



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 75425

(13) C2

(51) МПК (2006)

C07D 403/06

A61K 31/495

A61P 1/00

C07D 403/14

C07D 413/14

C07D 265/00

C07D 241/00

C07D 209/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ОКСИМПОХІДНІ ПІПЕРАЗИНУ З АНТАГОНІСТИЧНОЮ АКТИВНІСТЮ ДО РЕЦЕПТОРА НК-1, ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ, СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ ТА СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ПРОМІЖНИХ СПОЛУК

1

2

(21) 2004020930

(22) 03.07.2002

(24) 17.04.2006

(86) PCT/EP02/07472, 03.07.2002

(31) 01202631.6

(32) 09.07.2001

(33) EP

(46) 17.04.2006, Бюл. № 4, 2006 р.

(72) Ван Маарсевейн Ян, NL, Ван Шарренбург Густаф, NL, Тульп Мартінус Т.м., NL, Маккрірі Ендрю К., NL, Івема Баккер Воутер, NL, Коолен Гейн К.а.к., NL, Герреманс Арнольдус Г.й., NL, Ван Ден Гоогенбанд, NL

(73) СОЛЬВЕ ФАРМАС'ЮТИКАЛЗ Б.В., NL

(56) EP 0899270 A, 03.03.1999

US 6001833 A, 14.12.1999

EP 0655442 A, 31.05.1995

WO 9637489 A, 28.11.1996

EP 0832887 A, 01.04.1998

WO 9634864 A, 07.11.1996

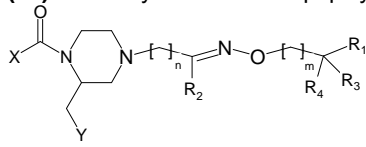
WO 0039114 A, 06.07.2000

WO 9634857 A, 07.11.1996

WO 9722597 A, 26.06.1997

WO 9857954 A, 23.12.1998

(57) 1. Сполуки загальної формули (1)



, (1)

де:

X означає феніл чи піридил, заміщений 1 або 2 замісниками з групи CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, галоген, ціано та 5-CF<sub>3</sub>-тетразол-1-іл;

Y означає 2- або 3-індоліл, феніл, 7-азоіндол-3-іл або 3-індазоліл, 2-нафтіл, 3-бензо[b]тіофеніл або

2-бензофураніл, причому ці групи можуть бути заміщеними одним або більше галогеном або групами алкіл (1-3C);

n має значення 0-3;

m має значення 0-2;

R<sub>1</sub> означає NH<sub>2</sub>, NH-алкіл (1-3C), діалкіл (1-3C)N, морфолін або морфолін, заміщений однією чи двома метильними та/або метоксиметильними групами, тіоморфолін, 1,1-діоксотіоморфолін, 2-, 3- або 4-піридил або 4-CH<sub>3</sub>-піперазиніл;R<sub>2</sub> означає водень, алкіл (1-4C) або феніл, або R<sub>2</sub> разом з (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>, де m - 1, а проміжні атоми вуглецю, азоту та кисню утворюють ізоксазолільну або 4,5-дігідроізоксазолільну групу;R<sub>3</sub> та R<sub>4</sub> незалежно один від одного являють собою водень або метил, або разом являють собою кисень;

та їх фізіологічно прийнятні солі.

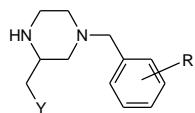
2. Сполуки за п. 1 формули (1), де Y означає 2- або 3-індоліл, феніл, 7-азоіндол-3-іл або 3-індазоліл, де групи можуть бути заміщені одним або більше галогеном або алкілом (1-3C); R<sub>1</sub> означає NH<sub>2</sub>, NH-алкіл (1-3C), діалкіл(1-3C)N, морфолін або морфолін, заміщений однією чи двома метильними та/або метоксиметильними групами, тіоморфолін, 2-, 3- або 4-піридил або 4-CH<sub>3</sub>-піперазиніл; R<sub>3</sub> та R<sub>4</sub> є водень, а X, n, m та R<sub>2</sub> мають значення, наведені у п. 1.3. Сполуки формули (1), де X означає феніл, заміщений двома замісниками з групи CF<sub>3</sub> та галоген, Y означає 3-індоліл, m є 1 або 2, n є 1 або 2, а R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> та R<sub>4</sub> мають значення, наведені у п. 1, та їх фізіологічно прийнятні солі.4. Сполуки за п. 3, де X означає феніл, заміщений у позиціях 3 та 5 CF<sub>3</sub> або галогеном.

5. Спосіб одержання проміжних сполук загальної формули

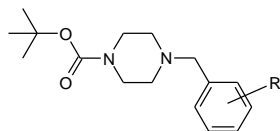
(13) C2

(11) 75425

(19) UA

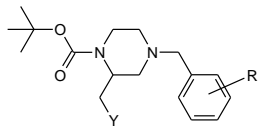


де R означає водень, алкіл (1-4C) або О-алкіл (1-4C), а Y має значення, наведені у п. 1, який відрізняється тим, що розчин сполуки загальної формули



у присутності координуючого ді- або триаміну, переважно тетраметилетилендіаміну, обробляють розчином алкіллітієвої основи, переважно второбутиллітію, після чого додають сполуку загальної формули  $Y-CH_2Br$ ,

й одержують сполуку загальної формули



видаляючи при цьому трет-бутилкарбонільну групу.

6. Спосіб за п. 5 для застосування при синтезі сполук за пп. 1-4.

7. Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично активну кількість принаймні однієї сполуки за пп. 1-4 як діючої речовини.

8. Спосіб одержання композиції за п. 7, який відрізняється тим, що сполуку за пп. 1-4 приводять у форму, придатну для прийому.

9. Застосування сполуки за пп. 1-4 для приготування фармацевтичної композиції для лікування розладів, пов'язаних з нейрокінінами, що взаємодіють з рецепторами NK-1, або розладів, які можуть лікуватися шляхом маніпулювання з рецепторами NK-1.

