.

Під фармацевтично та/або ветеринарно прийнятними похідними розуміють будь-які фармацевтично або ветеринарно прийнятні сіль, сольват, естер або амід, або сіль чи сольват такого естеру або амиду сполук формул (I), (II), (III) або (IV) або будь-якої іншої сполуки, котра при застосуванні до реципієнта може дати (безпосередньо або не безпосередньо) сполуку формули (I), (II), (III) чи (IV), або її активний метаболіт або залишок.

Для фармацевтичного або ветеринарного застосування вищенаведені солі повинні бути фармацевтично або ветеринарно прийнятними солями, але інші солі можуть знайти застосування, наприклад, у отриманні сполук формул (I), (II), (III) або (IV) та їх фармацевтично або ветеринарно прийнятних солей.

Вищезазначені фармацевтично або ветеринарно прийнятні солі охоплюють кислотно-адитивні та основно-адитивні солі.

Придатні кислотно-адитивні солі утворюють з кислотами, котрі утворюють нето-кисні солі. Приклади охоплюють ацетат, аспартат, бензоат, безилат, гідрогенкарбонат/карбонат, дисульфат/сульфат, камзилат, цитрат, едизилат, геміедизилат, езилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, пібензат, хлорид, бромід, йодид, ізетіонат, лактат, малат, малеат, малонат, мезилат, метилсульфат, 2-напзилат, нікотинат, нітрат, оротат, памоат, фосфат/гідрогенфосфат/дигідрогенфосфат, сахарат, стеарат, сукцинат, тартрат та тозилат.

Придатні солі основ утворюють з основами, котрі утворюють нетоксичні солі. Приклади охоплюють солі алюмінію, аргініну, бензатину, кальцію, холіну, діетиламіну, діоламіну, гліцину, лізину, магнію, меглуміну, оламіну, калію, натрію, трометаміну та цинку.

Для знайомства з придатними солями дивись ["Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl та Wermuth (WHey-VCH, Weinheim, Germany, 2002)].

Фармацевтично прийнятну сіль сполуки формули (I), (II), (III) або (IV) можна легко отримати змішуванням разом розчинів сполуки та потрібної кислоти або основи, які треба. Сіль може осаджуватися з розчину та бути зібраною фільтруванням, або може бути отриманою випарюванням розчинника. Ступінь іонізації солі може варіювати від повністю іонізованої до майже неіонізованої.

Фармацевтично прийнятні сольвати згідно з винаходом охоплюють гідрати та сольвати сполук формул (I), (II), (III) або (IV).

Також у рамках винаходу Е комплекси, як-то клатрати, комплекси включення ліки-хазяїн, де на відміну від вищезгаданих сольватів, ліки та хазяїн представлені у стехіометричній або нестехіометричній кількості. Також охоплені у цьому винаході комплекси фармацевтичних ліків, котрі містять два або більше органічних та/або неорганічних компонентів, котрі можуть бути у стехіометричній або нестехіометричній кількості. Утворені комплекси можуть бути іонізованими, частково іонізованими, або неіонізованими. Для огляду таких комплексів, дивись [J Pharm Sci, 64 (8), 128S-1288 by Halebian (August 1975)].

Сполуки формули (I), (II), (III) або (IV) можна модифікувати для утворення їх фармацевтично та/або ветеринарно прийнятних похідних при будь-якій функціональній групі у сполуках. Приклади таких похідних описані у: [Drugs of Today, Volume 19, Number 9, 1983, pp.499-538; Topics in Chemistry, Chapter 31, pp.306-316; та у "Design of Prodrugs" Н. Bundgaard, Elsevier, 1985, Chapter 1 (розкриття цих документів уведено як посилання)] та охоплюють: естери, карбонатні естери, геміестери, фосфатні естери, нітроестери, сульфатні естери, сульфоксиди, аміді, сульфонаміді, карбамати, азосполуки, фосфаміді, глікозиди, етери, ацеталі та кеталі.

Фахівцям буде ясно, що деякі групи, відомі у рівні техніки як "прогрупи", наприклад, описані [Н. Bundgaard у "Design of Prodrugs" (там же)] можна помістити на прийнятні функціональні групи, коли такі функціональні групи представлені у сполуках винаходу.

Сполуки формули (I), (II), (III) або (IV) можуть містити один або більше хіральних центрів, на базі асиметричного атому карбону визначені деякими значеннями R¹-R⁹ (наприклад, втор-бутил), або значенням цілого числа m. Такі сполуки існують у ряді стереоізомерних форм (наприклад, у формі пари оптичних ізомерів, або енантіомерів). Зрозуміло, що представлений винахід охоплює усі ізомери сполук винаходу, охоплюючи усі геометричні, таутомерні та оптичні форми, та їх суміші (наприклад, таутомерні або рацемічні суміші).

Сполуки винаходу можуть існувати у одній або більше таутомерних формах. Усі таутомери та їх суміші охоплені рамками представленого винаходу, наприклад, назва 2-гідроксипіридиніл може також означати таутомерну форму α -піридоніл.

Зрозуміло, що представлений винахід охоплює радіомічені сполуки формул (I), (II), (III) або (IV).

Сполуки формул (I), (II), (III) або (IV) та їх фармацевтично та/або ветеринарно прийнятні похідні можуть також існувати у більше ніж одній кристалічній формі, що відоме як поліморфізм. Усі так поліморфні форми ("поліморфи") охоплені рамками винаходу. Поліморфізм звичайно може відбуватися внаслідок змін температури або тиску, та може також бути результатом варіацій у процесі кристалізації. Поліморфи можуть відрізнятися різними фізичними характеристиками, та звичайно рентгенодифрактограмами, розчинністю, та точкою плавлення.

Якщо не встановлено інше, будь-який алкіл може бути лінійним або розгалуженим мати 1-8 атомів карбону, як-то 1-6 атомів карбону або 1-4 атомів карбону, наприклад, метил, етил, н-пропіл, і-пропіл, н-бутил, і-бутил, втор-бутил або трет-бутил. Коли алкіл містить більше одного атому карбону, він може бути ненасиченим. Відтак, термін C_{1-6} -алкіл охоплює C_{2-6} -алкеніл та C_{2-6} -алкініл. Подібно, термін C_{1-8} -алкіл охоплює C_{2-8} -алкеніл та C_{2-8} -алкініл, а термін C_{1-4} -алкіл охоплює C_{2-4} -алкеніл та C_{2-4} -алкініл.

Термін галоген застосовують стосовно флуору, хлору, бромю або йоду.

Якщо не встановлено інше, термін het охоплює будь-який ароматичний, насичений або ненасичений 4-, 5- або 6-членний гетероцикл, котрий містить до 4 гетероатомів, вибраних з N, O та S, Приклади таких гетероциклічних груп охоплює фурил, тієніл, піроліл, піролініл, піролідініл, імідазоліл, діоксоланіл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, імідазолініл, імідазолідініл, піразоліл, піразолініл, піразолідініл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, оксадіазоліл, триазоліл, тіадіазоліл, піраніл, піридил, піперидініл, діоксаніл, морфоліно, дитіаніл, тіоморфоліно, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, піперазиніл, сульфозаніл, тетразоліл, триазиніл, азепініл, оксазапініл, тіазепініл, діазепініл та тіазолініл. На додаток, термін гетероцикл охоплює конденсовані гетероцикліли, наприклад, бензімідазоліл, бензоксазоліл, імідазопіридиніл, бензоксазиніл, бензотіазоліл, оксазоліпіридиніл, бензофураніл, хінолініл, хіназолініл, хіноксалініл, дигідрохіназидиніл, бензотіазоліл, фталімідо, бензодіазепініл, індоліл та ізоіндоліл. Терміни het, гетероцикліл та гетероциклічний застосовано подібно.

Для уникнення невизначеності, якщо не встановлено інше, термін заміщення означає заміщення одним або більше визначеними замісниками. У випадку, де замісники можуть бути вибраними з ряду альтернативних груп, вибрані групи можуть бути однаковими або відмінними. Термін незалежно означає, що, там, де більше ніж один замісник є вибрано з ряду можливих замісників, ті замісники можуть бути однаковими або відмінними.

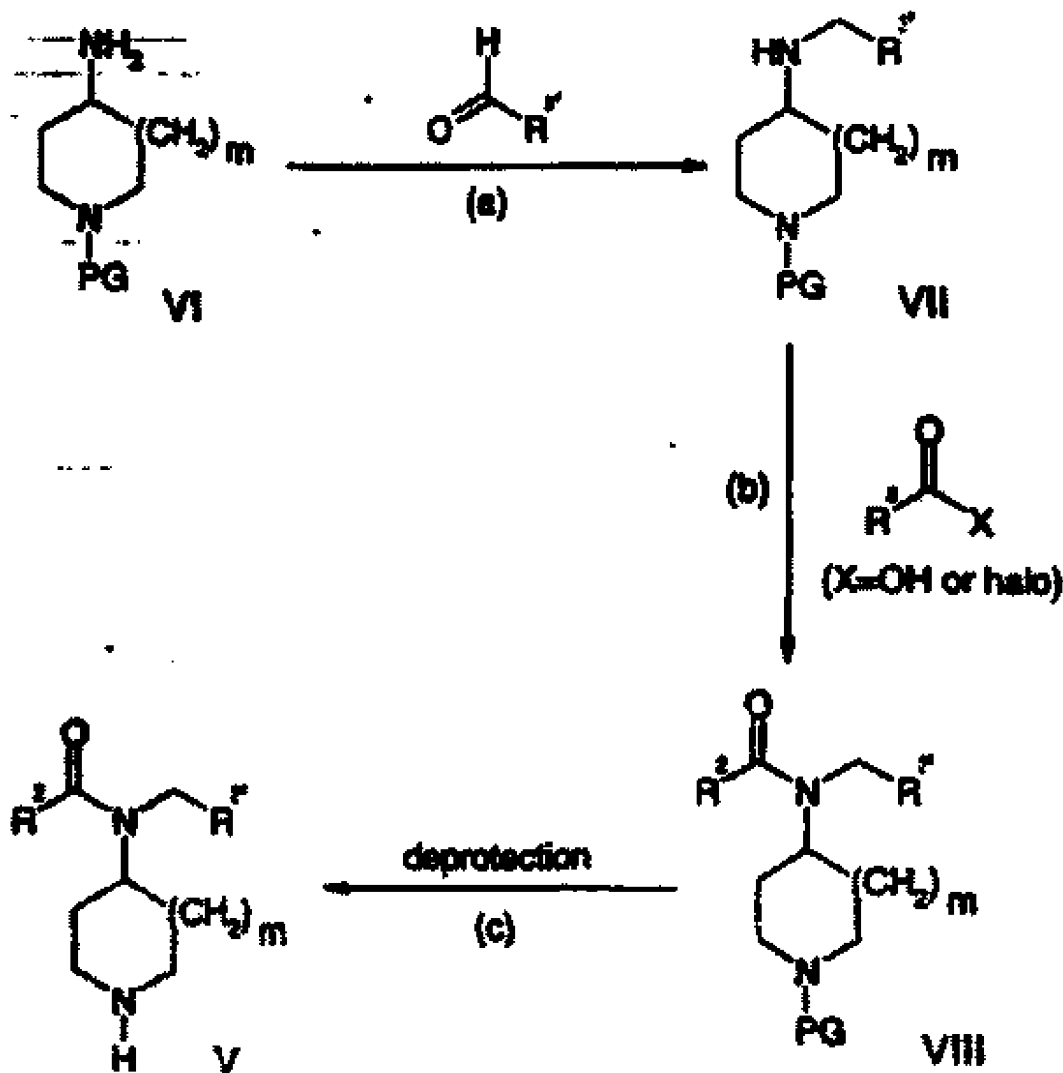
Далі, сполуки формул (I), (II), (III) та (IV) та їх фармацевтично та ветеринарно прийнятні похідні, їх радіомічені аналоги, ізомери, та поліморфи, позначено як "сполуки винаходу".

В одному втіленні винаходу, сполуки винаходу є фармацевтично та ветеринарно прийнятними похідними сполук формули (I), (II), (III) або (IV), як-то фармацевтично або ветеринарно прийняти солі або сольвати сполук формули (I), (II), (III) або (IV), (наприклад, фармацевтично або ветеринарно прийнятні солі сполук формули (I), (II), (III) або (IV)).

У ще одному втіленні винаходу, запропоновано сполуку винаходу, що є інгібітором ресорбції моноаміну серотоніну та/або норадреналіну, що має значення IC_{50} для SRI або NRI 200nM або менше. У наступному втіленні, сполука має значення IC_{50} для SRI та/або NRI 100nM або менше. У ще одному втіленні сполука має значення IC_{50} для SRI або NRI 50nM або менше. У ще одному втіленні, сполука має значення IC_{50} для SRI та NRI 50nM або менше. У ще одному втіленні сполука має значення IC_{50} для SRI та NRI 25nM або менше.

Згідно зі схемою 1, сполуки формули (V) можна отримувати зі сполук формули (VI) реакцією з альдегідом R^3 CHO, а потім реакцією з кислотою або галогенангідридом R^2COX (де X представляє OH або галоген) та зняття захисту.

Схема 1



У вищенаведеній схемі R^2 та m визначені вище, PG - захисна група, а група $-CH_2R$ задовольняє визначенню R.

(а) Відновне амінування

Реакція аміну 1° (VI) з альдегідом для утворення аміну 2° (VII) є реакцією відновного амінування, у котрій дегідратація аміну та альдегіду супроводжується відновленням утвореного іміну гідридом металу або гідруванням, у придатному розчиннику при кімнатній температурі. У цій реакції еквімолярні кількості аміну та альдегіду звичайно обробляють натрій триацетоксисборогідридом (STAB), $NaCN(BH)_3$ або $NaBH_4$, у придатному розчиннику (наприклад, ДХМ, ТГФ) при кімнатній температурі придатному розчиннику (наприклад, ДХМ, ТГФ) при кімнатній температурі протягом 1-24 годин. Альтернативно, надлишок відновнику (наприклад, $NaBH_4$, $LiAlH_4$, STAB) у придатному розчиннику (наприклад, ТГФ, MeOH, EtOH) додають після змішування аміну та альдегіду протягом 1-18 годин, як варіант, у присутності сушильного засобу (наприклад, молекулярних сит) або видаленням води, застосовуючи апарат Дина-Старка з придатним розчинником (наприклад, толуол, ксилол). Наступна альтернатива полягає у каталітичному гідруванні у присутності паладієвого або нікелевого каталізатору (наприклад, Pd/C, Ni Raney®) в атмосфері водню, як варіант, при підвищеній температурі та тиску, у придатному розчиннику (наприклад, EtOH).

Конкретніший приклад відновного амінування полягає в обробці альдегіду аміном у присутності 10% Pd/C, як варіант, у присутності триетиламіну, в етанолі приблизно при 415кПа (приблизно 60фунт/кв.дюйм) водню при кімнатній температурі протягом 18 годин, або надлишком натрій борогідриду у метанолі при кімнатній температурі протягом 6 годин.

(b) Утворення аміду

Утворення пептидного зв'язку між кислотою або галогенангідридом та аміном (VII) можна провести, застосовуючи:

- ацилгалогенід та амін (VII), з надлишком акцептору кислоти у придатному розчиннику, або
- кислоту, як варіант, звичайний засіб сполучення та амін (VII), як варіант, у присутності

каталізатору, з надлишком акцептору кислоти у придатному розчиннику.

Приклади таких реакції такі:

(i) Галогенхлорид (як варіант, утворений на місці) реагує з надлишком аміну (VII), як варіант, з надлишком аміну 3° , як-то Et_3N , основа Хуніга або NMM, у ДХМ або діоксані, як варіант, при підвищеній температурі протягом 1-24 годин;

(ii) кислота, WSCD1/DCCI/TBTU та HOBT/HOAT реагує з надлишком аміну (VII) та надлишком HMWI, Et_3N , основою Хуніга у ТГФ, ДХМ або EtOAc, при кімнатній температурі, протягом 4-48 годин; або

(iii) кислота та PYBOP®/PyBOP®/реагент Мукайяма реагує з надлишком аміну (VII) та надлишком NMM, Et_3N , основою Хуніга у ТГФ, ДХМ або EtOAc, при кімнатній температурі, протягом 4-24 годин.

Коли галогенангідрид - хлорангідрид (тобто, $\text{X}=\text{Cl}$), це можна створити на місці стандартними способами, а тоді він реагує з аміном (VII) та триетиламіном у дихлорметані при 70°C протягом 90 хвилин.

