



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21), (22) Заявка: 2003131966/04, 16.05.2002

(30) Приоритет: 18.05.2001 SE 0101769-8

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

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

(86) Заявка РСТ:
SE 02/00944 (16.05.2002)

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

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

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

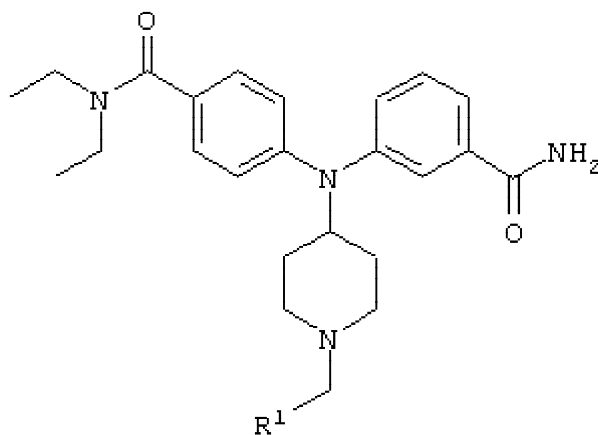
(72) Автор(ы):
БРАУН Уильям (СА),
ГРИФФИН Эндрю (СА),
УОЛПОЛ Кристофер (СА)

(74) Патентный поверенный:
Поликарпов Александр Викторович

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

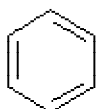
Формула изобретения

1. Соединение формулы I

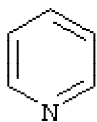


I

где R¹ выбран из любого из
 (1) фенила



(2) пиридинила



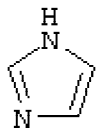
(3) тиенила



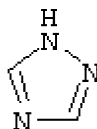
(4) фуриила



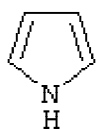
(5) имидазолила



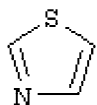
(6) триазолила



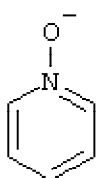
(7) пирролила



(8) тиазолила



(9) пиридил-N-оксида



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

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

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

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

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

3-[(1-Бензил-пиперидин-4-ил)-(4-диэтилкарбамоил-фенил)-амино]-бензамида,

3-[[1-(2,4-Дихлор-бензил)-пиперидин-4-ил]-(4-диэтилкарбамоил-фенил)-амино]-бензамид

а,

3-[(4-Диэтилкарбамоил-фенил)-(1-пиридин-4-илметил-пиперидин-4-ил)-амино]-бензамид
а,

3-[(4-Диэтилкарбамоил-фенил)-[1-(1-метил-1Н-имидазол-2-илметил)-пиперидин-4-ил]-амино]-бензамида,

3-[(4-Диэтилкарбамоил-фенил)-(1-фуран-2-илметил-пиперидин-4-ил)-амино]-бензамида,

3-[[1-(4-Бром-бензил)-пиперидин-4-ил]-(4-диэтилкарбамоил-фенил)-амино]-бензамида,

3-[(4-Диэтилкарбамоил-фенил)-[1-(4-метил-бензил)-пиперидин-4-ил]-амино]-бензамида,

3-[(4-Диэтилкарбамоил-фенил)-(1-фуран-3-илметил-пиперидин-4-ил)-амино]-бензамида,

3-[(4-Диэтилкарбамоил-фенил)-(1-тиофен-3-илметил-пиперидин-4-ил)-амино]-бензамида,

3-[(4-Диэтилкарбамоил-фенил)-(1-пиридин-2-илметил-пиперидин-4-ил)-амино]-бензамид

а,

3-[(4-Диэтилкарбамоил-фенил)-[1-(3Н-имидазол-4-илметил)-пиперидин-4-ил]-амино]-бензамида,

3-[(4-Диэтилкарбамоил-фенил)-(1-тиазол-2-ил-метил-пиперидин-4-ил)-амино]-бензамида,

3-[(4-Диэтилкарбамоил-фенил)-(1-тиофен-2-илметил-пиперидин-4-ил)-амино]-бензамида,

3-[(4-Диэтилкарбамоил-фенил)-(1-пиридин-3-илметил-пиперидин-4-ил)-амино]-бензамид

а,

3-[[1-(4-Хлор-бензил)-пиперидин-4-ил]-(4-диэтилкарбамоил-фенил)-амино]-бензамида,

3-[(4-Диэтилкарбамоил-фенил)-[1-(1Н-имидазол-2-илметил)-пиперидин-4-ил]-амино]-бензамида,

3-[(4-Диэтилкарбамоил-фенил)-[1-(4-метокси-бензил)-пиперидин-4-ил]-амино]-бензамида

,

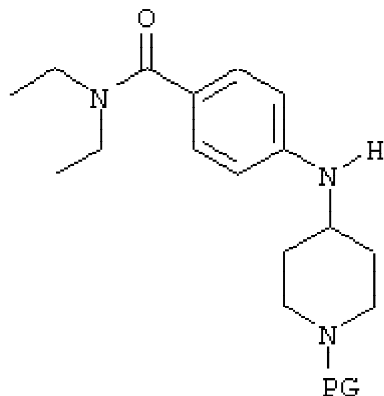
3-[(4-Диэтилкарбамоил-фенил)-[1-(4-фтор-бензил)-пиперидин-4-ил]-амино]-бензамида,

3-[(4-Диэтилкарбамоил-фенил)-[1-(1Н-пиррол-2-илметил)-пиперидин-4-ил]-амино]-бензамида и

3-[(4-Диэтилкарбамоил-фенил)-[1-(1-метил-1Н-пиррол-2-илметил)-пиперидин-4-ил]-амино]-бензамида.

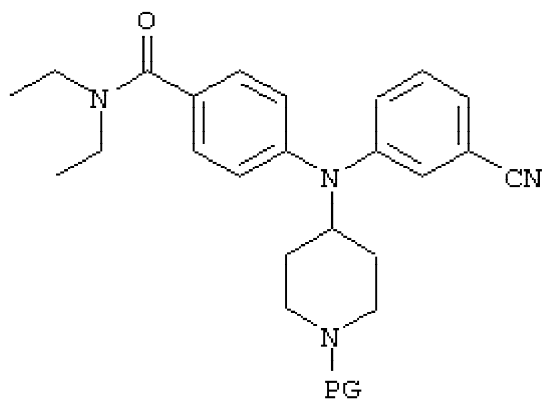
6. Соединение по любому из пп.1-5 в форме его солей гидрохлорида, дигидрохлорида, сульфата, тартрата, дитрифторацетата или цитрата.

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



II

где PG представляет собой защитную группу уретана, такую как Boc и CBZ, либо бензильную или замещенную бензильную защитную группу, такую как 2,4-диметоксибензил, подвергают взаимодействию с 3-бромбензонитрилом, используя палладиевый катализатор, например трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), в присутствии основания, например трет-бутилата натрия, с получением соединений общей формулы III



III

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