10. Застосування за п. 9, яке відрізняється тим, що зазначеними розладами є гострий та хронічний

біль, блювання, запальовальні захворювання такі як менінгіт, артрит, астма, псоріаз та сонячні опіки; шлунково-кишкові захворювання, зокрема подразнювальний синдром кишечника, запалення кишечника, або хвороба Крона, виразковий коліт; гіперрухомість сечового міхура або шлунково-кишкового тракту, запалення сечових шляхів; алергійні реакції, наприклад екзема та риніт; серцево-судинні розлади, такі як гіпертонія, атеросклероз, набряки, стенокардія, наскрізний головний біль та мігрень; хвороби шкіри, такі як кропивниця, короста, сверблячка; респіраторні захворювання, включаючи хронічні обструктивні захворювання легень, бронхоспазми, бронхопневмонію, бронхіт, синдром розладу дихання та цистозіброз; різноманітні новоутворення; психічні та/або неврологічні розлади, в тому числі шизофренія та інші психози; розлади настрою, такі як двополярні депресії I та II, однополярні депресії, в тому числі легка депресія, сезонні афективні розлади, післяпологова дистимія та важка депресія; бентежні стани, включаючи панічний синдром (з агорафобією чи без), соціальну фобію, нав'язливі стани (з супутнім хронічним тиком або шизоподібним розладом чи без), посттравматичні розлади та генералізовані страхи; розлади, пов'язані з речовинами, включаючи вживання речовин (алкогольно-наркотична залежність та зловживання) або спричинені різними речовинами (наприклад, утримання від тієї чи іншої речовини); розповсюджені розлади розвитку, такі як аутизм та хвороба Ретта; дефіцит уваги та руйнівні розлади поведінки, наприклад, гіперактивність на тлі дефіциту уваги; розлади неотримання імпульсів, таких як агресивна поведінка, патологічний потяг до азартних ігор; розлади харчування, наприклад, нервова анорексія та нервова булімія, опасистість; розлади сну, безсоння; тики типу хвороби Туретта; синдром неспокійних ніг; розлади, що характеризуються дефіцитом розуму та пам'яті, наприклад, хвороба Альцгеймера, хвороба Крейцфельда-Жакоба, хвороба Гантінгтона, хвороба Паркінсона та нейрореабілітація (посттравматичні ураження мозку).

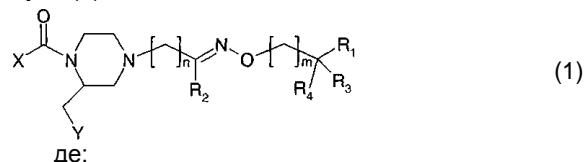
Винахід стосується групи нових оксім-похідних піперазину, що мають цікаві антагоністичні властивості щодо NK-1.

Винахід також стосується способу одержання нових сполук та фармацевтичних композицій, що містять принаймні одну з нових сполук у якості діючої речовини, а також застосування зазначених сполук для лікування розладів, у яких відіграють роль рецептори нейрокініну-1.

[У EP 0899270] описані 2-(3-індолілметил)-1-бензоіл-4-[(2-бензиламін)етил]амінокарбоніл]] похідні піперазину, що посідають антагоністичну активність щодо NK-1.

Зараз встановлено, що сполуки, в яких групу [(бензиламін)етил]амінокарбоніл у позиції N-4 заміщено оксімною групою, також посідають дуже цікаві антагоністичні властивості щодо NK1.

Винахід стосується сполук загальної формули (1)



де:

X - феніл чи піридил, заміщений 1 або 2 замісниками з групи  $CH_3$ ,  $CF_3$ ,  $OCH_3$ , галоген, ціан та 5- $CF_3$ -тетразол-1-іл

Y - 2- або 3-індоліл, феніл, 7-азо-індол-3-іл або 3-індазоліл, 2-нафтіл, 3-бензо[b]тіофеніл

або 2-бензофураніл, причому ці групи можуть заміщуватися одним або кількома атомами галогену або групами алкіл(1-3C)

n - має значення 0-3

m - має значення 0-2

$R_1$  -  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}$ -алкіл(1-3C), діалкіл(1-3C)N, морфолін або морфолін, заміщений однією чи двома метильними та/або метоксиметильними групами, тіоморфолін, 1,1-діоксотіо-морфолін, 2-, 3- або 4-піриділ або 4- $\text{CH}_3$ -піперазинін

$R_2$  - водень, алкіл (1-4C) або феніл, або  $R_2$  разом з  $(\text{CH}_2)_m$ , де m - 1, а проміжні атоми вуглецю, азоту та кисню утворюють ізоксазолільну або 4,5-дігідроізоксазолільну групу

$R_3$  та  $R_4$  незалежно один від одного представляють водень або метил, або разом являють кінсь, та їхні фізіологічно прийнятні солі.

В описі заміників скорочення "алкіл(1-3C)" означає "метил, етил, n-пропил або ізопропил", а скорочення "алкіл(1-4C)" означає "метил, етил, n-пропил, ізопропил, 1-бутил, 2-бутил, 1-(2-метил)-пропил та 2-(2-метил)пропил".

Винахід, зокрема, стосується сполук формули (1), де Y - 2-або 3-індоліл, феніл, 7-азо-індол-3-іл або 3-індазоліл, де групи можуть бути заміщені галогеном або алкілом(1-3C);  $R_1$  - це  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}$ -алкіл(1-3C), діалкіл(1-3C)N, морфолін або морфолін, заміщений однією чи двома метильними та/або метоксиметильними групами, тіоморфолін, 2-, 3- або 4-піриділ або 4- $\text{CH}_3$ -піперазинін;  $R_3$  та  $R_4$  - водень, а X, n, m та  $R_2$  мають значення, наведені вище.

Зокрема, винахід стосується сполук формули (1), де X - феніл, заміщений двома замісниками з групи  $\text{CF}_3$  та галоген, Y - 3-індоліл, m - 1 або 2, n - 1 або 2, а  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  та  $R_4$  мають значення, наведені вище.