(c) Зняття захисту

Коли PG є придатною амінозахисною групою, переважно BOC, трифлуорацетат або бензил, видалення PG від (VIII), для утворення незахищеного аміну (V), проводять способом, селективним стосовно захисних груп, як деталізовано у ["Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd edition, by TW Greene та PGM Wuts. John Wiley та Sons, Inc., 1999, що уведено як посилання].

Приклади таких реакцій зняття захисту такі:

Коли PG - BOC, зняття захисту полягає в обробці (VIII) надлишком сильної кислоти (наприклад, HCl, TFOK) при кімнатній температурі у придатному розчиннику (наприклад, ДХМ, EtOAc, діоксан).

Коли PG - трифлуорацетат, зняття захисту полягає в обробці (VIII) основою (наприклад, K_2CO_3 , Na_2CO_3 , NH_3 , $\text{Ba}(\text{OH})_2$) у спирті (наприклад, MeOH, EtOH), як варіант, з водою та, як варіант, при підвищеній температурі.

Коли PG - Bz, зняття захисту полягає у переносному гідруванні з каталізом перехідним металом або сіллю перехідного металу (наприклад, Pd/C, $\text{Pd}(\text{OH})_2$) у присутності донору водню (наприклад, NH_4HCO_2) у полярному розчиннику (наприклад, тетрагідрофуран, етанол, метанол), як варіант, при підвищеній температурі та/або тиску, або каталітичному гідруванні у присутності паладієвого або нікелевого каталізатору (наприклад, Pd/C, Raney® Ni) в атмосфері водню, як варіант, при підвищеній температурі та тиску, у придатному розчиннику.

Більше конкретно:

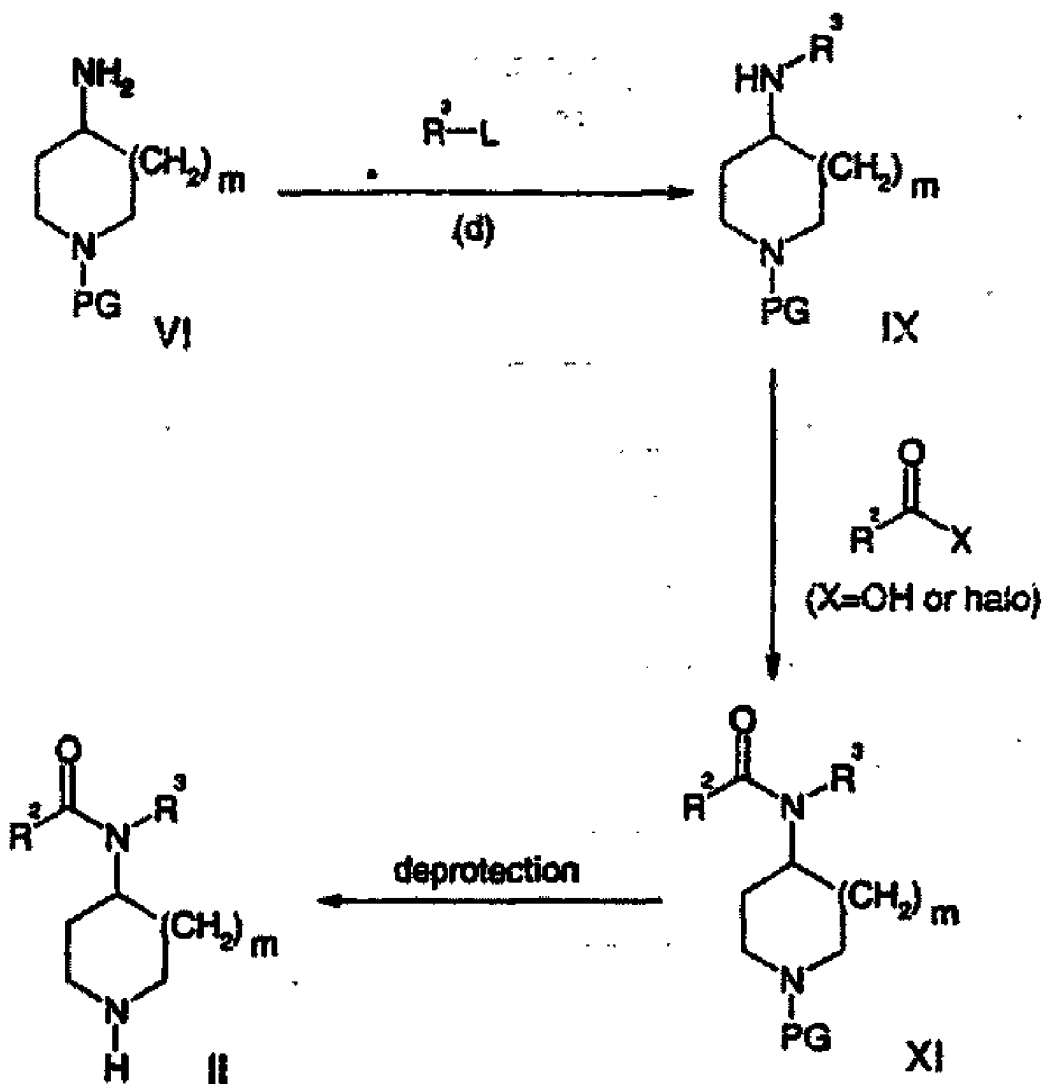
Коли PG - BOC, зняття захисту полягає в обробці надлишком 4M хлоридної кислоти у діоксані протягом 18 годин при кімнатній температурі. Або з TFOK у ДХМ протягом 4,5 годин при кімнатній температурі.

Коли PG - трифлуорацетат, зняття захисту полягає в обробці K_2CO_3 у суміші метанол:вода (5:1-10:1) при кімнатній температурі протягом 18 годин.

Коли PG - Bz, зняття захисту і полягає в обробці $\text{NH}_4^+\text{HCO}_2^-$ та 10% Pd/C в етанолі при обережному кипінні під зворотним холодильником протягом 6-20 годин.

Згідно зі схемою 2, сполуки формули (IX) можна отримувати зі сполук формули (VI) реакцією з $\text{R}^3\text{-L}$, де L - відщеплювана група, у придатних умовах. Утворену сполуку формули (IX) можна тоді перетворити у сполуку формули (II) утворенням амідів та зняттям захисту способом, аналогічним, описаному вище, відповідно Схемі 1.

Схема 2



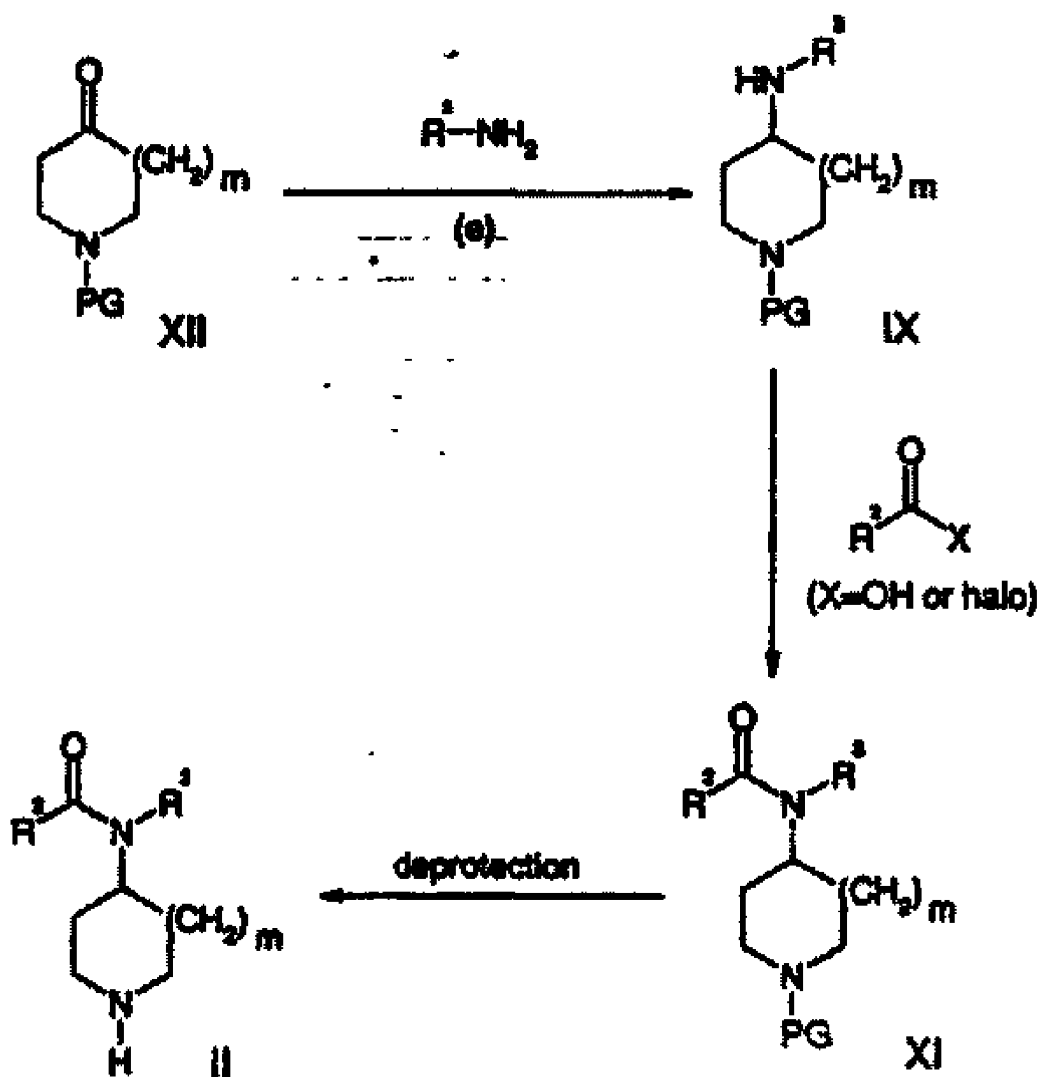
У вищенаведеній схемі R^2 , R^3 та m визначені вище, PG - придатна захисна група, а L - відщеплювана група, яка саме, залежатиме, серед іншого, від природи реакції та специфічних умов реакції. Придатні відщеплювані групи фахівцю будуть зрозумілими та описані у багатьох стандартних довідниках з органічної хімії, наприклад: ["Advanced Organic Chemistry", Jerry March, 3^d Edition, Wiley (1985), page 587, що уведено як посилання]; вони охоплюють галоген (наприклад, Br) та сульфонатні естери (наприклад, метансульфонат або трифлуорметансульфонат).

Зручно, R^3 - арил, L - Br, а реакцію (d) проводять у придатному розчиннику при підвищеній температурі у присутності паладієвого каталізатору. Такі опосередковані паладієм реакції арил-амінування добре відомі фахівцям.

Більш конкретний приклад способу згідно зі схемою 2 полягає в обробці арилброміду аміном формули (VI) у присутності трис(добензиліденацетон)дипаладію 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-динафтилу та натрій трет-бутоксиду у толуолі при 100°C протягом 18 годин.

Згідно зі схемою 3, сполуки формули (IX) можна отримувати з кетону формули (XII) реакцією з первинним аміном $\text{R}^3\text{-NH}_2$ у придатних умовах. Утворену сполуку формули (IX) можна тоді перетворити у сполуку формули (II) утворенням амідів та зняттям захисту способом, аналогічним описаному вище у Схемі 1.

Схем 3



У вищенаведеній схемі R^2 , R^3 та m визначені вище, а PG є придатною захисною групою.

Реакцію (e) первинного аміну $\text{R}^3\text{-NH}_2$ з кетоном (XII) можна зручно провести відновним амінуванням, у котрій дегідратація аміну та кетону супроводжується відновленням утвореного іміну наприклад, гідридом металу або гідруванням у придатних умовах.

Зручно реакцію аміну та кетону проводять у присутності титан (IV) тетраізопропоксиду у ТГФ при кімнатній температурі протягом 18 годин, а потім відновленням надлишком натрій борогідриду у метанолі при кімнатній температурі протягом 5 годин.

Фахівцю просто вибрати найприйнятніший шлях синтезу потрібної сполуки формули (I), (II), (III) або (IV). Вищенаведені схеми можна безумовно модифікувати згідно зі звичайним загальним рівнем фахівців.

Наприклад, фахівцю буде ясно, що гідроген, що приєднується до нітрогену піперидину або піролідину (залежно від значення m) незахищеного аміду (II) або (V) може бути заміщеним альтернативними групами, які потрібні для утворення сполук формули (I), де $n=1$ та $m=0$ або 1 застосуванням звичайних способів синтезу.

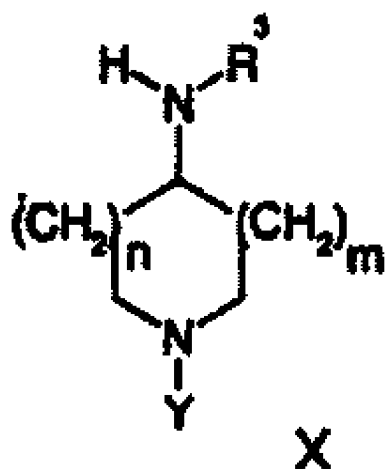
На додаток, сполуки формули (I), де $n=2$, а $m=0$ можна отримувати способами, аналогічними описаним вище, застосовуючи прийнятні вихідні матеріали.

Фахівцям ясно, що одна або більше чутливих функціональних груп можуть потребувати захисту та зняття захисту протягом синтезу сполуки формули (I), (II), (III) або (IV). Цього можна досягти звичайними способами, наприклад, як описано у ["Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd edition, by TW Greene та PGM Wuts. John Wiley та Sons, Inc., 1999, що уведено як посилання], де також описано способи видалення таких груп.

Фахівцям буде ясно, що деякі захищені похідні сполук винаходу котрі можна виробляти до кінцевого зняття захисту, можуть не виявляти фармакологічну активність як такі, але можуть у деяких випадках, застосовуватися перорально або парентерально та після цього метаболізувати у тілі з утворенням сполуки винаходу, котра є фармакологічно активною. Так похідні можна описати як проліки. Подалі, деякі сполуки винаходу можуть діяти як проліки для інших сполук винаходу.

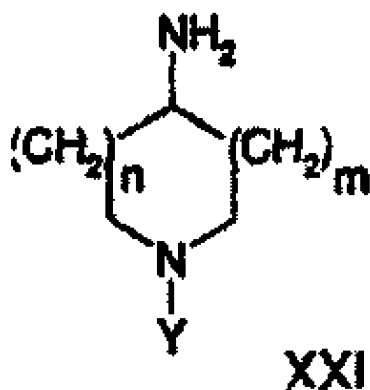
Відтак, згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано спосіб отримання сполуки формули (I), (II),

(III) або (IV), котрий полягає у реакції сполуки формули (X):



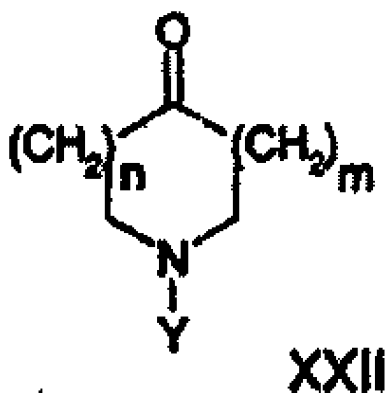
20 де R^3 , n та m визначені вище, а Y представляє R^1 або захисну групу, з кислотою або ацилгалогенідом R^2COX , де X представляє OH або галоген, та знятті захисту, якщо треба.

25 Коли R^3 охоплює метиленову групу, котра безпосередньо приєднана до атома нітрогену, тоді сполуку формули (X) можна отримувати реакцією сполуки формули (XXI) з альдегідом R^3CHO (де $-CH_2R^3$ задовольняє визначенню R^3).



40 Альтернативно, сполуку формули (X) можна отримувати реакцією сполуки формули (XXI) зі сполукою R^3-L , де L - відщеплювана група, як варіант, вибрана з галогеніду, метансульфонату та трифлуорметансульфонату.

Далі, сполуку формули (X) можна отримувати реакцією сполуки формули (XXII) зі сполукою R^3-NH_2 .



60 Деякі інтермедіати, описані вище, є новими сполуками та зрозуміло, що усі нові інтермедіати утворюють аспекти представленого винаходу.