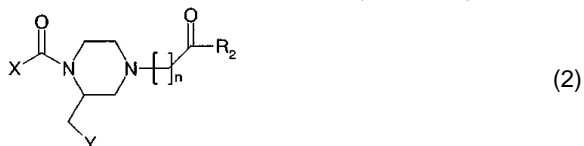
У більш вузькому сенсі винахід стосується таких сполук формули (1), де X - феніл, заміщений у позиціях 3 та 5  $\text{CF}_3$  або галогеном.

У цій переважній групі сполук m та n мають значення 1 або 2,  $R_1$  - амін, діметиламін або морфолін,  $R_2$  - водень, метил або феніл, або ж  $R_2$  разом з  $(\text{CH}_2)_m$ , де m=1, та проміжними атомами вуглецю, азоту та кисню утворює ізоксазолільну або дігідроізоксазолільну групу.

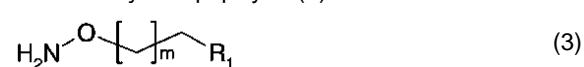
Обидві сполуки формули (1), де група  $-\text{CH}_2\text{Y}$  має R-конфігурацію або S-конфігурацію, та E- й Z-енантімери оксиметеру охоплюються винаходом.

Сполуки формули (1) та їхні солі можна одержувати принаймні одним з нижченаведених способів, відомих для сполук цього типу.

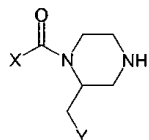
Сполуку формули (1), де n має значення 1-3, можна одержати реакцією сполуки формули (2)



зі сполукою формули (3)

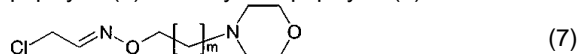


де X, Y, m,  $R_1$  та  $R_2$  мають вищенаведені значення. Цю реакцію переважно провадять у розчиннику, наприклад, метанолі чи етанолі, у присутності ацетату натрію. Сполуку формули (1), де n=0, можна одержати реакцією сполуки формули (4)



з N,N-діметилформамід-діметилацетатом, переважно в ацетонітрилі за температури флегми, після чого провадять реакцію зі сполукою формули (3), наприклад, тетрагідрофураном, за температури флегми.

Сполуки формули (1), де n=1,  $R_2$  - водень, а  $R_1$  - морфолін, можна одержати реакцією сполуки формули (2) зі сполукою формули (7)



Цю реакцію провадять у розчиннику, наприклад, ацетонітрилі, у присутності основи, наприклад, триетиламіну, та KI при температурах від кімнатної до 80°C.

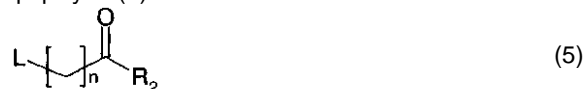
Сполуки формули (1), де  $R_2$  разом з  $(\text{CH}_2)_m$  та проміжними атомами утворює ізоксазолільну або 4,5-дігідроізоксазолільну групу, можна одержати реакцією сполуки формули (4) зі сполукою формули (9),



де L - так звана відщеплювана група, наприклад, хлор чи бром, а пунктиром позначено зв'язок або його відсутність.

Вихідні матеріали формули (2) можна одержати:

а) реакцією сполуки формули (4) зі сполукою формули (5)



де L - так звана відщеплювана група, наприклад, хлор чи бром. Цю реакцію провадять у розчиннику, наприклад, ацетонітрилі, у присутності основи, наприклад, триетиламіну, та KI при температурах від кімнатної до 80°C.

б) кислотним гідролізом сполуки, одержаної реакцією між сполукою формули (4) та сполукою формули (6)



де символи мають вищенаведені значення.

Реакцію алкілювання можна провадити у розчиннику, наприклад, ацетонітрилі чи діметилформаміді, у присутності основи, наприклад, триетиламіну, та KI при температурах від кімнатної до 80°C. Реакцію гідролізу одержаного продукту можна вести у розчиннику, наприклад, 1,4-діоксані з 6M HCl (водний розчин), або

с) реакцією сполуки формули (4) з метилвінілкетонем. Цю реакцію переважно провадять у такому розчиннику, як толуол, при кімнатній температурі.

Вихідні компоненти формули (3) можна приготувати

а) реакцією сполуки формули (8)



з 1-фенілетанон-оксिमом з наступним кислотним гідролізом, де L - так звана відщеплювана група, наприклад, хлор чи бром.

Реакцію алкілювання можна провадити у двофазній системі, що складається з розчиннику, наприклад, толуолу, та водного розчину NaOH і тетрабутиламонійбромиду при температурі близько 90°C. Гідроліз можна вести у 6M HCl (водний розчин); або ж

б) за способом, наведеним [у статті Henmi et al., Org.Prepr.Proceed.Int. 1994,26, 111].

Вихідні компоненти формули (4) можна одержувати зі сполук формули (10) за способом, описаним [у EP 0655442]



Вихідні компоненти формули (7) можна одержувати аналогічно синтезові 1-хлор-2-метоксिमінетану, як описано [у J.Chem.Soc.Perkin Trans.1, 1991, 1721].

Вихідні компоненти формули (9) можна одержувати з 2-нітроетил-2-тетрагідропіранил-етеру та відповідного аліл- або пропаргіламіну подібно до способу, описаного [у J.Med.Chem.1995, 38, 4198].

Вихідні компоненти формули (10) можна одержати способом, що описаний [у EP 0655442], або з трет-бутилефіру 4-бензил-піперазин-1-карбонової кислоти алкілюванням з наступною кислотною обробкою.

Алкілювання трет-бутилефіру 4-бензил-піперазин-1-карбонової кислоти (T.R.Herrin, J.M.Pauvlik, E.V.Schuber, A.O.Geiszler, J.Med.Chem.1975, 18, 1216) можна вести у діетилетері шляхом утворення аніонів за допомогою міцного лугу, наприклад, друг-бутил-літію, у присутності тетраметилетилендіаміну при низькій температурі, після чого додавати належний алкілюючий агент формули (11)



Видалення трет-бутилоксикарбонільної групи можна здійснювати відомим чином [T.W.Greene, P.G-M-Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley and Sons, 1999].

Придатні кислі адуктні солі можна одержувати за допомогою неорганічних кислот (соляної, сірчаної, фосфорної та азотної), або органічних кислот (лимонної, фумарової, малеїнової, винної, оцтової, трифтороцтової, бензойної, p-толуолсульфонової, метансульфонової та нафталінсульфонової).

Сполуки за винаходом загальної формули (1), як і їхні солі, посідають антагоністичну активність щодо NK-1 і добру біозасвоюваність. Вони придатні для лікування розладів, при яких нейрокініни взаємодіють з рецепторами, наприклад, нейрокінін-1 (=речовина Р), або які можна лікувати маніпулюванням з цими рецепторами. Це, наприклад, гострий та хронічний біль, блювання, запалювальні захворювання (менінгіт, артрит, астма, псоріаз та сонячні опіки); шлунково-кишкові захворювання (подразнювальний синдром кишковика, запалення кишковика, або хвороба Крона, виразковий коліт);

гіперрухомість сечового міхура або шлунково-кишкового тракту, запалення сечових шляхів; алергійні реакції, наприклад, екзема та риніт; серцево-судинні розлади (гіпертонія, атеросклероз, набряки, стенокардія, наскрізний головний біль та мігрень); хвороби шкіри (кропивниця, короста, сверблячка); респіраторні захворювання, включаючи хронічні обструктивні захворювання легенів, бронхоспазми, бронхопневмонію, бронхіт, синдром розладу дихання та цистозіброз; розмаїті новоутворення; психічні та/або неврологічні розлади, в тому числі шизофренія та інші психози; розлади настрою, як от двополярні депресії I та II, однополярні депресії, в тому числі легка депресія, сезонні афективні розлади, післяпологова дистимія та важка депресія; бентежні стани, включаючи панічний синдром (з агорафобією чи без), соціальну фобію, нав'язливі стани (з супутнім хронічним тіком або шизоподібним розладом чи без), посттравматичні розлади та загальну збентеженість; розлади, пов'язані зі вживанням різних речовин (алкогольно-наркотична залежність та зловживання) або спричинені різними речовинами (наприклад, утримання від тії чи іншої речовини); розповсюджені розлади розвитку, як аутизм та хвороба Ретта; дефіцит уваги та руйнівні розлади поведінки, наприклад, гіперактивність на тлі дефіциту уваги; розлади нестримання імпульсів (агресивна поведінка, патологічне кар'ярство); розлади харчування, наприклад, нервова анорексія та нервова булімія, опасистість; розлади сну (нічніци); тіки типу хвороби Туретта; синдром бентежливих ніг; розлади, що характеризуються дефіцитом розуму та пам'яті, наприклад, хвороба Альцгеймера, хвороба Крейцфельда-Жакоба, хвороба Гантінгтона, хвороба Паркінсона та нейрореабілітація (посттравматичні ураження мозку).

Антагоністичні властивості сполук за винаходом щодо NK-1 випробувалися наступними методами.

Фармакологічні методи

Зв'язування людського рецептора NK-1

Спорідненість сполук до людських рецепторів NK-1 визначали аналізом зв'язування радіорецепторів. Готували мембранні препарати з клітин фібробластів яєчників китайського хом'яка (ЯКХ), у яких людський рецептор NK-1 має постійну експресію. Мембрани інкубували з [<sup>3</sup>H]Р у присутності заданих концентрацій дослідних сполук або без них, розбавляли у належному буфері у присутності інгібітору пептидази протягом 10 хв. при 25°C. Зв'язану радіоактивність відокремлювали від вільної фільтрацією на скловолокнистих фільтрах Whatman GF/B з двома промивками по 5 с кожна. Зв'язану радіоактивність рахували рідинно-сцинтиляційним лічильником Betaplate. Одержані значення радіоактивності накладали на графік концентрації витискової дослідної сполуки, а криві витиснення розраховували логістичною регресією за чотирма параметрами, одержуючи величини IC<sub>50</sub>, тобто концентрацій витискової сполуки, за яких витискується 50% радіоліганду. Значення pK<sub>i</sub> спорідненості вираховували коригуванням величин IC<sub>50</sub> на концентрацію радіоліганду, а значення спорідненості до людського рецептора NK-1 - за рівнянням Ченга-Прусоффа:

$$PK_1 = -\log(IC_{50}/(1+S/K_d))$$

де  $IC_{50}$  - дивись вище,  $S$  - концентрація  $[^3H]P$ , що використовувалась у тесті, у молях/л, а  $K_d$  - постійна дисоціації рівноваги  $[^3H]P$  з людськими рецепторами NK-1 у молях/л.

Функціональні методи для рецепторів NK-1 in vitro

#### Метаболізм ПІ

Випробували вплив дослідних сполук на метаболізм фосфатиділінозиту (ФІ) у клітинах ЯКХ, де стійко виражені клоновані людські рецептори нейрокініну NK-1. У цих клітинах рецептори NK-1 позитивно прив'язані до фосфоліпази C, вивільняючи інозитолфосфати з мембранних фосфоліпідів. Інозитолфосфати можуть накопичуватися у клітинах, коли інозитол-1-фосфатаза інгібується шляхом преінкубації клітин літеєм. Для дослідів клітини вирощували на 24-лункових пластинках та інкубували на ніч  $[^3H]$ -міоінозитолом, який метаболічно включався до мембранних фосфоліпідів. Після мічення клітини двічі промивали фосфатно-буферним фізрозчином (pH7,4) та інкубували 1 годину в  $\alpha$ -модифікованому за Дульбекко середовищі Ігла. Після того додавали LiCl, а за 20хв. по тому до інкубаційного середовища вводили дослідні сполуки й інкубували 1 годину. Як LiCl, так і речовину Р у присутності або відсутності дослідних сполук (у завданих концентраціях) розбавляли до відповідних концентрацій у вільному від сироватки  $\alpha$ -модифікованому за Дульбекко середовищі Ігла таким чином, що кінцева концентрація LiCl становила 5ммолів.