65 Рацемічні сполуки можна відокремлювати, застосовуючи препаративну ВЕРХ та колонку з хіральною стаціонарною фаз, або розділяти, отримуючи окремі енантіомери, застосовуючи способи, відомі фахівцям у рівні техніки. На додаток, хіральні інтермедіати можна розділяти та застосовували для отримання хіральних сполук винаходу.

Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано один або більше метаболітів сполук винаходу при

утворенні in vivo.

Сполуки винаходу можуть мати переваги у тому, що вони є більш потужними, мають довшу тривалість дії, мають ширші межі активності, є більш стабільними, мають зменшену побічну дію або більш селективними, або мають інші корисні властивості у порівнянні зі сполуками попереднього рівня техніки.

Сполуки винаходу корисні, оскільки вони мають фармакологічну активність стосовно ссавців, охоплюючи людей. Відтак, вони корисні у лікуванні або попередженні розладів, у котрих залучено регуляцію функції транспортування моноаміну, більш конкретно, розладів, у котрих залучено інгібування серотоніну або норадреналіну, а особливо тих, у котрих залучено інгібування ресорбції серотоніну та норадреналіну.

Відповідно сполуки винаходу є корисними у лікуванні нетримання сечі, як-то справжнє нетримання при стресі (GSI), нетримання сечі при стресі (USI) або нетримання сечі у людей похилого віку; зверхактивний сечовий міхур (OAB), охоплюючи ідіопатичну детрусорну нестабільність, детрусорну зверхактивність, вторинну стосовно неврологічних хвороб (як-то, хвороба Паркінсона, розсіяний склероз, пошкодження спинного хребта та інсульт) та детрусорну зверхактивність, вторинну стосовно обструкції відтоку сечового міхура (наприклад, доброякісна гіперплазія простати (BPH), уретральна стриктура або стеноз); нічний енурез; нетримання сечі внаслідок комбінації вищенаведених станів (наприклад, справжнє нетримання при стресі, асоційзоване зі зверхактивним сечовим міхуром); та сечові симптоми, як-то частота та крайня необхідність.

З огляду на їх вищезгадану фармакологічну активність сполуки винаходу також корисні у лікуванні депресії, як-то депресії повнолітніх, повторної депресії, одиничних епізодів депресії, субсиндромальної симптоматичної депресії, депресії у пацієнтів з раком, депресії у пацієнтів з паркінсонізмом, депресії після інфаркту міокарду, дитячої депресії, депресії, індукованої поганим поведінням з дітьми, депресії безплідних жінок, депресії після пологів, передменструальної дисфорії та синдрому старечої сварливості.

З огляду на їх вищезгадану фармакологічну активність сполуки винаходу є також корисними у лікуванні когнітивних розладів, як-то деменція, особливо дегенеративна деменція (охоплюючи сенільну деменцію, хворобу Альцгеймера, хворобу Піка, хорею Гентингтона, хворобу Паркінсона та хворобу Крейцфельда-Якоба) та судинна деменція (охоплюючи багатойнфарктну деменцію), а також деменція, асоційшована з інтракраніал ураженням, травмою, інфекціями та асоційшованими станами (охоплюючи ВІЛ-інфекцію), метаболізм, токсини, аноксія та дефіцит вітамінів; помірні когнітивні порушення, асоційшовані зі старінням, особливо асоційшоване з віком порушення пам'яті (AAMI), розлад, викликаючий порушення пам'яті та асоційшоване з віком зниження когнітивної здатності (ARCD); психотичні розлади, як-то шизофренія та манія; розлади з компонентом тривоги, як-то генералізований розлад з компонентом тривоги, фобії (наприклад, агорафобія, соціальна фобія та легкі фобії), панічний розлад, obsесивно-компульсивний розлад, пост-травматичний стресовий розлад, змішані тривожність та депресія; розлади особистості, як-то неконтактний розлад особистості та гіперактивний розлад з дефіцитом уваги (ADHD); сексуальна дисфункція, як-то передчасна еякуляція, еректильна дисфункція самців (MED) та сексуальна дисфункція самиць (FSD) (наприклад, розлад сексуального пробудження у самиць (FSAD)); передменструальний синдром; сезонний афективний розлад (SAD); розлади харчування, як-то анорексія на нервовому ґрунті та булімія на нервовому ґрунті; ожиріння; пригнічення апетиту; хімічні залежності від ліків або зловживання речовинами, як-то схильність до нікотину, спирту, кокаїну, героїну, фенобарбіталу та бензодіазепінів; синдроми відвикання, як-то ті, що можуть виникати від вищезгаданої хімічної залежності; головний біль, як-то мігрень, кластерний головний біль, хронічна пароксизмальна гемікранія, головний біль, асоційшований з судинними розладами, головний біль, асоційшований з хімічними залежностями або синдроми відвикання від хімічної залежності, та головний біль при підвищеному тиску; біль; хвороба Паркінсона, як-то деменція при хворобі Паркінсона, нейролептично-індукований Паркінсонізм та пізня дискінезія); ендокринні розлади, як-то гіперпролактинемія; вазоспазм, як-то у церебральній судинній системі; мозжечкова атаксія; синдром Туретта; трихотиломанія; клептоманія; емоційна нестійкість; патологічні ридання; розлад сну (катаплексія); та шок.

З огляду на їх вищезгадану фармакологічну активність сполуки винаходу також корисні у лікуванні ряду інших станів або розладів, охоплюючи гіпотензію; розлади шлунково-кишкового тракту (охоплюючи зміни рухомості та секреції), як-то синдром подразненої товстої кишки (IBS), ілеус (наприклад, постоперативний ілеус та ілеус при сепсисі), гастропарез (наприклад, діабетичний гастропарез), виразка травного тракту, шлунково-стравохідний рефлюкс (GORD, або його синонім GERD), метеоризм та інші функціональні розлади кишечника, як-то диспепсія (наприклад, невиразкова диспепсія (NUD)) та несерцевий біль у грудях (NCCP); та синдром фіброміалгії.

З огляду на вищезгадану фармакологічну активність, сполуки винаходу можуть також бути корисними у лікуванні болю, як-то, біль від навантаження/розтягнення, постоперативний біль (біль після будь-якого хірургічного втручання), посттравматичний біль, опіки, інфаркт міокарду, гострий панкреатит, та ниркові коліки. Також синдроми гострого болю, асоційшовані з раком, звичайно внаслідок терапії, як-то токсичної хемотерапії, імунотерапії, гормональної терапії та радіотерапії. Подальші приклади охоплюють асоційшований з пухлинами біль, (наприклад, біль у кістках, головний біль та лицьовий біль, вісцеральний біль) або, асоційшован з рак терапії (наприклад, постхемотерапічні синдроми, синдроми хронічного постхірургічного болю, пострадіаційні синдроми), біль у спині, котрий може бути внаслідок грижі або зруйнованих міжхребцевих дисків, або аномальності поверхні суглобів, хрестецьово-здухвинних суглобів, параспинальних м'язів або задньої подовжньої зв'язки.

На додаток, сполуки винаходу можуть бути корисними у лікуванні невропатичного болю, що визначений як біль, викликаний первинним ураженням або дисфункцією нервової системи (визначення IASP). Пошкодження нервів може бути викликаним травмою та хворобою, а відтак термін 'невропатичний біль' охоплює багато

розладів різної етіології, що охоплюють, але без обмеження, діабетичну невропатію, постгерпетичну невралгію, біль у спині, невропатію при раку, індуковану хемотерапією невропатію, ВІЛ-невропатію, біль фантомних кінцівок, кистьовий тунельний синдром, хронічний алкоголізм, гіпотиреозидизм, тригемінальну невралгію, уремію, індуковану травмою невропатію, або дефіцит вітамінів.

Інші типи болю охоплюють, але без обмеження:

запальний біль, як-то артритний біль, охоплюючи ревматоїдний артрит (RA) та остеоартрит (OA), та запальну хворобу кишечника (IBD);

м'язо-скелетні розлади, охоплюючи але без обмеження міалгію, фіброміалгію, спондиліт, серонегативні (неревматоїдні) артропатії, несуглобовий ревматизм, дистрофінопатію, глікогеноліз, поліміозит, піоміозит;

Центральний біль або таламічний біль, який визначено як біль, викликаний ураженням або дисфункцією нервової системи, охоплюючи але без обмеження центральний біль після інсульту, розсіяний склероз, пошкодження спинного хребта, хворобу Паркінсона та епілепсію;

Серцевий та судинний біль, охоплюючи але без обмеження стенокардію, інфаркт міокарду, міральний стеноз, перикардит, феномен Райнауда, склеродому, ішемію скелетних м'язів;

Вісцеральний біль, та шлунково-кишкові розлади, охоплюючи біль, асоційований з дисменореєю, тазовий біль, цистит та панкреатит;

Головний біль, охоплюючи але без обмеження мігрень, мігрень з провісником епілептичного припадку, мігрень без провісника епілептичного припадку, головний біль з частими рецидивами, головний біль від напруги; та

Ротолицьовий біль, охоплюючи але без обмеження зубний біль, скронево-щелепний м'язолицьовий біль.

Розлади, що особливо цікаві, охоплюють нетримання сечі, як-то змішане нетримання, справжнє нетримання при стресі, нетримання сечі при стресі; біль; депресію; розлади з компонентом тривоги, як-то обсесивно-компульсивний розлад та посттравматичний стресовий розлад;

розлади особистості, як-то ADHD; сексуальна дисфункція; та хімічні залежності та синдроми відвикання від хімічної залежності.

Відтак, згідно з наступними аспектами винахід стосується:

i) сполуки винаходу для застосування у медицині людини або ветеринарній медицині;

ii) сполуки винаходу для застосування у лікуванні розладу, у котрому залучено регуляцію функції транспортування моноаміну, як-то нетримання сечі;

iii) застосування сполуки винаходу у виробництві медикаменту для лікування розладу, у котрому залучено регуляцію функції транспортування моноаміну;

iv) сполук винаходу для застосування у лікуванні розладу, у котрому залучено регуляцію серотоніну або норадреналіну;

N) застосування сполуки винаходу у виробництві медикаменту для лікування розладу, у котрому залучено регуляцію серотоніну або норадреналіну;

vi) сполук винаходу для застосування у лікуванні розладу, у котрому залучено регуляцію серотоніну або норадреналіну;

vii) застосування сполуки винаходу у виробництві у медикаменту для лікування розладу, у котрому залучено регуляцію серотоніну або норадреналіну;

viii) сполук винаходу для застосування у лікуванні нетримання сечі, як-то справжнього нетримання при стресі або нетримання сечі при стресі;

ix) застосування сполуки винаходу у виробництві медикаменту для лікування нетримання сечі, як-то справжнього нетримання при стресі або нетримання сечі при стресі;

x) способу лікування розладу, у котрому залучено регуляцію функції транспортування моноаміну, котрий полягає у застосуванні терапевтично ефективної кількості сполуки винаходу до пацієнта, що потребує такого лікування;

xi) способу лікування розладу, у котрому залучено регуляцію серотоніну або норадреналіну, котрий полягає у застосуванні терапевтично ефективної кількості сполуки винаходу до пацієнта, що потребує такого лікування;

xii) способу лікування розладу, у котрому залучено регуляцію серотоніну або норадреналіну, котрий полягає у застосуванні терапевтично ефективної кількості сполуки винаходу до пацієнта, що потребує такого лікування; та

xiii) способу лікування нетримання сечі, як-то справжнього нетримання при стресі або нетримання сечі при стресі, котрий полягає у застосуванні терапевтично ефективної кількості сполуки винаходу до пацієнта, що потребує такого лікування.

Ясно, що усі посилення на лікування охоплюють цілюще, паліативне та профілактичне лікування, якщо не встановлено інше.

Сполуки винаходу можна застосовувати поодиночі або як частину комбінованої терапії. Якщо застосовують комбінацію терапевтичних засобів, тоді активні інгредієнти можна застосовувати послідовно або одночасно в окремих або комбінованих фармацевтичних композиціях.

Приклади придатних засобів для приєднаної терапії охоплюють:

агоніст естрогену або селективний модулятор рецептору естрогену {наприклад, HRT терапії або лазофоксифен;

агоніст альфа-адренергічного рецептору, як-то фенілпропаноламін або R-450;

антагоніст альфа-адренергічного рецептору (наприклад, фенілоламін, доксазін, тамсулозін, теразін та празозин), охоплюючи селективний антагоніст альфа-адренергічного рецептору [наприклад, Приклад 19

WO98/30560];

бета-адренергічний агоніст (наприклад, кленбутерол);

антагоніст мускаринового рецептору (наприклад, толтеродин або оксibuтинін), охоплюючи антагоніст мускаринового рецептору M3 (наприклад, дарифенацин);

інгібітор Cox, як-то інгібітор Cox-2 (наприклад, целекоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб, парекоксиб або еторикоксиб);

антагоніст рецептору тахікініну, як-то антагоніст нейрокініну (наприклад, антагоніст NK₁, NK₂, NK₃);

агоніст рецептору бета 3;

ліганд 5HT₁ (наприклад, буспірон);

агоніст 5HT₁, як-то триптан (наприклад, суматриптан або наратриптан);

агоніст рецептору допаміну (наприклад, апоморфін, інструкція стосовно застосування якого як фармацевтичного засобу можна знайти у [US-A-5345117]), охоплюючи агоніст рецептору допаміну D2 (наприклад, праміприксал, сполука №PNU95686Pharmacia Upjohn; або ропінірол);

агоніст рецептору меланокортину (наприклад, меланотан II);

антагоніст рецептору PGE;

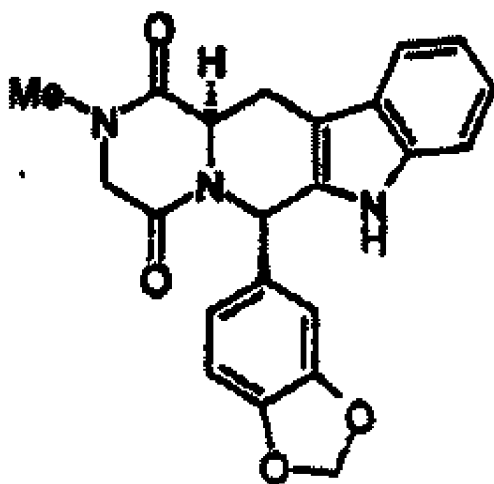
агоніст PGE1 (наприклад, алпростадил);

наступний інгібітор транспорту моноаміну, як-то інгібітор ресорбції норадреналіну (наприклад, ребоксетин), інгібітор ресорбції серотоніну (наприклад, сертралін, флуокстин, або пароксетин), або інгібітори ресорбції допаміну;

антагоніст рецептору 5-HT₃ (наприклад, ондапсетрон, гранісетрон, тропісетрон, азасетрон, доласетрон або алосетрон);

інгібітор фосфодіестерази (PDE), як-то інгібітор PDE2, (наприклад, еритро-9-(2-гідроксил-3-поніл)-аденін або [Приклад 100 EP 0771799, що уведено як посилання]), а зокрема інгібітор PDE5 (наприклад, силденафіл;

1-[[3-(4-дигідро-5-метил-4-оксо-7-пропілімідазо[5,1-і]-астразин-2-іл)-4-етоксифеніл]сульфоніл]-4-етилпіперазин, тобто, варденафіл, також відомий як Bayer BA 38-9456; або Icos Lilly's IC₃₅₁, дивись структуру нижче).



IC₃₅₁ (Icos Lilly)

Винахід таким чином стосується, згідно з наступним аспектом, комбінації, що містить сполуку винаходу разом з наступним терапевтичним засобом.

Для людини сполуки винаходу можна застосовувати поодиночі, але у терапії людини звичайно застосовують у суміші з придатним фармацевтичним ексципієнтом, розріджуване або носієм, вибраними з огляду на шлях застосування та стандартну фармацевтичну практику.

Наприклад, сполуки винаходу, можна застосовувати перорально, букально або сублінгвально у формі таблеток, капсул (охоплюючи м'які желатинові капсули), еліксири, розчини або суспензії, котрі можуть містити ароматизатори або барвники, для застосування негайного, подовженого, модифікованого, затриманого, подвійного, з регульованим вивільненням або пульсуючої доставки. Сполуки винаходу можна також застосовувати внутрішньоканвернозними ін'єкціями. Сполуки винаходу можна також застосовувати швидким диспергуванням або швидким розчиненням дозованих форм.