Після інкубування середовище продмухували й екстрагували клітини 5% трихлороцтовою кислотою. Інозитолфосфати виділяли з екстракту послідовною органічною екстракцією діхлорметаном та водою, а потім іонообмінною хроматографією на колонках AG-1X2 DOWEX, які елюювали 1М форміатом амонію (pH7). Радіоактивність в елюованих фракціях рахували рідкісно-сцинтиляційним лічильником і наносили одержані величини на графік відносно концентрацій сполук, одержуючи співвідношення "концентрація-ефект". Логістична регресія за чотирма параметрами дозволила зробити оцінку потенційної та наявної активності сполук.

Одержано величини  $IC_{50}$ , тобто концентрації сполук, які антагонізують 50% спричиненого Р-речовиною накопичення інозитолфосфатів, і вираховано значення антагоністичної потужності ( $pA_2$ ) за формулою:

$$pA_2 = IC_{50}/(1+[SP]/EC_{50})$$

де значення  $IC_{50}$  дослідної сполуки одержано зі співвідношень концентрація-ефект,  $[SP]$  - концентрація речовини Р у молях/л (звичайно 10нМ), а  $EC_{50}$  - потужність речовини Р щодо клонованих людських рецепторів NK-1.

#### Вимірювання цАМФ

Вплив дослідних речовин на утворення циклічного АМФ (цАМФ) оцінювали на клітинах фібробласту ЯКХ, де стійко виражені клоновані людські рецептори нейрокініну NK-1. На додаток до прив'язування до фосфоліпази C людські рецептори NK-1 здатні також стимулювати аденілатциклазу, яка перетворює АТФ на цАМФ. Для дослідів клітини вирощували на 24-лункових пластинках. Перед

дослідом середовище замінювали вільним від сироватки  $\alpha$ -модифікованим за Дульбекко культурним середовищем Ігла, яке містило  $[^3H]$ -аденін, котрий засвоювався клітинами й поступово перетворювався на радіомічений аденозин, АМФ, АДФ і, нарешті, радіомічений АТФ. За 2 години клітини двічі промивали фосфатно-буферним фізрозчином (pH7,4) у присутності 1мМ ізобутилметилксантину (ІБМК; інгібітор фосфодіестераз, який гідролізує цАМФ до АМФ). Після того клітини стимулювали 10нМ речовини Р у присутності або відсутності дослідних сполук у фосфатно-буферному розчині/ІБМК протягом 20хв. Після стимулювання середовище продмухували й екстрагували клітини 5% трихлороцтовою кислотою. Радіомічені АТФ та цАМФ видобували з екстракту послідовною колонковою хроматографією. Екстракти розділяли іонообмінною хроматографією на колонках DOWEX 50WX4 аж до поновлення АТФ. Після того колонки ставили зверху на колонки з оксидом алюмінію та елюювали водою. Відновлення цАМФ здійснювали елююванням колонок з оксидом алюмінію 100мМ імідазолом (pH7,4). Радіоактивність обох фракцій АТФ та цАМФ рахували рідкісно-сцинтиляційним лічильником та вираховували коефіцієнти конверсії:

$$v = [цАМФ] \cdot 100\% / ([АТФ] + [цАМФ])$$

Співвідношення "концентрація-відгук" будували, накладаючи значення конверсії цАМФ на графік концентрацій сполук, й вираховували концентрації  $IC_{50}$  за допомогою логістичної регресії за чотирма параметрами. Значення антагоністичної потужності ( $pA_2$ ) визначали за формулою:

$$pA_2 = IC_{50}/(1+[SP]/EC_{50})$$

де значення  $IC_{50}$  дослідної сполуки одержано зі співвідношень концентрація-ефект,  $[SP]$  - концентрація речовини Р у молях/л (звичайно 10нМ), а  $EC_{50}$  - потужність речовини Р щодо клонованих людських рецепторів NK-1.

Спричинене агоністом NK-1 тупання ногою у піщанок

Відома здатність антагоністів NK-1 антагонізувати тупання ногою, спричинене введеннями до центральної нервової системи агоністами NK-1 [Rupniak and Williams, 1994 (Eur.J. Pharmacol. 265: 179; Bristow and Young, 1994 Eur.J.Pharmacol. 254:245)]. Через те ми використали цю модель для оцінки активності in vivo сполук за винаходом.

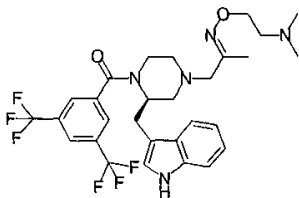
За 60хв. до анестезування  $N_2O$  (0,8л/хв.), 3% галотаном та  $O_2$  (0,8л/хв.) самці піщанки з Чарлз-Рівер (40-60г) одержували ін'єкцію носія чи дослідної сполуки (pars orale). Після успішного наркозування анестезію змінили на  $N_2O$  (0,6л/хв), 1,5% галотан та  $O_2$  (0,6л/хв) та зробили надрізи уздовж середньої лінії голови. До мізково-шлуночкової порожнини інфузували GR 73632 (AP-0,5мм, L-1,2мм та вертикаль - 4,5мм від брегми). Після виходу з анестезії (за 3-4хв.) реакція тупання ногою фіксувалася 5 хвилин. Завданим критерієм антагонізму до цієї реакції було припинення тупання за  $\geq 5$ хв.

Сполуки за винаходом мають високу спорідненість до рецепторів NK-1 у вищеописаних випробуваннях на зв'язування. Сполуки за винаходом також виявляються активними у пробі на цАМФ, причому величини  $pA_2$  та  $pK_1$  у них на од-

ному рівні. Деякі сполуки за винаходом долають кров'яний бар'єр до мозку, як видно з їх активності щодо спричиненого агоністом нейрокініну тупання ногою у щанок. Це дає змогу застосовувати їх для лікування розладів ЦНС.

Далі винахід ілюструється наступними прикладами, які призначені лише для того, щоб повніше ілюструвати винахід, і ніяким чином не обмежують обсяг винаходу.