Такі таблетки можуть містити ексципієнти, як-то мікрокристалічну целюлозу, лактозу, натрій цитрат, кальцій карбонат, двоосновний кальцій фосфат, гліцин, та крохмаль (переважно кукурудзяний, картопляний або тапіоковий крохмаль), дезинтегратори, як-то натрій крохмаль гліколят, натрій-кроскармелоза та деякі комплексні силікати, та грануляційні зв'язуючі, як-то полівінілпіролідон, гідроксипропілметилцелюлозу (HPMC), гідроксипропілцелюлозу (ГПЦ), сахарозу, желатин та камедь акації. Додатково, можуть бути охопленими змащувальні засоби, як-то магній стеарат, стеаринова кислота, гліцерил бегенат та тальк.

Тверді композиції подібного типу можна також застосовувати як наповнювачі у желатинові капсули. Кращі ексципієнти охоплюють лактозу, крохмаль, целюлозу, молочний цукор або поліетиленгліколи високої молекулярної маси. Для водних суспензій та/або еліксирів сполуки винаходу та їх фармацевтично прийнятні солі, можна комбінувати з різними підсолоджувачами або ароматизаторами, барвниками, емульгаторами та/або

суспендувальними засобами та з розріджувачами, як-то вода, етанол, пропіленгліколь та гліцерин, та їх комбінаціями.

Дозовані форми з модифікованим або пульсуючим вивільненням можуть містити ексципієнти, як-то описані вище для форми з негайним вивільненням, разом з додатковими ексципієнтами, що діють як модифікатори швидкості вивільнення, що є покритими чи включеними у речовину пристрою. Модифікатори швидкості вивільнення охоплюють, але без обмеження, гідроксипропілметилцелюлозу, метилцелюлозу, натрій карбоксиметилцелюлозу, етилцелюлозу, ацетат целюлози, поліетилен-оксид, ксантанову камедь, карбомер, аміачно-метакрилатний кополімер, гідровану касторову олію, карнубський віск, парафіновий віск, ацетат-фталат целюлози, фталат гідроксипропілметилцелюлози, кополімер метакрилової кислоти та їх суміші. Дозовані форми з модифікованим або пульсуючим вивільненням можуть містити один чи комбінацію ексципієнтів. Ексципієнти, що є модифікаторами швидкості вивільнення можуть знаходитися у дозованій формі, тобто у матриці, та/або на дозованій формі, тобто на поверхні чи у покритті.

Дозовані композиції зі швидким диспергуванням або швидким розчиненням можуть містити наступні інгредієнти: аспартам, калій ацесульфам, лимонна кислота, натрій-кроскармелоза, кросповідон, діаскорбінова кислота, етилакрилат, етилцелюлоза, желатин, гідроксипропілметилцелюлоза, магній стеарат, манітол, метилметакрилат, м'ятний ароматизатор, поліетиленгліколь, аеросил, діоксид силіцію, крохмальний натрій-гліколят, натрій стеарилфумарат, сорбітол, ксилітол. Терміни диспергування або розчинення, що використано для опису композицій зі швидким диспергуванням або швидким розчиненням, залежать від речовини ліків, тобто, коли речовина ліків нерозчинна, можна виготовляти дозовану форму зі швидким диспергуванням, а коли речовина ліків розчинна, можна виготовляти дозовану форму зі швидким розчиненням.

Сполуки винаходу можна також застосовувати парентерально, наприклад, внутрішньовенно, внутрішньоартеріально, інтраперитонально, інтратекально, інтравентрикулярно, інтрауретрально, інтрастернально, інтракраніально, внутрішньом'язово, підшкірно, або їх можна також застосовувати вливанням. Для такого парентерального застосування їх краще застосовувати у формі, що може містити інші речовини, наприклад, сіль чи глюкоза до надання розчину ізотонічності з кров'ю. Водні розчини повинні бути буферованими (переважно до pH 3-9) якщо необхідно. Виготовлення придатної парентеральної композиції в стерильних умовах легко досягти стандартними фармацевтичними способами, добре відомими фахівцям у рівні техніки.

Для перорального та парентерального застосування до людини, рівні добової дози сполуки винаходу або її солі або сольвату звичайно є 10-500мг (у одиничній або поділених дозах).

Відтак, наприклад, таблетки або капсули сполуки винаходу або її солі або сольвату можуть містити 5мг-250мг активної сполуки для застосування одинично, двічі або більше за раз, як прийнятно. Лікар у будь-якому випадку визначатиме найпридатнішу дозу для будь-якого конкретного пацієнта, вона залежатиме від віку, масу та реакції конкретного пацієнта. Вищенаведені дози є середніми. Безумовно, можуть бути окремі випадки, де кращими є вищі або нижчі дози, і такі є у рамках цього винаходу. Фахівцю буде ясно, що у лікуванні деяких станів (охоплюючи PE), сполуки винаходу можна давати як одиничну дозу на основі "як потрібно".

Приклад композиції таблеток

Загалом, композиції таблеток звичайно містять приблизно 0,01мг-500мг сполуки згідно з представленим винаходом (або її сіль), повна маса таблетки може бути 50мг-1000мг. Ілюстровано приклад композиції для таблетки 10мг:

Інгредієнт	мас. %
Вільна основа або сіль сполуки	10,000*
Лактоза	64,125
Крохмаль	21,375
Натрій-кроскармелоза	3,000
Магній стеарат	1,500
* Цю кількість звичайно доводять згідно з активністю ліків на основі маси вільної основи.	

Сполуки винаходу можна також застосовувати інтраназально або інгаляціями та їх зручно доставляти у формі сухого порошку інгалятором або аерозольним розпиленням з контейнеру під тиском, насосу або розпилювачу із застосуванням придатного пропеленту, наприклад, дихлордифлуорметану, трихлорфлуорметану, дихлортетрафлуорметану, гідрофлуоралкау, як-то 1,1,1,2-тетрафлуоретан (HFA 134A [товарний знак]) або 1,1,1,2,3,3,3-гептафлуорпропан (HFA 227EA [товарний знак]), карбон діоксид або інший придатний газ. У випадку аерозолі під тиском, дозу можна визначати дозувальним клапаном. Контейнер під тиском, насос або розпилювач можуть містити розчин або суспензію активної сполуки, наприклад, застосовуючи суміш етанолу та пропеленту як розчинник, котрий може додатково містити лубрикант, наприклад, сорбітан триолеат. Капсули та патрони (зроблені, наприклад, з желатину) для застосування у інгаляторі або інсуфляторі можуть містити порошкову суміш сполуки винаходу та придатної порошкової основи, як-то лактоза або крохмаль.

Аерозоль або суху порошкову композицію переважно отримують такими, щоб кожна вимірjana доза містила 1-50мг сполуки винаходу. Повна добова доза з аерозолі повинна бути у межах 1-50мг, її можна застосовувати протягом доби одиничною дозою або більше, звичайно, у поділених дозах.

Сполуки винаходу можна також бути виготовити для доставки пульверизатором. Композиції для пульверизаторів можуть містити наступні інгредієнти як солюбілізатори, емульгатори або суспендувальні засоби:

вода, етанол, гліцерин, пропіленгліколь, поліетиленгліколі невеликої молекулярної маси, натрій хлорид, флуоркарбони, етери поліетиленгліколю, сорбітан триолеат, олеїнова кислота.

Альтернативно, сполуки винаходу можна застосовувати у формі супозиторію чи песарію, або їх можна застосовувати місцево у формі гелю, гідрогелю, лосьйону, розчину, крему, мазі або порошку для розпилення. Сполуки винаходу можна також застосовувати дермально або трансдермально, наприклад, застосуванням пластиру для шкіри. Їх можна також застосовувати окулярним, легеневим або ректальним шляхами.

Для офтальмологічного застосування, сполуки можна формувати як мікронізовані суспензії в ізотонічному, рН-доведеному, стерильному фізіологічному розчині, або, переважно, як розчини в ізотонічному, рН-доведеному, стерильному фізіологічному розчині, як варіант, у сполученні з консервантом, як-то бензилалконій хлорид. Альтернативно, їх можна формувати у мазах, як-то вазеліні.

Для застосування місцево до шкіри сполуки винаходу можна формувати як придатну мазь, що містить активну сполуку, суспендовану чи розчинену, наприклад, у суміші з одним або більше з наступного: мінеральне масло, рідкий вазелін, білий вазелін, пропіленгліколь, поліоксіетилен поліоксипропілен, емульгаторний віск та вода. Альтернативно, їх можна формувати як придатний лосьйон або крем, суспендованими чи розчиненими, наприклад, у суміші з одним або більше з наступного: мінеральне масло, сорбітан моностеарат, поліетиленгліколь, рідкий парафін, полісорбат 50, цетилові естери, віск, цетеариловий спирт, 2-октилдодеканол, бензиловий спирт та вода.

Сполуки винаходу можна також застосовувати у сполученні з циклодекстрином. Циклодекстрини відомі для утворення комплексів включення та невключення з ліками. Утворенням комплексу ліки-циклодекстрин можна модифікувати розчинність, швидкість розчинення, біодоступність та/або стабільність молекул ліків. Комплекси ліки-циклодекстрин є звичайно корисними для більшості дозованих форм та шляхів застосування. Як альтернативу безпосередньому комплексоутворенню з ліками циклодекстрин можна застосовувати як допоміжну добавку, наприклад, як носій, розріджувач або солюбілізатор. Альфа-, бета- та гамма-циклодекстрини є найчастіше використовуваними, а придатні приклади описані у [WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 та WO-A-98/55148].

Для перорального або парентерального застосування до людини рівні добових доз сполук формули (I), та їх фармацевтично прийнятних солей, є 0,01-30мг/кг (у одиничній або поділених дозах), а переважно 0,01-5мг/кг. Відтак таблетки містять 1мг-0,4г сполуки для застосування одинично чи двічі або більше за раз, як прийнято. Лікар визначатиме придатну для будь-якого конкретного пацієнта дозу у будь-якому випадку залежно від віку, маси та реакції конкретного пацієнта. Вищенаведені дози є середніми. Безумовно, можуть бути окремі випадки, де кращими є вищі або нижчі дози, і такі є у рамках цього винаходу. Пероральне застосування є кращим.

Для ветеринарного застосування сполуку винаходу застосовують як відповідну прийнятну композицію згідно з нормальною ветеринарною практикою та ветеринар визначатиме найприйнятніший для конкретної тварини режим дозування та шлях застосування.

Відтак згідно з наступним аспектом винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить сполуку винаходу та фармацевтично прийнятний ад'ювант, розріджувач або носій.

Вищенаведені комбінації можна також зручно застосовувати у формі фармацевтичної композиції, а відтак фармацевтичні композиції, що містять комбінацію, що визначено вище, разом з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм складають подальший аспект винаходу. Окремі компоненти таких комбінацій можна застосовувати послідовно або одночасно в окремих або комбінованих фармацевтичних композиціях.

Коли сполуку винаходу застосовують у сполученні з другою, терапевтична доза кожної сполуки можна відрізнитися від тої, коли сполук застосовують поодиночі. Прийнятні дози фахівцям зрозумілі.

Винахід ілюстровано наступними необмежувальними прикладами, де застосовано такі скорочення та визначення:

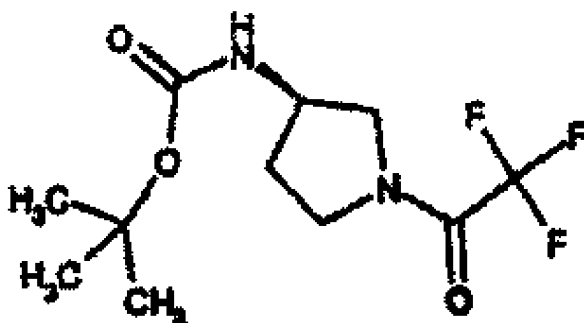
XIAT	хімічна іонізація при атмосферному тиску
Arbacel®	фільтрувальний засіб
br	широкий
BOC	трет-бутоксикарбоніл
CDI	карбонілдіімідазол
5	хімічний зсув
d	дублет
Δ	теплота
DCCI	дициклогексилкарбодіімід
DXM	дихлорметан
DMF	N,N-диметилформамід
DMCO	диметилсульфоксид
EP+	іонізація електророзпилюванням позитивне сканування
EP-	іонізація електророзпилюванням негативне сканування
HOAT	1-гідрокси-7-азабензотриазол
HOBT	1-гідроксибензотриазол
VERX	високоєфективна рідинна хроматографія
m/z	пік мас-спектру

МС	мас-спектр
NMM	N-метилморфолін
ЯМР	ядерний магнітний резонанс
q	квартет
s	синглет
t	триплет
TBTU	2-(1H-бензотрил-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуроній тетрафлуороборат
Tf	трифлуорметансульфоніл
ТФК	трифлуороцтова кислота
ТГФ	тетрагідрофуран
ТШХ	тонко-шарова хроматографія
TS ⁺	іонізація терморозпиленням позитивне сканування
WSCDI	1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід хлорид

Отримання та Приклади, що ілюструють винахід, ніяк не обмежують винахід. Усі температури надано у °C. Флеш-хроматографію проводили, застосовуючи силікагель Merck 60 (9385). хроматографію екстракцією твердою фазою (SPE) проводили, застосовуючи патрони Varian Mega Bond Elut (Si) (Anachem) під вакуумом 15мм Hg. Тонко-шарову хроматографію (ТШХ) проводили на силікагелевих планшетах Merck 60 (5729). Температуру плавлення визначали, застосовуючи апарат Gallenkamp MPD350 та не коректували. ЯМР проводили, застосовуючи спектрометр Varian-Unity Incva 400МГц або спектрометр Varian Mercury 400МГц. Мас-спектроскопію проводили, застосовуючи одинично-квадрольний мас-спектрометр Finnigan Navigator з електророзпилюванням або мас-спектрометр Finnigan aQa APCI.

Отримання 1

трет-бутил (3S)-1-(трифлуорацетил)піролідін-3-ілкарбамат



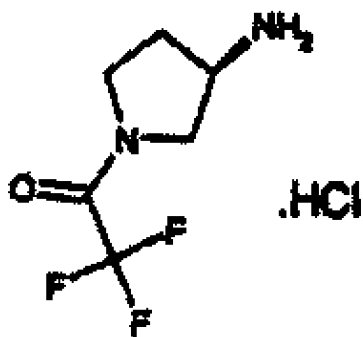
(3R)-3-{трет-бутоксикарбоніламіно}піролідін (3,0г, 16,1ммоль), що є комерційно доступним від Rurochem), та піридин (3,87мл, 48,3ммоль) розчиняли у дихлорметані (55мл) та реакційну суміш перемішували під азотом при 0°C протягом 1 години. Розчин ангідриду трифлуороцтової кислоти (2,64мл, 32,2ммоль) у дихлорметані (5мл) додавали краплями до реакційної суміші протягом 10 хвилин. Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном (100мл) та промивали насиченим розчином натрій гідрогенкарбонату, водою та тоді розсолем. Органічний шар відокремлювали, сушили магній сульфатом та концентрували у вакуумі. Сирий продукт азеотропно переганяли з толуолом (2x30мл), отримуючи заголовний продукт.

¹H ЯМР (DMCO-D₆, 400МГц): 1,40 (s, 9H), 1,82 (dd, 1H), 2,08 (dd, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,59-3,67 (brn, 2H), 4,06 (m, 1H), 7,22 (m, 1H)

МС EР+ m/z 281 [MH]⁺

Отримання 2

(3R)-1-(Трифлуорацетил)піролідін-3-амін хлорид



Вос-захищений амін з отримання 1 (4,59г, 16,1ммоль) розчиняли у дихлорметані (100мл) та реакційну суміш

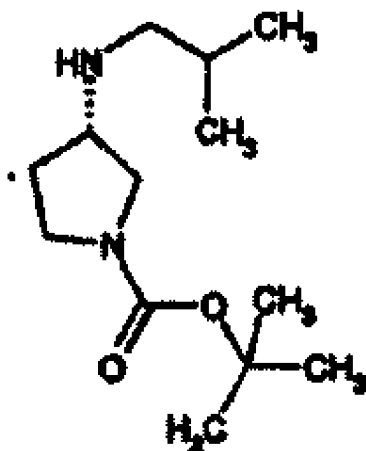
перемішували при 0°C протягом 1 години. Газуватий гідрогенхлорид продували тоді через розчином протягом 10 хвилин та реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури. Газуватий гідрогенхлорид та газуватий азот продували тоді через розчин протягом 15 та 10 хвилин відповідно та реакційну суміш концентрували у вакуумі, отримуючи заголовний продукт.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц): 1,27 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,61 (m, 1H)

МС ЕР+ m/z 183 [MH]⁺

Отримання 3

трет-бутил (3S)-3-[ізобутиламіно]піролідін-1-карбоксилат



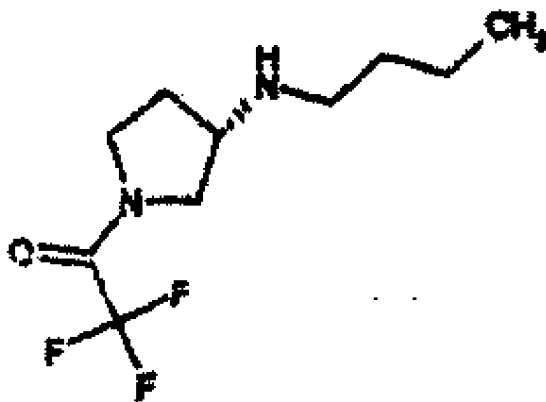
(3S)-3-Аміно-піролідін-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (3г, 16,1ммоль) додавали до розчину ізобутиральдегіду (1,61мл, 17,6ммоль) та 10% Pd/C (360мг) в етанолі (60мл) та реакційну суміш залишали приблизно при 415кПа (приблизно 60фунт/кв.дюйм) водню протягом 18 годин. Реакційну суміш фільтрували через Arbocel®, добре промивали етилацетатом. Фільтрат концентрували у вакуумі та сирий продукт очищали хроматографією на колонці на силікагелі елюючи сумішшю етилацетат: пентан 1:1, отримуючи заголовний продукт, 2,8г, (73%).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц): 0,92 (d, 6H), 1,44 (s, 9H), 1,83 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 2,39 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,60 (m, 1H)

МС ХІАТ+ 243 [MH]⁺

Отримання 4

(3S)-N-бутил-1-трифлуорацетилпіролідін-3-амід



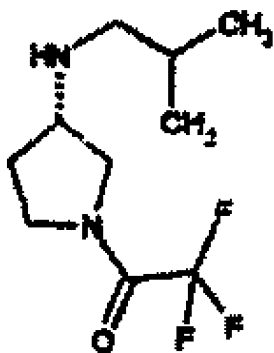
Триетиламін (1,9мл, 13,62ммоль) та бутаналь (1,3мл, 14,41ммоль) додавали до розчину (S)-1-(трифлуорацетил)піролідін-3-іламіну (3,0г, 13,62ммоль) [J. Med. Chem., 1996, 39(14), pg. 2771, №6] в етанолі (60мл). Реакційну суміш обробляли 10% Pd/C (300мг) та тримали приблизно при 415кПа (приблизно 60фунт/кв.дюйм) водню при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш фільтрували через Arbocel®, промивали етилацетатом. Фільтрат промивали насиченим розчином натрій гідрогенкарбонату, сушили магній сульфатом та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетат:пентан:триетиламін 25:75:0-100:0:0-99:0:1, отримуючи заголовний продукт.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц): 1,01 (t, 3H), 1,38 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,86-2,09 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 3,38-3,87 (brm, 6H)

МС ХІАТ+ m/z 239 [MH]⁺

Отримання 5

(3S)-N-ізобутил-1-(трифлуорацетил)піролідін-3-амін



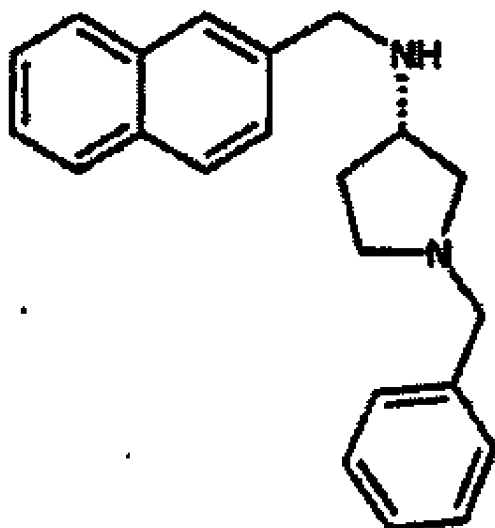
Цю сполуку отримували способом, подібним описаному для отримання 4, застосовуючи ізобутиральдегід.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц): 0,91 (t, 6H), 1,26 (d, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 4,09 (171, 1H)

МС ХІАТ+ m/z 239 $[\text{MH}]^+$

Отримання 6

(3S)-1-Бензил-N-(2-нафтилметил)піролідин-3-амін



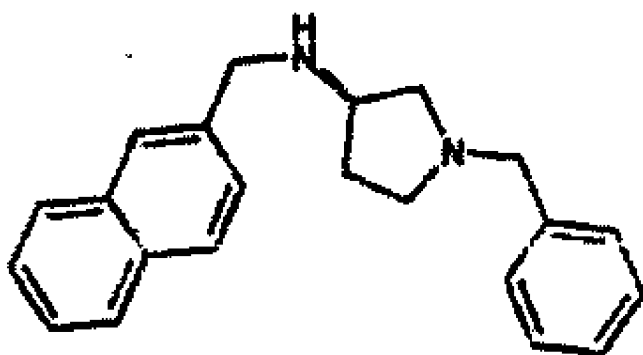
Розчин 2-нафталальдегіду (2,0г, 12,8ммоль) та (3S)-бензил-3-аміно-піролідину (2,37г, 13,4ммоль) у метанолі (30мл) перемішували під азотом при кімнатній температурі протягом 6 годин. Натрій борогідрид (969мг, 25,6ммоль) додавали та реакційну суміш залишали при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш розбавляли водою та екстрагували в етилацетат (x3) та органічні продукти комбінували, сушили магній сульфатом, та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметан:метанол 100:0 до 97:3, отримуючи заголовний продукт, 4,01г.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц): 1,62 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 2,48 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,92 (m, 2H), 7,26 (m, 5H), 7,44 (m, 3H), 7,68 (m, 4H)

МС ХІАТ+ m/z 317 $[\text{MH}]^+$

Отримання 7

(3R)-1-Бензил-N-(2-нафтилметил)піролідин-3-амін



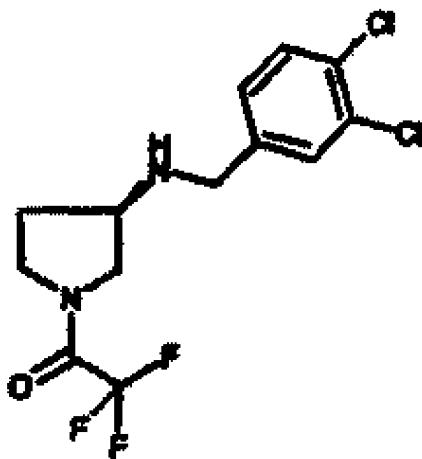
Заголовну сполуку отримували способом, подібним описаному для отримання 6, застосовуючи (3S)-1-бензил-3-аміно-піролідін.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц): 1,65 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 2,51 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 3,41 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,94 (s, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,28 (m, 4H), 7,43 (m, 3H), 7,69 (m, 4H)

МС ХІАТ+ m/z 317 $[\text{MH}]^+$

Отримання 8

(3S)-N-(3,4-Дихлорбензил)-1-(трифлуорацетил)піролідін-3-амін



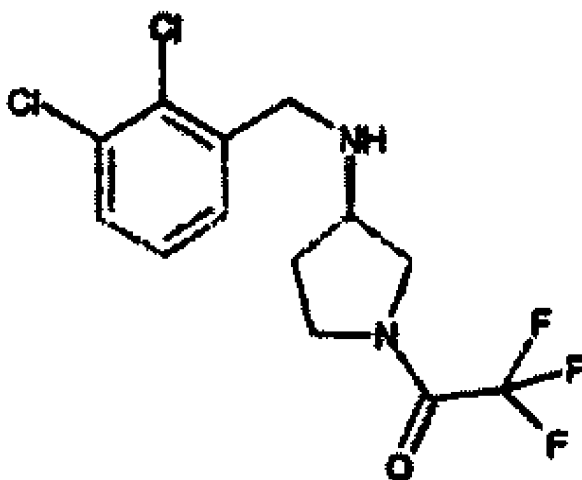
Цю сполуку отримували способом, подібним описаному при отриманні 6, застосовуючи амін з отримання 2 та 3,4-дихлорбензальдегід.

^1H ЯМР (DMCO-D_8 , 400МГц): 1,88 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 3,36-3,68 (m, 7H), 7,32 (m, 1H), 7,59 (m, 2H)

МС ХІАТ+ m/z 341 $[\text{MH}]^+$

Отримання 9

(3S)-N-(2,3-Дихлорбензил)-1-(трифлуорацетил)піролідін-3-амін



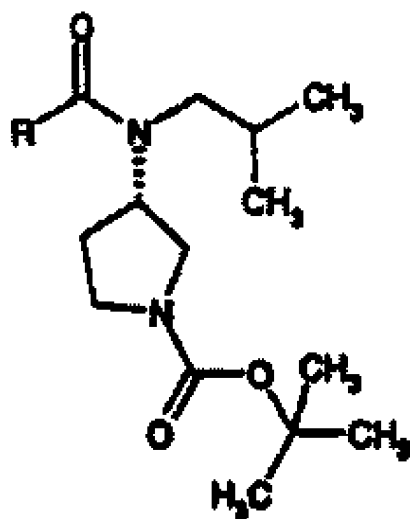
Цю сполуку отримували способом, подібним описаному для отримання 6, застосовуючи амін з отримання 2

та 2,3-дихлорбензальдегід.

¹H ЯМР (DMCO-D₆, 400МГц): 1,92 (m, 2H), 3,2S-3,64 (m, 7H), 3,83 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,51 (m, 2H)

МС ХІАТ+ m/z 341 [MH]⁺

Отримання 10-12



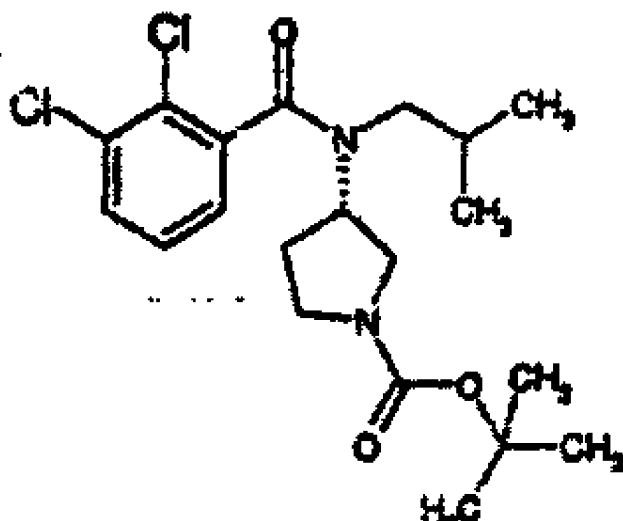
Прийнятну карбонову кислоту RCO₂H (1ммоль), розчиняли у дихлорметані (5мл), охолоджували у льодяній бані, та охолоджували розчин і обробляли оксалілхлоридом (0,248мл, 2,5ммоль) та 1 краплею N,N-диметилформаміду. Лід видаляли та реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури та тоді перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі та продукт додавали до розчину триетиламіну (0,229мл, 1,64ммоль) та аміну з отримання 3 (200мг, 0,83ммоль) у діоксані (10мл).

Реакційну суміш гріли до 70°C протягом 45 хвилин та тоді давали охолонути до кімнатної температури. Реакційну суміш концентрували у вакуумі та продукт переносили у дихлорметан та промивали 10% розчином лимонної кислоти та 2М розчином натрій гідроксиду. Органічний шар відокремлювали та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметан:метанол 100:0 до 98:2, отримуючи заголовні продукти.

Стр. №.	R	Дані
10		МС ХІАТ+ m/z 295 [MH] ⁺
11		¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): Суміш of rotameri 0,68, 0,98 (2xbs, 6H), 1,42,1,44 (2xs, 9H), 1,58-2,50 (m, 6H), 2,88-4,68 (m, 6H), 4,08, 4,38 (2xm, 1H), 6,96 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,20 (m,1H) МС ХІАТ+ m/z 279 [MH] ⁺
12		МС ХІАТ+ m/z 291 [MH] ⁺

Отримання 13

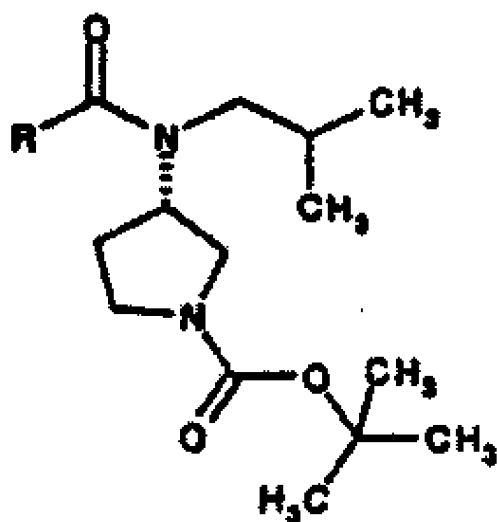
трет-Бутил (3S)-3-[(2,3-дихлорбензоїл)(ізобутил)аміно]піролідин-1-карбоксилат



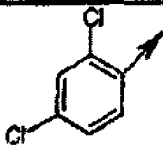
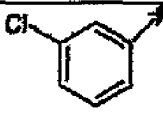
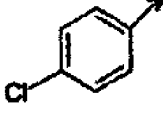
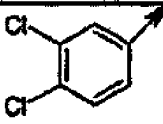
Амін з отримання 3 (200мг, 0,826ммоль) додавали до розчину триетиламіну (0,229мл, 1,652ммоль) у діоксані (5мл) та реакційну суміш обробляли 2,3-дихлорбензоїлхлоридом (207мг, 0,99ммоль). Реакційну суміш гріли до 70°C та перемішували протягом 90 хвилин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі та продукт переносили у дихлорметан та промивали 2М натрій гідроксидом та 10% розчином лимонної кислоти. Органічні продукти відокремлювали та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці на силікагелі, елюючи дихлорметаном, отримуючи заголовний продукт, 278мг, (81%).

МС ХІАТ+ m/z 315 $[MH]^+$

Отримання 14-17

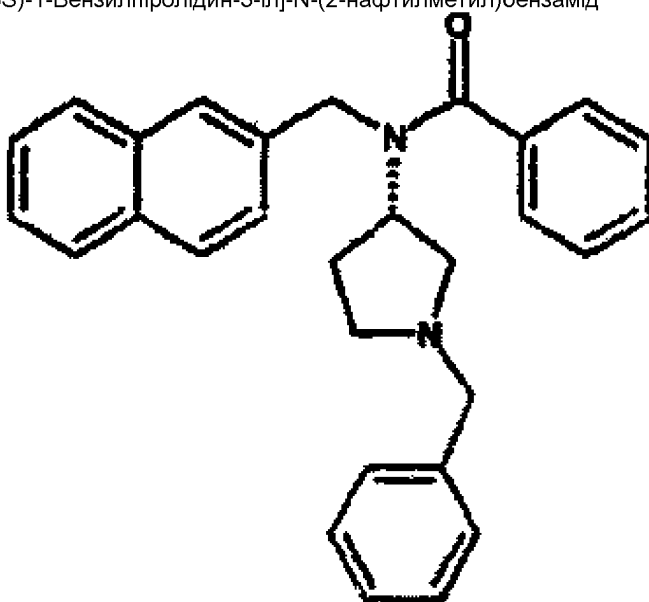


Наступні сполуки загальної формули вище були отримано способом, подібним описаному при отриманні 13, застосовуючи амін від отримання 3 та прийнятний галоген-хлорид:

Отр. №	R	Дані
14		МС ХІАТ+m/z315[МН] ⁺
15		¹ Н ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): погане розділення: 0,68 (bs, 8H), 1,37 (s, 9H), 2,00 (brn, 3H), 2,41 (s, 1H), 3,04 (bm, 3H), 3,43 (bm, 2H), 4,19 (bm, 1H), 7,14(d, 1H), 7,23 (m,3H) МС ХІАТ m/z 281 [МН] ⁺
16		¹ Н ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц): погане розділення 0,68 (bs, 6H), 1,36 (s, 9H), 1,93 (bm, 2H), 2,05 (bm, 1H), 2,48 (s, 1H), 3,04 (bm, 3H), 3,43 (bm, 2H), 4,20 (bm, 1H), 7,21 (d, 2H), 7,28 (d, 2H) МС ХІАТ+ m/z 281 [МН] ⁺
17		¹ НММР (CDCl ₃ , 400 МГц): пог. розділення: МС ХІАТ+m/z315[МН] ⁺

Отримання 18

N-[(3S)-1-Бензилпіролідін-3-іл]-N-(2-нафтилметил)бензамід



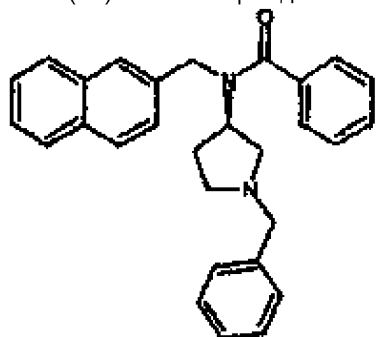
Бензоїлхлорид (0,12мл, 1,043ммоль) додавали до розчину аміну з отримання 8 (300мг, 0,948ммоль) та триетиламіну (0,26мл, 1,896ммоль) у дихлорметані (5мл) та реакційну суміш залишали під азотом при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш промивали водою та тоді розсолон, сушили магній сульфатом та концентрували у вакуумі, отримуючи заголовний продукт, 380мг.