#### Приклад 1



Суміш 255мг (2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)-4-(2-пропанон-1-їл)піперазину, 89мг O-[2-(діметиламін)етил]гідроксиламіндігідрохлориду, каталітичної кількості ацетату натрію та 10мл метанолу нагрівають зі зворотнім холодильником 2 години. Розчинник відганяють у вакуумі, залишок обробляють діхлорметаном та 2N водного розчину NaOH. Фази розділяють, органічну фазу сушать та концентрують у вакуумі. Осад очищують випарювальною хроматографією (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 92/7,5/0,5) і одержують 0,31г 1-[(2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-2-пропанон-O-[2-(діметиламін)-етил]оксиму (вихід 95%) у вигляді суміші E/Z енантіомерів. R<sub>f</sub> 0,26 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 92/7,5/0,5).

Подібним чином одержують наступні сполуки:

1) 1-[(2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-2-феніл-2-етанон-O-[2-(морфолін-4-їл)-етил]оксिम. MH<sup>+</sup> 702; R<sub>f</sub> 0,27+0,34 (E+Z ізомери) (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5).

2) 1-[(2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-2-феніл-2-етанон-O-[2-(діметиламін)-етил]оксिम. MH<sup>+</sup> 702; R<sub>f</sub> 0,50 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 92/7,5/0,5).

3) 1-[(2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-2-феніл-2-етанон-O-[2-амінетил]оксिम. R<sub>f</sub> 0,30 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 92/7,5/0,5).

4) 1-[(2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-2-феніл-2-етанон-O-[3-(морфолін-4-їл)пропил]оксिम. MH<sup>+</sup> 716; R<sub>f</sub> 0,30 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5).

4а) 1-[(2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-2-феніл-2-етанон-O-[3-(діметиламін)пропил]оксिम. MH<sup>+</sup> 674; R<sub>f</sub> 0,40 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 92/7,5/0,5).

5) 1-[(2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-2-пропанон-O-метилоксим. MH<sup>+</sup> 541; R<sub>f</sub> 0,55 (EtOAc).

6) 1-[(2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-2-пропанон-O-[2-(морфолін-4-їл)етил]оксिम. MH<sup>+</sup> 640; R<sub>f</sub> 0,30 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5).

7) 1-[(2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-2-пропанон-O-[2-(1-тіоморфолін-4-їл)етил]оксिम. MH<sup>+</sup> 656; R<sub>f</sub> 0,70

(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 92/7,5/0,5).

8) 1-[(2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-2-пропанон-O-[2-(4-метил-1-піперазиніл)етил]оксिम. MH<sup>+</sup> 653; R<sub>f</sub> 0,30 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 92/7,5/0,5).

9) 1-[(2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-2-пропанон-O-[2-амінетил]оксिम. MH<sup>+</sup> 570.

10) 1-[(2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-2-пропанон-O-[2-(метиламін)етил]оксिम. MH<sup>+</sup> 584; R<sub>f</sub> 0,43 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 85/15/1).

11) 1-[(2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-2-пропанон-O-[3-(морфолін-4-їл)пропил]оксिम. R<sub>f</sub> 0,30 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5).

12) 1-[(2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-2-пропанон-O-[3-(діметиламін)пропил]оксिम. MH<sup>+</sup> 611; R<sub>f</sub> 0,35 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 92/7,5/0,5).

13) 1-[(2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-3-бутанон-O-[2-(діметиламін)етил]оксिम. MH<sup>+</sup> 612; R<sub>f</sub> 0,10 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 93/7/0,5).

14) 1-[(2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-3-бутанон-O-[2-(морфолін-4-їл)етил]оксिम. MH<sup>+</sup> 654; R<sub>f</sub> 0,37 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 93/7/0,5).

15) 1-[(2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-3-бутанон-O-[2-амінетил]оксिम. MH<sup>+</sup> 584; R<sub>f</sub> 0,16 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 93/7/0,5).

16) 1-[(2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-3-бутанон-O-[2-(діметиламін)пропил]оксिम. MH<sup>+</sup> 626; R<sub>f</sub> 0,20 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 93/7/0,5).

17) 1-[(2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-3-бутанон-O-[3-(морфолін-4-їл)пропил]оксिम. MH<sup>+</sup> 668; R<sub>f</sub> 0,50 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 93/7/0,5).

18) 1-[(2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-4-пентанон-O-[3-(морфолін-4-їл)етил]оксिम. MH<sup>+</sup> 668; R<sub>f</sub> 0,33 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 80/20).

19) 1-[(2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-пропаналь-O-[2-(діетиламін)етил]оксिम. MH<sup>+</sup> 598; R<sub>f</sub> 0,29 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 93/7/0,5).

20) 1-[(2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-пропаналь-O-[2-(морфолін-4-їл)етил]оксिम. MH<sup>+</sup> 640; R<sub>f</sub> 0,33 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 90/10).

21) 1-[(2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-3-пропанон-O-[2-(морфолін-4-їл)етил]оксिम. MH<sup>+</sup> 716; R<sub>f</sub> 0,26 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 93/7/0,5).

22) 1-[(2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-2-пропанон-O-[3-(морфолін-4-їл)пропил]оксिम. MH<sup>+</sup> 730; R<sub>f</sub> 0,23 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5).

23) 1-[(2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-пропанон-O-[2-(2-піридил)етил]оксिम. MH<sup>+</sup> 632; R<sub>f</sub> 0,12 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2).

24) 1-[(2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-2-пропанон-O-

[2-піридилметил]оксім.  $MH^+$  618;  $R_f$  0,24 ( $CH_2Cl_2/MeOH$  97/3).

25) 1-[(2R)-4-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-2-пропанон-О-[3-піридилметил]оксім.  $MH^+$  618;  $R_f$  0,27 ( $CH_2Cl_2/MeOH$  97/3).

26) 1-[(2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-пропанон-О-[4-піридилметил]оксім.  $MH^+$  618;  $R_f$  0,19 ( $CH_2Cl_2/MeOH$  97/3).