¹Н ЯМР (CDCl₃, 400МГц): 1,83-2,62 (brn, 4H), 2,84 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 4,56 (m, 1H), 5,05 (m, 2H), 7,24 (m, 4H), 7,31-7,60 (m, 9H), 7,68 (m, 4H)

МС ЕР+ m/z 421 [МН]⁺

Отримання 19

N-(3S)-1-Бензилпіролідін-3-іл-N-(2-нафтилметил)бензамід



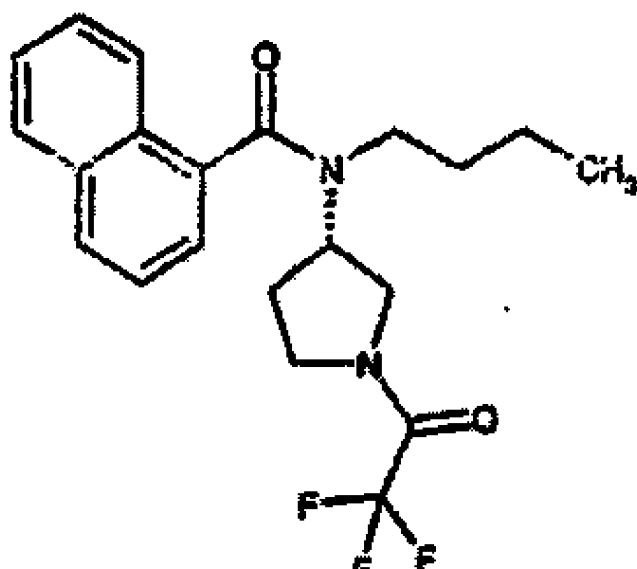
Заголовну сполуку отримували, застосовуючи спосіб, подібний описаному для отримання 18, застосовуючи амін з отримання 7.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц): 1,94-2,58 (brn, 6H), 2,86 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 5,08 (m, 2H), 7,23 (m, 4H), 7,34-7,60 (m, 9H), 7,69 (m, 4H)

МС ХІАТ+ m/z 421 $[\text{MH}]^+$

Отримання 20

N-бутил-N-[(3S)-1-(трифлуорацетил)піролідін-3-іл]-1-нафтамід



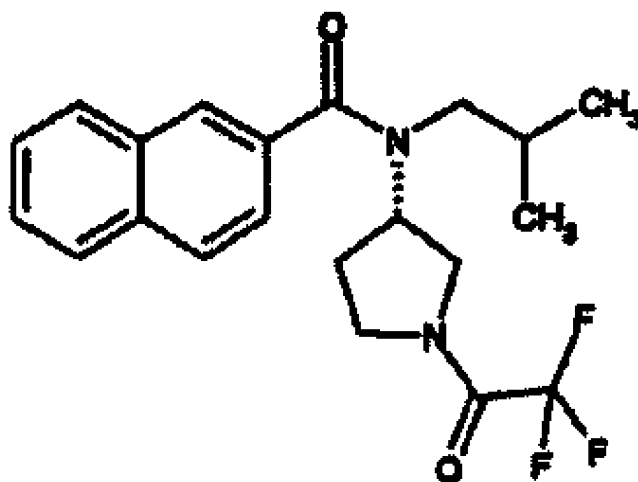
Цю сполуку отримували способом, подібним описаному для отримання 18, застосовуючи амін з отримання 4 та 1-нафтоїлхлорид.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц): 0,61 (m, 2H), 0,98 (m, 3H), 1,32-1,80 (brn, 4H), 3,06 (m, 2H), 3,27-3,66 (m, 4H), 5,28 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,62 (m, 1H), 7,89 (m, 2H)

МС ХІАТ+ m/z 393 $[\text{MH}]^+$

Отримання 21

N-ізобутил-N-[(3S)-1-(трифлуорацетил)піролідін-3-іл]-2-нафтамід



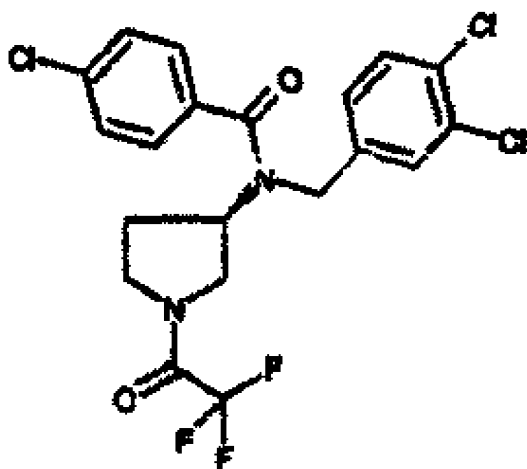
Цю сполуку отримували способом, подібним описаному для отримання 18, застосовуючи 1-нафтоїл хлорид та амін з отримання 3.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц): 0,84 (m, 8H), 2,00 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 4,38 (brm, 1H), 5,31 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,38-7,82 (m, 5H)

МС ХІАТ+ m/z 393 $[\text{MH}]^+$

Отримання 22

4-Хлор-N-(3,4-дихлорбензил)-N-[(3R)-1-(трифлуорацетилпіролідин-3-іл)бензамід



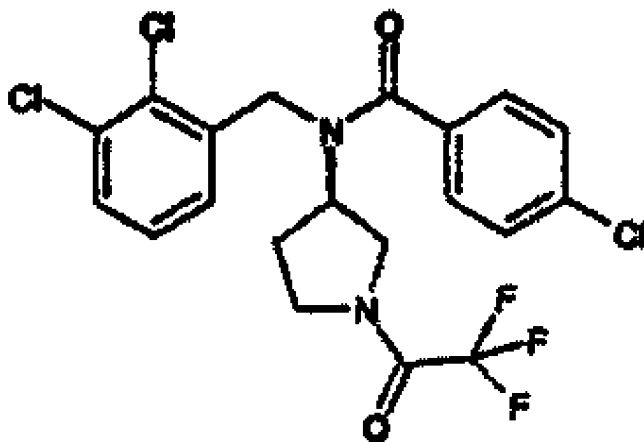
Амін з отримання 8 (180мг, 0,58ммоль) розчиняли у дихлорметані (3мл) та реакційну суміш обробляли триетиламіном (0,16мл, 1,16ммоль). Реакційну суміш охолоджували до 0°C та додавали краплями 4-хлорбензоїлхлорид (0,08мл, 0,63ммоль). Реакційну суміш перемішували під азотом протягом 18 годин. Реакційну суміш розбавляли ще дихлорметаном та промивали водою. Органічний шар сушили магній сульфатом та концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали хроматографією на колонці на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметан:метанол 100:0-95:5, отримуючи заголовний продукт.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400МГц): 2,02 (m, 2H), 3,37-3,62 (m, 4H), 4,61 (m, 2H), 5,68 (m, 1H), 7,22-7,59 (m, 7H)

МС ХІАТ+ m/z 479 $[\text{MH}]^+$

Отримання 23

4-Хлор-N-(2,3-дихлорбензил)-N-[(3S)-1-(трифлуорацетил)піролідин-3-іл]бензамід



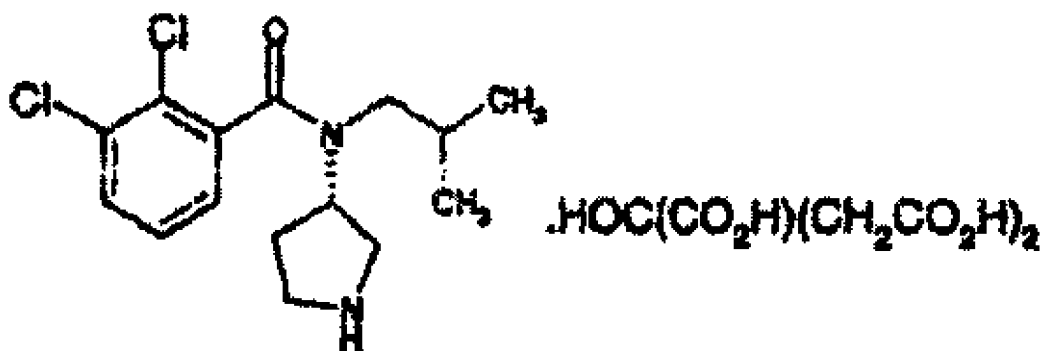
Цю сполуку отримували способом, подібним описаному для отримання 22, застосовуючи амін з отримання 9.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400МГц): 2,04 (m, 2H), 3,37-3,68 (m, 4H), 4,46-4,66 (m, 3H), 7,22-7,58 (brm, 7H)

МС ХІАТ+ m/z 479 $[\text{MH}]^+$

Приклад 1

2,3-Дихлор-N-ізобутил-N-[(3S)-піролідин-3-іл]бензамід цитрат



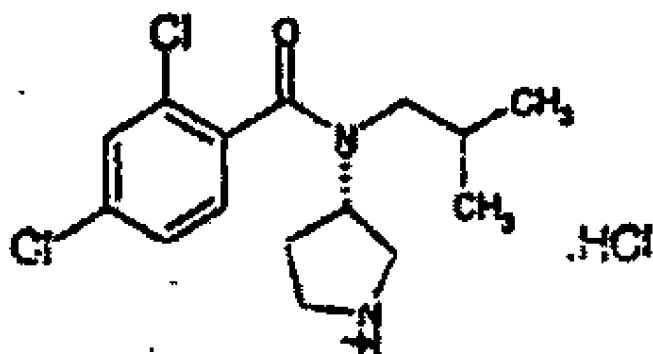
Вос-захищений продукт з отримання 13 (10,55г, 25,4ммоль) розчиняли у дихлорметані (20мл) під азотом та реакційну суміш обробляли трифлуороцтовою кислотою (20мл, 260,5ммоль). Реакційну суміш тоді перемішували при кімнатній температурі протягом 4,5 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі та залишок переносили у дихлорметан (200мл) та промивали 1М розчином натрій гідроксиду (100мл). Органічну фазу відокремлювали, сушили магній сульфатом та концентрували у вакуумі. Залишок азеотропно переганяли з етилацетатом (10х) та тоді сушили у вакуумі, отримуючи вільну основу загального продукту як безбарвне масло, 7,281г (91%). Ще одну порцію цього продукту (3,327г, 10,56ммоль) обробляли розчином лимонної кислоти (2,028г, 10,56ммоль) у метанолі, концентрували у вакуумі та сушили у високому вакуумі, отримуючи загальний продукт як рожевий твердий продукт, 4,61г.

^1H ЯМР (MeOD, 400МГц): 0,80 (t, 6H), 1,89 (m, 2H), 2,11 (brn, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,68-2,91 (m, 4H), 3,59 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 4,37 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,61 (m, 1H)

МС ХІАТ+ m/z 315 [MH⁺]

Приклад 2

2,4-Дихлор-N-зобутил-N-[(3S)-піролідин-3-іл]бензамід гідрохлорид

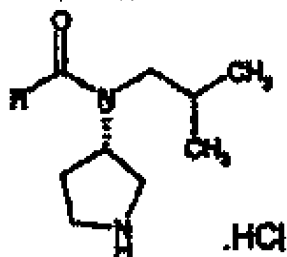


Вос-захищений продукт з отримання 14 (157мг, 0,561ммоль) додавали до розчину 4М хлоридної кислоти у діоксані (1мл) у дихлорметані (5мл) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі та продукт азеотропно переганяли з дихлорметаном та етером, а тоді розтирали з етером, отримуючи загальний продукт, 103,3мг, (87%).

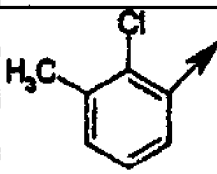
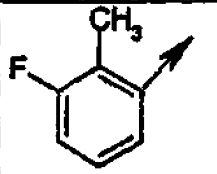
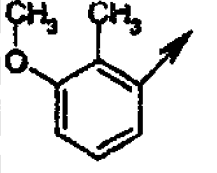
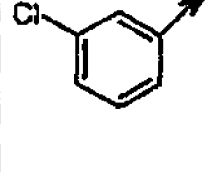
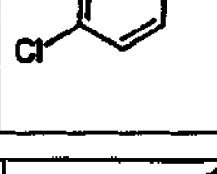
^1H ЯМР (MeOD, 400МГц): 0,80 (m, 6H), 1,89 (m, 1H), 2,51 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,58 (s, 1H)

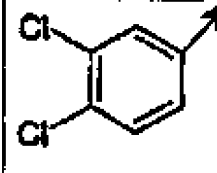
МС ХІАТ+ m/z 315 [MH⁺]

Приклади 3-8

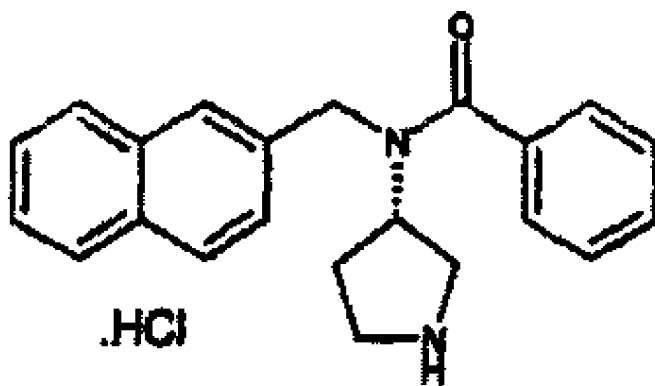


Наступні сполуки загальної формули вище були отримані способом, подібним описаному у прикладі 2, отримуючи хлорид сполуки:

Пр. №	R	Дані
3		¹ H ЯМР (MeOD, 400 МГц): 0,80 (m, 6H), 1,91 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,54 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,53 (m, 1H), 3,69 (m, 2H), 4,34 (m, 1H), 7,20 (q, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,41 (d, 1H) MC XIAT+ m/z 295 [MH ⁺]
4		¹ H ЯМР (MeOD, 400 МГц): 0,80 (d, 6H), 1,90 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,53 (m, 2H), 2,97 (m, 1H), 3,20 (m, 3H), 3,54 (t, 1H), 3,69 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 7,06 (bs, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,30 (q, 1H) MC XIAT+ m/z 279 [MH ⁺]
5.		¹ H ЯМР (MeOD, 400 МГц): 0,88 (d, 6H), 1,88 (m, 1H), 2,12 (d, 3H), 2,53 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,30 (m, 1H), 6,80 (q, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,23 (t, 1H) MC-XIAT+m/z291 [MH ⁺]
8		¹ H ЯМР (MeOD, 400 МГц): 0,83(d, 6H), 1,91(m, 1H), 2,52(m, 2H), 3,15(d, 2H), 3,22(m, 1H), 3,55(1, 1H), 3,65(m, 2H), 4,32(m, 1H), 7,38(d, 1H), 7,50(m, 3H) MC EP+ m/z 281 [MH ⁺]
7		¹ H ЯМР (MeOD, 400 МГц): 0,82(d, 6H), 1,92(m, 1H), 2,53(m, 2H), 3,20(d, 2H), 3,25(m, 1H), 3,54(t, 1H), 3,66(m, 2H), 4,30(m, 1H), 7,25(dd, 4H) MC EP+ m/z 281 [MH ⁺]

8		¹ H ЯМР (MeOD, 400 МГц): 0,82(d, 6H), 1,91(m, 1H), 2,51<m, 2H), 3,19(m, 3H), 3,51 (t, 1H), 3,62(m, 2H), 4,31 (m, 1H), 7,35(d, 1H), 7,65(m, 2H) MC EP+m/z315[MH ⁺]
---	---	---

Приклад 9
N-(2-Нафтилметил)-N-[(3S)-піролідин-3-іл]бензамід хлорид



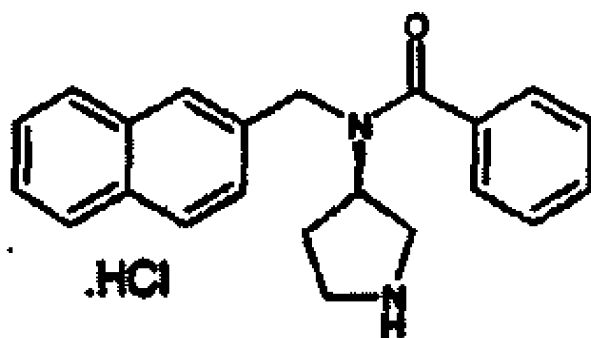
Розчин бензил-захищеного продукту з отримання 18 (370мг, 88ммоль), амініній форміат (555мг, 8,798ммоль) та 10% Pd/C (40мг) у етанолі (5мл) гріють при кипінні під зворотним холодильником під азотом протягом 8 годин. Реакційну суміш фільтрували через Arbocel®, промивали етанолом, та фільтрат концентрували у вакуумі. Сирий продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі елюючи сумішшю дихлорметан:метанол:0,88 аміак 100:0:0-90:10:1. Продукт розчиняли у мінімумі розчину етерної хлоридної кислоти у дихлорметані та концентрували у вакуумі, Продукт розтирали з етером (x3) та сушили у вакуумі, отримуючи заголовний продукт, 120мг, (38%).

^1H ЯМР (ДМСО- D_6 , 400МГц): 2,08 (m, 2H), 2,98 (brs, 1H), 3,69 (m, 3H), 4,43 (m, 1H), 4,61 (m, 2H), 7,25-7,59 (m, 9H), 7,68 (m, 1H), 7,93(m, 3H)

МС ХІАТ+ m/z 331 [MH] $^+$

Приклад 10

N-(2-Нафтилметил)-N-[(3S)-піролідін-3-іл]бензамід хлорид



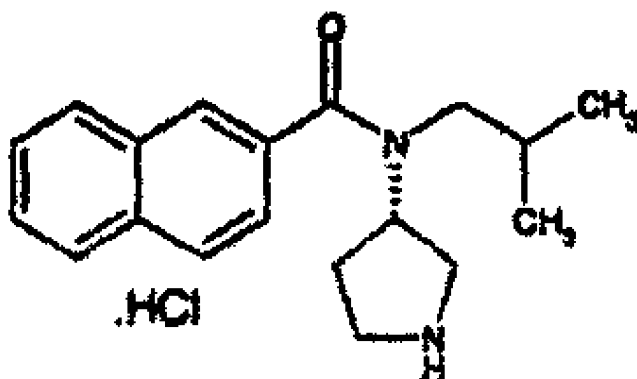
Заголовну сполуку отримували, застосовуючи спосіб, подібний описаному, наприклад, 9, застосовуючи бензил-захищений продукт отримання 19 як вихідний матеріал, 160мг, (47%), заголовного продукту збирали.

^1H ЯМР (ДМСО- D_6 , 400МГц): 2,11 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 3,35 (brm, 3H), 4,44 (m, 1H), 4,68 (m, 2H), 7,28-7,56 (brm, 9H), 7,81 (m, 1H), 7,96 (m, 3H)

МС ЕР+ m/z 331 [MH] $^+$

Приклад 11

N-ізобутил-N-[(3S)-піролідін-3-ін-2-нафтамід гідрохлорид



Калій карбонат (92мг, 0,66ммоль) додавали до розчину захищеного трифлуорацетатом продукту отримання 21 (130мг, 0,33ммоль) у воді (0,5мл) та метанол (5мл) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі та сирий продукт розчиняли у суміш 10% калій карбонат розчин:етилацетат 1:1 (25мл). Органічну фазу сушили магній сульфатом та концентрували у вакуумі. Сирий продукт розчиняли в етилацетаті, обробляли 1М хлоридною кислотою у етері та перемішували

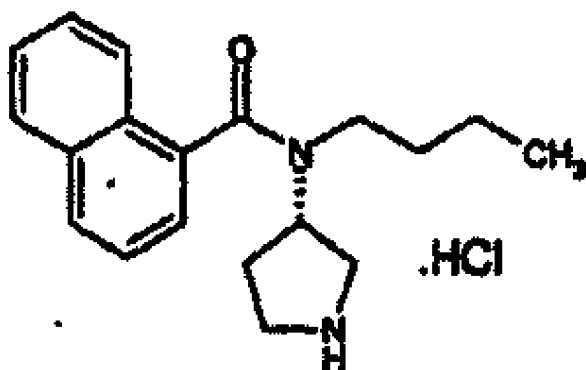
при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували у вакуумі для утворення заголовного продукту.

¹H ЯМР (MeOD, 400МГц): 0,69 (d, 6H), 1,93 (m, 1H), 2,56 (m, 2H), 3,25 (m, 3H), 3,55 (l, 1H), 3,30 (m, 2H), 4,36 (m, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,96 (m, 4H)

МС ЕР⁺ m/z 298 [MH]⁺

Приклад 12

N-Бутил-N-(3S)-піролідин-3-іл]-1-нафтамід гідрохлорид



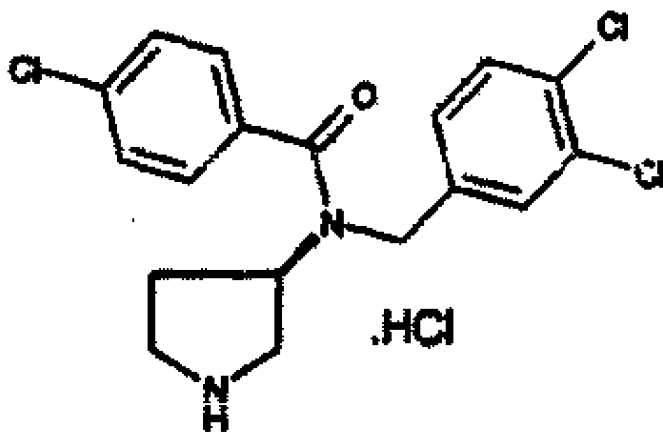
Цю сполуку отримували способом, подібним описаному у прикладі 11, застосовуючи захищений трифлуорацетатом продукт з отримання 20 як вихідний матеріал.

¹H ЯМР (MeOD, 400МГц): 0,62 (m, 3H), 1,04 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 3,21 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 4,42 (m, 1H), 7,30 (s, m, 1H), 7,57 (m, 3H), 7,68 (m, 1H), 8,00 (m, 2H)

МС ЕР⁺ m/z 297 [MH]⁺

Приклад 13

4-Хлор-N-(3,4-дихлорбензил)-N-(3R)-піролідин-3-іл]бензамід хлорид

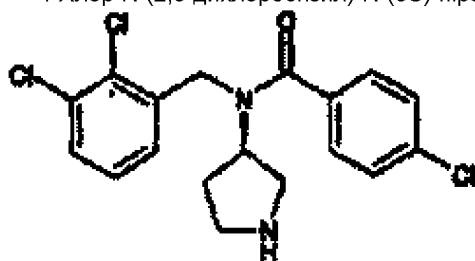


Цю сполуку отримували способом, подібним описаному у прикладі 11, застосовуючи захищений трифлуорацетатом продукт отримання 22 як вихідний матеріал. Збирали 75мг, (47%), заголовного продукту.

¹H ЯМР (DMSO-D₆, 400МГц): 1,5 8(m, 1H), 1,83 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,81 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 4,61 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,39-7,59 (m, 7H)

Приклад 14

4-Хлор-N-(2,3-дихлорбензил)-N-(3S)-піролідин-3-іл]бензамід хлорид



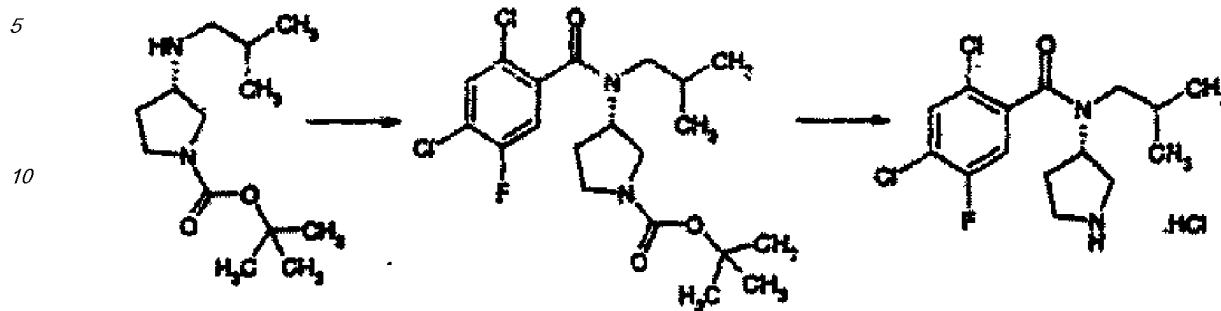
Цю сполуку отримували способом, подібним описаному у прикладі 11, застосовуючи захищений трифлуорацетатом продукт отримання 23 як вихідний матеріал, 90мг, (52%), заголовного продукту збирали.

¹H ЯМР (DMSO-D₆, 400МГц): 1,62 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,61 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 4,28 (m, 1H); 4,59 (t, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,42-7,58 (m, 6H)

МС ЕР⁺ m/z 385 [MH]⁺

Приклад 15

2,4-Дихлор-5-флуор-N-ізобутил-N-[(3S)-піролідин-3-іл]бензамід хлорид



Трет-бутил {3S}-3-[(2,4-дихлор-5-флуорбензоїл)(ізобутил)аміно]піролідин-1-карбоксилат отримували способом, подібним описаному при отриманні 13, застосовуючи амін з отримання 3 та 2,4-дихлор-5-флуорбензоїлхлорид, отримуючи потрібний продукт, 340мг.

МС ЕР+ m/z 455 [MNa]⁺.

2,4-Дихлор-5-флуор-N-ізобутил-N-[(3S)-піролідин-3-іл]бензамід хлорид отримували з вищенаведеної сполуки способом, подібним описаному у прикладі 2 для утворення заголовного продукту як білуватий твердий продукт, 100мг.

МС ХІАТ+ m/z 333 [MH]⁺.

Виявлено: С, 47,22; Н, 5,87; N, 7,08%. Розраховано для C₁₅H₁₉Cl₂FN₂O. HCl·0,6H₂O: С, 47,17; Н, 5,64; N, 7,33%.

Приклад 16

Значення ІК₅₀ NRI та ІК₅₀ SRI сполук прикладів 1-14 визначали так. Результати представлено нижче у таблиці.

Біологічна активність

Сполуки тестували на біологічну активність за їх здатністю інгібувати поглинання серотоніну та/або норадреналіну транспортерами серотоніну та/або норадреналіну людини так.

(i) Культивация клітин

Клітини нирок ембріону людини (HEK-293) стабільно трансфектовані людиною транспортером серотоніну (hSERT), транспортером норадреналіну (hNET) або транспортером допаміну (hDAT), культивували стандартними способами культивування клітин (клітини вирощували при 37 °С та 5% CO₂ у модифікованому Дульбекко культивативному середовищі Ігла (DMEM), доповненому 10% діалізованої сироватки зародка теляти (СЗТ), 2мМ L-глутаміном та 250мкг/мл генетицину (клітини hSERT та hNET) або культивативному середовищі DMEM, доповненому 5% СЗТ, 5% сироватки новонародженого теляти, 2мМ L-глутаміном та 2,5мг/мл пуроміцину (клітини hDAT). Перед дослідженням клітини збирали розділенням, застосовуючи розчин для розділення клітин (Sigma) та центрифугуванням, та ресуспендували у стандартному буфері для дослідження (дивись нижче) при густині життєздатних клітин 75000клітини/мл.

(i) Визначення потужності інгібітору

Усі тест-сполуки розчиняли у 100% ДМСО при 4мМ та розбавляли 1% ДМСО у воді, отримуючи прийнятні тест-концентрації. Дослідження проводили у 96-коміркових планшетах з фільтрувальним дном. Клітини, що експресують прийнятний транспортний білок людини (75000 клітин/комірку) попередньо інкубували при 25°С у стандартному буфері для дослідження, що містить тест-сполуку, стандартний інгібітор (позитивний контроль) або носій сполуки (ДМСО у воді; кінцева концентрація ДМСО була 0,1% у кожній комірці) протягом 5 хвилин. Реакції починали додаванням субстратів ³Н-серотоніну, ³Н-норадреналіну або ³Н-допаміну. Усі реакції проводили при 25°С в інкубатор при струшуванні. Час інкубування 5 хвилин для дослідження hSERT та hDAT та 15 хвилин для дослідження hNET. Реакції зупиняли додаванням льодяного промивального буферу (дивись нижче), після фільтрування суміші, застосовуючи вакуумний колектор та швидко промивали льодяним промивальним буфером. Кількість ³Н-субстрату, уведеного у клітини, тоді визначали: Фільтровані/промиті планшети сушили при 45°С протягом 1 години, додавали сцинтиляційну рідину та радіоактивність вимірювали сцинтиляційним підрахунком. Потужність тест-сполук визначали як значення ІК₅₀ (концентрація тест-сполуки, потрібна для інгібування специфічного поглинання радіоміченого субстрату клітинами на 50% відносно максимуму (тільки носій сполуки) та мінімуму реакції (повне інгібування стандартним інгібітором).

(iii) Склад стандартного буферу для дослідження:

Трис(гідроксиметил)амінометан хлорид (26мМ)

NaCl (124мМ)

KCl (4,5мМ)

KH₂PO₄ (1,2мМ)

MgCl₂·6H₂O (1,3мМ)

Аскорбінова кислота (1,136мМ)

Глюкоза (5,55мМ)

pH 7,40

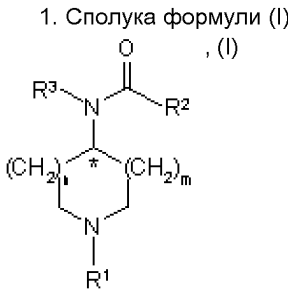
CaCl₂ (2,8мМ)
Паргіпін (100мкМ)
Зауваження: рН буферу довели до 7,40 1М NaOH перед додаванням CaCl₂ та паргіліну.
Склад промивального буферу:
Трис(гідроксиметил)метиламін (26мМ)
NaCl (124мМ)
KCl (4,5мМ)
KH₂PO₄ (1,2мМ)
MgCl₂, 6H₂O (1,3мМ)
Аскорбінова кислота (1,136мМ)
рН 7,40 при 4°С з 6М HCl
(iv) Резюме параметрів дослідження

	Дослідження hSERT	Дослідження hDAT	Дослідження hNET
Клітин на комірку	75,000	75,000	75,000
Концентрація субстрату	³ H-5НТ (50нМ)	³ H-Допамін (200нМ)	³ H-Норадреналін (200нМ)
Час інкубування (хвилин)	5	5	15

Таблиця		
Сполука	SRI ІK ₅₀ (нМ)	NRI ІK ₅₀ (нМ)
Приклад 1	13,9	14,1
Приклад 2	9,6	28,5
Приклад 3	22,3	21,2
Приклад 4	18,8	45,9
Приклад 5	10,9	32,9
Приклад 6	45,2	56,9
Приклад 7	5,6	55,4
Приклад 8	7,5	16,6
Приклад 9	5,6	14,0
Приклад 10	7,6	7,6
Приклад 11	3,2	17,0
Приклад 12	21,5	26,3
Приклад 13	8,8	3,1
Приклад 14	43,0	57,1
Приклад 15	17,5	71,6

Зручно, виділяти сполуки винаходу у формі вільної основа, але можна отримувати фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі сполук винаходу, застосовуючи звичайні засоби. Сольвати (наприклад, гідрати) сполуки винаходу можна утворювати на одному з вищезгаданих етапів способу.