27) 1-[(2R)-1-[3,5-діфторбензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-2-пропанон-О-[2-(морфолін-4-їл)етил]оксім.  $MH^+$  540;  $R_f$  0,61 ( $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$  93/7/0,5).

28) 1-[(2R)-1-[3,5-діхлорбензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-2-пропанон-О-[2-(морфолін-4-їл)етил]оксім.  $MH^+$  572;  $R_f$  0,20 ( $CH_2Cl_2/MeOH$  95/5).

29) 1-[(2R)-1-[3,5-дібромбензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-2-пропанон-О-[2-(морфолін-4-їл)етил]оксім.  $MH^+$  662;  $R_f$  0,44 ( $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$  93/7/0,5).

30) 1-[(2R)-1-[3,5-діціанбензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-2-пропанон-О-[2-(морфолін-4-їл)етил]оксім.  $MH^+$  554.

31) 1-[(2R)-1-[2-метоксі-5-(5-трифторметилтетразол-1-їл)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-2-пропанон-О-[2-(морфолін-4-їл)етил]оксім.

32) 1-[(2R)-1-[2-метоксі-5-(5-трифторметилтетразол-1-їл)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-2-пропанон-О-[2-(морфолін-4-їл)етил]оксім.

33) 1-[(2R)-1-[(2,6-діхлорпіридин-4-їл)-карбоніл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-2-пропанон-О-[2-(морфолін-4-їл)етил]оксім.

34) 1-[(2R)-4-[2,4-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-2-пропанон-О-[2-(морфолін-4-їл)етил]оксім.  $MH^+$  640;  $R_f$  0,74 ( $CH_2Cl_2/MeOH$  97/3).

35) 1-[(2R)-4-[2,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-2-пропанон-О-[2-(морфолін-4-їл)етил]оксім.  $MH^+$  640;  $R_f$  0,64 ( $CH_2Cl_2/MeOH$  97/3).

36) 1-[(2R)-1-[3,5-діметилбензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-2-пропанон-О-[2-(морфолін-4-їл)етил]оксім.  $MH^+$  532;  $R_f$  0,57 ( $CH_2Cl_2/MeOH$  97/3).

37) 1-[(2R)-1-[2-хлор-5-(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-2-пропанон-О-[2-(морфолін-4-їл)етил]оксім.  $MH^+$  606;  $R_f$  0,75 ( $CH_2Cl_2/MeOH$  97/3).

38) 1-[(2R)-1-[2,5-метоксібензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-2-пропанон-О-[2-(морфолін-4-їл)етил]оксім.  $MH^+$  534;  $R_f$  0,63 ( $CH_2Cl_2/MeOH$  97/3).

39) 1-[(2R)-4-[2,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-2-пропанон-О-[2-(морфолін-4-їл)етил]оксім.  $MH^+$  658;  $R_f$  0,33 ( $CH_2Cl_2/MeOH$  90/10).

40) 1-[(2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(5-фтор-1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-2-пропанон-О-[2-(діметиламін)етил]оксім.  $MH^+$  616;  $R_f$  0,15 ( $CH_2Cl_2/MeOH$  90/10).

41) 1-[(2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(5-

метил-1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-2-пропанон-О-[2-(морфолін-4-їл)етил]оксім.  $MH^+$  654;  $R_f$  0,22 ( $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$  92/7,5/0,5).

42) 1-[(2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(5-метил-1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-2-пропанон-О-[2-(діметиламін)етил]оксім.  $MH^+$  612;  $R_f$  0,09 ( $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$  92/7,5/0,5).

43) 1-[(2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(7-азо-1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-2-пропанон-О-[2-(морфолін-4-їл)етил]оксім.  $MH^+$  641;  $R_f$  0,34 ( $CH_2Cl_2/MeOH$  90/10).

44) 1-[(2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-бензилпіперазин-4-їл]-2-пропанон-О-[2-(морфолін-4-їл)етил]оксім.  $MH^+$  601;  $R_f$  0,45 ( $CH_2Cl_2/MeOH$  97/3).

45) 1-[(2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-2-їлметил)піперазин-4-їл]-2-пропанон-О-[2-(морфолін-4-їл)етил]оксім.  $MH^+$  640;  $R_f$  0,46 ( $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$  93/7/0,5).

46) 1-[(2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-2-пропанон-О-[2-(морфолін-4-їл)2-оксо-етил]оксім.  $R_f$  0,25 ( $CH_2Cl_2/MeOH$  97/3).

47) 1-[(2R)-4-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-2-пропанон-О-[2-(морфолін-4-їл)пропил]оксім.  $MH^+$  654;  $R_f$  0,19 ( $CH_2Cl_2/MeOH$  97/3).

48) 1-[(2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-2-пропанон-О-[2-метил-2-(морфолін-4-їл)пропил]оксім.  $MH^+$  668;  $R_f$  0,45 ( $CH_2Cl_2/MeOH$  97/3).

49) 1-[(2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-2-пропанон-О-[2-(2,6-діметилморфолін-4-їл)етил]оксім.  $MH^+$  668;  $R_f$  0,34 ( $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$  96/3,75/0,25).

50) 1-[(2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-2-пропанон-О-[2-(1,1-діоксо-1-тіоморфолін-4-їл)етил]оксім.  $MH^+$  688;  $R_f$  0,34 ( $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$  96/3,75/0,25).

51) 1-[(2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-2-пропанон-О-[2-(3,5-діметилморфолін-4-їл)етил]оксім (ізомер 1).  $MH^+$  668;  $R_f$  0,20+0,28 (E+Z ізомери) ( $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$  96/3,75/0,25).

52) 1-[(2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-2-пропанон-О-[2-(3,5-діметилморфолін-4-їл)етил]оксім (ізомер 2).  $MH^+$  668;  $R_f$  0,21+0,31 (E+Z ізомери) ( $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$  96/3,75/0,25).