Формула винаходу



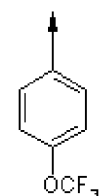
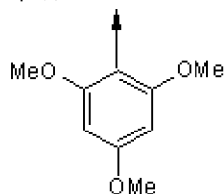
та її фармацевтично та/або ветеринарно прийнятні похідні, де
R¹ - H;
R² - арил або гетероарил, кожний з яких, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, незалежно вибраним з групи: C₁₋₈-алкіл, C₁₋₈-алкоксил, OH, галоген, CF₃, OCF₃, SCF₃, гідроксі-C₁₋₆-алкіл, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₆-алкіл та C₁₋₄-алкіл-S-C₁₋₄-алкіл;
R³ - C₁₋₆-алкіл, C₃₋₈-циклоалкіл, C₃₋₈-циклоалкіл-C₁₋₆-алкіл, арил, het, арил-C₁₋₄-алкіл або het-C₁₋₄-алкіл, де циклоалкіл, арил або група het, як варіант, заміщені принаймні одним замісником, незалежно вибраним з групи: C₁₋₆-алкіл, C₁₋₆-алкоксил, OH, галоген, CF₃, OCF₃, SCF₃, гідроксі-C₁₋₆-алкіл, C₁₋₄-алкокси-C₁₋₆-алкіл та C₁₋₄-алкіл-S-C₁₋₄-алкіл;
n = 1 або 2, за умови, що коли n=1, m=0 або 1, а коли n=2, m=0, де якщо m=0, тоді * репрезентує хіральний центр;

арил - феніл, нафтил, антрацил або фенантрил;
гетероарил - ароматичний 5- або 6-членний гетероцикл, котрий містить принаймні один гетероатом N, O або S, і, як варіант, конденсований з арилом;

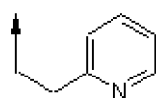
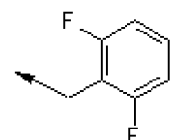
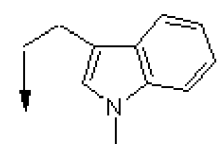
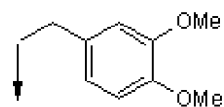
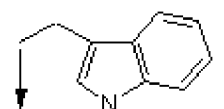
het - ароматичний або неароматичний 4-, 5- або 6-членний гетероцикл, котрий містить принаймні один гетероатом N, O або S, і, як варіант, конденсований з 5- або 6-членною карбоциклічною групою або другим 4-, 5- або 6-членним гетероциклом, котрий містить принаймні один гетероатом N, O або S;

за умови, що:

сполука не є N-метил-N-піперидин-4-ілбензамідом або N-етил-N-піперидин-4-ілбензамідом; а коли R^2 представляє



тоді R^3 не представляє



2. Сполука за п. 1, де $m = 0$, а * репрезентує R або S енантіомер.

3. Сполука за п. 2, де * репрезентує S енантіомер.

4. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R^2 - феніл, нафтил або хінолініл, кожний з яких, як варіант, заміщено принаймні одним замісником, незалежно вибраним з групи: C_{1-8} -алкіл, C_{1-8} -алкоксил, OH, галоген, CF_3 , OCF_3 , SCF_3 , гідроксі- C_{1-6} -алкіл, C_{1-4} -алкокси- C_{1-6} -алкіл та C_{1-4} -алкіл-S- C_{1-4} -алкіл.

5. Сполука за п. 4, де R^2 - феніл або нафтил, кожний з яких, як варіант, заміщено одним, двома чи трьома замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, OH, C_{1-4} -алкіл та CF_3 .

6. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R^3 - C_{1-6} -алкіл, C_{3-6} -циклоалкіл, C_{3-8} -циклоалкіл- C_{1-4} -алкіл або арил- C_{1-4} -алкіл.

7. Сполука за п. 6, де

R^3 - C_{1-6} -алкіл, C_{3-6} -циклоалкіл, C_{3-6} -циклоалкіл- C_{1-2} -алкіл, феніл- CH_2 - або нафтил- CH_2 -.

8. Сполука за п. 1, де

R_1 - H;

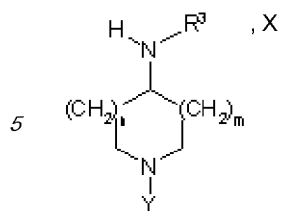
R^2 - феніл або нафтил, кожний з яких, як варіант, заміщено одним, двома чи трьома замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, OH, C_{1-4} -алкіл та CF_3 ;

R^3 - C_{1-6} -алкіл, C_{3-6} -циклоалкіл, C_{3-6} -циклоалкіл- C_{1-3} -алкіл, феніл- CH_2 - або нафтил- CH_2 -; а

$m = 0$.

9. Сполука за п.1, вибрана з групи:
- 2,3-дихлор-N-ізобутил-N-[(3S)-піролідин-3-іл]бензамід;
 2,4-дихлор-N-ізобутил-N-[(3S)-піролідин-3-іл]бензамід;
 5 2-хлор-3-метил-N-ізобутил-N-[(3S)-піролідин-3-іл]бензамід;
 3-флуор-2-метил-N-ізобутил-N-[(3S)-піролідин-3-іл]бензамід;
 3-метокси-2-метил-N-ізобутил-N-[(3S)-піролідин-3-іл]бензамід;
 3-хлор-N-ізобутил-N-[(3S)-піролідин-3-іл]бензамід;
 4-хлор-N-ізобутил-N-[(3S)-піролідин-3-іл]бензамід;
 10 3,4-дихлор-N-ізобутил-N-[(3S)-піролідин-3-іл]бензамід;
 N-(2-нафтилметил)-N-[(3S)-піролідин-3-іл]бензамід;
 N-(2-нафтилметил)-N-[(3S)-піролідин-3-іл]бензамід;
 N-ізобутил-N-[(3S)-піролідин-3-іл]-2-нафтамід;
 N-бутил-N-[(3S)-піролідин-3-іл]-1-нафтамід;
 15 4-хлор-N-(3,4-дихлорбензил)-N-[(3R)-піролідин-3-іл]бензамід;
 N-піролідин-3-іл-N-(5,6,7,8-тетрагідронафталін-1-ілметил)-бензамід;
 N-(2,4-дихлорбензил)-N-піролідин-3-ілбензамід;
 N-(3-хлор-4-метилбензил)-2-флуор-N-піролідин-3-ілбензамід;
 нафталін-2-карбонової кислоти бутилпіролідин-3-іламід;
 20 нафталін-2-карбонової кислоти ізобутилпіролідин-3-іламід;
 нафталін-2-карбонової кислоти (2,2-диметилпропіл)-піролідин-3-іламід;
 3-хлор-N-ізобутил-4-метил-N-піролідин-3-ілбензамід;
 N-ізобутил-2,3-диметил-N-піролідин-3-ілбензамід;
 3-хлор-N-(2,2-диметилпропіл)-2-метил-N-піролідин-3-ілбензамід;
 25 2-хлор-4-флуор-N-ізобутил-N-піролідин-3-ілбензамід;
 2-хлор-N-ізобутил-N-піролідин-3-ілбензамід;
 3-хлор-2-флуор-N-ізобутил-N-піролідин-3-ілбензамід;
 3-хлор-4-флуор-N-ізобутил-N-піролідин-3-ілбензамід;
 N-бутил-2,4-дихлор-N-піролідин-3-ілбензамід;
 30 2,4-дихлор-N-циклобутилметил-N-піролідин-3-ілбензамід;
 2,4-дихлор-N-циклопентилметил-N-піролідин-3-ілбензамід;
 2,4-дихлор-N-(2,2-диметилпропіл)-2-метил-N-піролідин-3-ілбензамід;
 2,4-дихлор-N-(2-етилбутил)-N-піролідин-3-ілбензамід;
 2,4-дихлор-N-(3-метилбутил)-N-піролідин-3-ілбензамід;
 35 2,3,4-трихлор-N-ізобутил-N-піролідин-3-ілбензамід;
 2,4-дихлор-N-(2-циклопропілетил)-N-піролідин-3-ілбензамід;
 нафталін-1-карбонової кислоти ізобутилпіролідин-3-іламід;
 2,4-дихлор-5-флуор-N-ізобутил-N-піролідин-3-ілбензамід;
 2,3-дихлор-N-(2,2-диметилпропіл)-N-піролідин-3-ілбензамід;
 40 2,3-дихлор-N-(3-метилбутил)-N-піролідин-3-ілбензамід;
 2,3-дихлор-N-циклобутилметил-N-піролідин-3-ілбензамід;
 2,3-дихлор-N-циклопентил-N-піролідин-3-ілбензамід;
 3,4-дихлор-N-циклопентил-N-піролідин-3-ілбензамід;
 2,3-дихлор-N-(1,2-диметилпропіл)-N-піролідин-3-ілбензамід;
 45 2,4-дихлор-N-(1,2-диметилпропіл)-N-піролідин-3-ілбензамід;
 2,3-дихлор-N-циклогексил-N-піролідин-3-ілбензамід;
 2,4-дихлор-N-циклопентил-N-піролідин-3-ілбензамід;
 3,4-дихлор-N-циклопентил-N-піролідин-8-ілбензамід;
 нафталін-1-карбонової кислоти втор-бутилпіролідин-3-іламід;
 50 N-втор-бутил-2,3-дихлор-N-піролідин-3-ілбензамід;
 N-втор-бутил-2,4-дихлор-N-піролідин-3-ілбензамід;
 2,3-дихлор-N-(1-етилпропіл)-N-піролідин-3-ілбензамід;
 2,4-дихлор-N-(1-етилпропіл)-N-піролідин-3-ілбензамід;
 нафталін-1-карбонової кислоти (1-етилпропіл)-піролідин-3-іламід;
 55 2,3-дихлор-N-циклобутил-N-піролідин-3-ілбензамід;
 2,4-дихлор-N-циклобутил-N-піролідин-3-ілбензамід;
 2,4-дихлор-N-циклопентил-N-піролідин-3-ілбензамід;
 2,3-дихлор-N-піролідин-3-іл-N-(1,2,2-триметилпропіл)-бензамід;
 N-трет-бутил-2,3-дихлор-N-піролідин-3-ілбензамід;
 60 нафталін-1-карбонової кислоти циклопентилпіролідин-3-іламід;
 2,3-дихлор-N-феніл-N-піролідин-3-ілбензамід;
 3,4-дихлор-N-(2,2-диметилпропіл)-2-метил-N-піролідин-3-ілбензамід;
 3-хлор-N-ізобутил-2-метил-N-піролідин-3-ілбензамід;
 N-бутил-2,3-дихлор-N-піролідин-3-ілбензамід;
 65 N-бутил-3,4-дихлор-N-піролідин-3-ілбензамід;
 нафталін-2-карбонової кислоти циклобутилметилпіролідин-3-іламід;

- нафталін-1-карбонової кислоти циклобутилметилпіролідін-3-іламід;
3,4-дихлор-N-циклобутилметил-N-піролідін-3-ілбензамід;
4-хлор-N-ізобутил-2-метокси-N-піролідін-3-ілбензамід;
5 4-хлор-N-ізобутил-3-метил-N-піролідін-3-ілбензамід;
2,4-дихлор-N-ізобутил-3-метил-N-піролідін-3-ілбензамід;
нафталін-1-карбонової кислоти (3-метилбутил)-піролідін-3-іламід;
нафталін-1-карбонової кислоти (2,2-диметилпропіл)-піролідін-3-іламід;
3,4-дихлор-N-(3-метилбутил)-N-піролідін-3-ілбензамід;
10 2,3-дихлор-N-(4-флуорфеніл)-N-піролідін-3-ілбензамід;
2,4-дихлор-N-(4-флуорфеніл)-N-піролідін-3-ілбензамід;
нафталін-1-карбонової кислоти (4-флуорфеніл)-піролідін-3-іламід;
N-бутил-2,3,4-трихлор-N-піролідін-3-ілбензамід;
2,3,4-трихлор-N-циклобутилметил-N-піролідін-3-ілбензамід;
15 N-піролідін-3-іл-N-(3-трифлуорметилбензил)-бензамід;
2,4-дихлор-N-феніл-N-піролідін-3-ілбензамід;
3,4-дихлор-N-феніл-N-піролідін-3-ілбензамід;
2,3,4-трихлор-N-(2,2-диметилпропіл)-N-піролідін-3-ілбензамід;
нафталін-1-карбонової кислоти феніл-піролідін-3-іламід;
20 2,3,4-трихлор-N-(2-циклопропілетил)-N-піролідін-3-ілбензамід;
2,3-дихлор-N-(2-циклопропілетил)-N-піролідін-3-ілбензамід;
2-бром-4-хлор-N-ізобутил-N-піролідін-3-ілбензамід;
4-хлор-2-етокси-N-ізобутил-N-піролідін-3-ілбензамід;
3-бром-4-хлор-N-ізобутил-N-піролідін-3-ілбензамід;
25 2,4-дихлор-5-флуор-N-ізобутил-N-[(3S)-піролідін-3-іл]бензамід;
3,4-дихлор-N-ізобутил-2-метил-N-піролідін-3-ілбензамід;
2,4-дихлор-3-флуор-N-ізобутил-N-[піролідін-3-іл]бензамід;
2,3-дихлор-4-флуор-N-ізобутил-N-[піролідін-3-іл]бензамід;
2,3-дихлор-5-флуор-N-ізобутил-N-[піролідін-3-іл]бензамід;
30 2,4,5-трихлор-N-ізобутил-N-[піролідін-3-іл]бензамід;
2,5-дихлор-N-ізобутил-N-[піролідін-3-іл]бензамід;
2,5-дихлор-4-флуор-N-ізобутил-N-[піролідін-3-іл]бензамід;
2,3,5-трихлор-N-ізобутил-N-[піролідін-3-іл]бензамід;
3,3-дихлор-6-флуор-N-ізобутил-N-[піролідін-3-іл]бензамід;
35 3,4-дихлор-6-флуор-N-ізобутил-N-[піролідін-3-іл]бензамід;
3,4-дихлор-2-флуор-N-ізобутил-N-[піролідін-3-іл]бензамід;
2-хлор-3,6-дифлуор-N-ізобутил-N-[піролідін-3-іл]бензамід та
4-хлор-N-(2,3-дихлорбензил)-N-[(3R)-піролідін-3-іл]бензамід, або їх фармацевтично та/або ветеринарно
прийнятні похідні.
40 10. Сполука за п. 9, котрою є 2,3-дихлор-N-ізобутил-N-[(3S)-піролідін-3-іл]бензамід або його
фармацевтично та/або ветеринарно прийнятні похідні.
11. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1 - 10 та фармацевтично прийнятний
ад'ювант, розріджувач або носій.
12. Сполука за будь-яким з пп. 1-10 для застосування як медикаменту.
45 13. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-10 у виробництві медикаменту для лікування розладу, у
котрому залучено регуляцію функції транспортування моноаміну у ссавця.
14. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-10 у виробництві медикаменту для лікування розладу, у
котрому залучено регуляцію серотоніну або норадреналіну у ссавця.
15. Застосування за п.14, де залучено регуляцію серотоніну та норадреналіну.
50 16. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-10 у виробництві медикаменту для лікування розладів сечової
системи, депресії, болю, передчасної еякуляції, гіперактивного розладу з дефіцитом уваги (ADHD) або
фіброміалгії у ссавця.
17. Застосування сполуки за п.16, для лікування нетримання сечі, як-то справжнє нетримання при стресі
(GSI) або нетримання сечі при стресі (USI), у ссавця.
55 18. Спосіб лікування розладу, у котрому залучено регуляцію функції транспортування моноаміну, в якому
пацієнту, що потребує такого лікування, вводять терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп.
1-10.
19. Спосіб лікування розладу, у котрому залучено регуляцію серотоніну або норадреналіну, котрий полягає у
введенні терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-10 пацієнту, що потребує такого
лікування.
60 20. Спосіб за п.19, у котрому охоплено регуляцію серотоніну та норадреналіну.
21. Спосіб лікування розладів сечової системи, депресії, болю, передчасної еякуляції, гіперактивного
розладу з дефіцитом уваги (ADHD) або фіброміалгії, в якому пацієнту, що потребує такого лікування, вводять
терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-10.
65 22. Спосіб за п. 21, де розладом сечової системи є нетримання сечі, як-то GSI або USI.
23. Спосіб отримання сполуки за будь-яким з пп. 1-10, в якому проводять реакцію сполуки формули (X):



10 де R_3 , n та m визначені вище, а $Y - R^1$ або захисна група, з кислотою або ацилгалогенідом: R_2COX , де $X - OH$ або галоген, та зняття захисту, якщо це обов'язково або потрібно.

15 Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2007, N 14, 10.09.2007. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

U A

8 0 3 3 8

C 2

U A 8 0 3 3 8 C 2