53) 1-[(2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-2-пропанон-О-[2-(3-метоксіметилморфолін-4-їл)етил]оксім.  $MH^+$  684;  $R_f$  0,46+0,54 (E+Z ізомер) ( $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$  92/7,5/0,5).

54) 1-[(2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-2-пропанон-О-[2-(цис-3,5-біс-метоксіметилморфолін-4-їл)етил]оксім.  $R_f$  0,17+0,23 (E+Z ізомер) ( $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$  96/3,75/0,25).

55) 1-[(2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-2-пропанон-О-[2-(транс-3,5-біс-метоксіметилморфолін-4-їл)етил]оксім.  $MH^+$  728.

56) 1-[(2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-

їлметил)піперазин-4-їл]-2-пропанон-О-[2-(морфолін-4-їл)етил]оксім.  $MH^+$  635;  $R_f$  0,46 ( $CH_2Cl_2/MeOH$  95/5).

57) 1-{1-[3,5-біс-(трифторметил)бензоїл]-2-(3,4-дихлорбензил)піперазин-4-їл]-2-пропанон-О-[2-(морфолін-4-їл)етил]оксім.  $MH^+$  669;  $R_f$  0,63 ( $CH_2Cl_2/MeOH$  95/5).

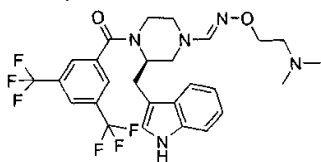
58) 1-{1-[3,5-біс-(трифторметил)бензоїл]-2-(нафталін-2-їлметил)піперазин-4-їл]-2-пропанон-О-[2-(морфолін-4-їл)етил]оксім.  $MH^+$  651;  $R_f$  0,65 ( $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$  93/7/0,5).

59) 1-{2-(бензо [b]тіофен-3-їлметил-1-[3,5біс-(трифторметил)бензоїл]-2-(нафталін-2-їлметил)піперазин-4-їл]-2-пропанон-О-[2-(морфолін-4-їл)етил]оксім.  $MH^+$  657;  $R_f$  0,30 ( $CH_2Cl_2/MeOH$  95/5).

60) 1-{1-[3,5-біс-(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індазол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-2-пропанон-О-[2-(морфолін-4-їл)етил]оксім.  $MH^+$  641;  $R_f$  0,40 ( $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$  93/7/0,5).

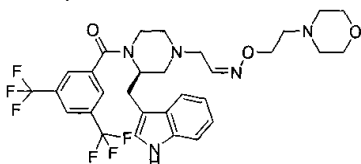
61) 1-{2-(бензофуран-2-їлметил-1-[3,5-біс-(трифторметил)бензоїл]-піперазин-4-їл]-2-пропанон-О-[2-(морфолін-4-їл)етил]оксім.  $MH^+$  641;  $R_f$  0,30 ( $CH_2Cl_2/MeOH$  95/5).

#### Приклад 2



Суміш 0,47г (2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазину, 0,12г N,N-діметилформаміддїметилацеталу та 15мл ацетонїтрилу нагрівають зі зворотнім холодильником 24 години. Після охолодження до кімнатної температури летучі компоненти відганяють у вакуумі, залишок розчиняють у сухому тетрагідрофурані, додають 547мг O-[2-(діметиламін)етил]гідроксиламіндігідрохлориду та 1,1мл діізопропілетиламіну й суміш нагрівають зі зворотнім холодильником 2 години. Розчинник видаляють у вакуумі. Осад очищують випарювальною хроматографією ( $SiO_2$ ,  $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$  85/15/1) і одержують 0,79г 1-{(2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-метанон-О-[2-(діметиламін)етил]оксіму у вигляді суміші E/Z енантіомерів.  $MH^+$  570;  $R_f$  0,32+0,49 (E+Z ізомери) ( $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$  85/15/1).

#### Приклад 3



Суміш 0,29г (2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазину, 0,13г 2-хлоретаналь-О-[2(морфолін-4-їл)етил]оксіму, 0,11мл діізопропілетиламіну та 10мл ацетонїтрилу нагрівають зі зворотнім холодильником уся ніч. Після охолодження до кімнатної температури розчинник відганяють у вакуумі, залишок обробляють діхлорметаном та

водним розчином  $K_2CO_3$ . Фази розділяють, органічну фазу сушать над  $Na_2SO_4$  та концентрують у вакуумі. Осад очищують випарювальною хроматографією ( $SiO_2$ ,  $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$  92/7,5/0,5) і одержують 0,38г (вихід 95%) 2-{(2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазин-4-їл]-етаналь-О-[2-(морфолін-4-їл)етил]оксіму у вигляді суміші E/Z енантіомерів.  $MH^+$  626;  $R_f$  0,53+0,66 (E+Z ізомери) ( $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$  92/7,5/0,5). Подібним чином одержують наступні сполуки:

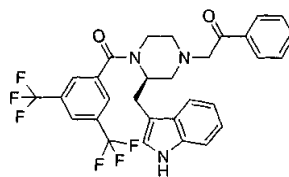
1) 2-{(2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)-4-5-морфолін-етаналь-О-[3-(морфолін-4-їл)пропил]оксім.  $R_f$  0,63+0,72 (E+Z ізомери) ( $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$  92/7,5/0,5).

2) (2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)-4-{[5-((морфолін-4-їл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-їл]метил}піперазин.  $MH^+$  638; виділено два ізомери,  $R_f$  0,51 (ізомер 1),  $R_f$  0,61 (ізомер 2) ( $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$  96/3,75/0,25).

3) (2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)-4-{[5-((морфолін-4-їл)метил)-4,5-дигідроізоксазол-3-їл]метил}піперазин. Виділена як сіль HCl: точка топлення 182-184°C,  $MH^+$  636;  $R_f$  0,28 ( $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$  96/3,75/0,25).

#### Приклад 4

Приготування проміжних сполук формули (2)



Суміш 0,88г фенацілбромиду, 2г (2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазину, каталітичної кількості йодиду калію, 0,77мл діізопропілетиламіну та 20мл ацетонїтрилу перемішують при кімнатній температурі уся ніч. Після охолодження до кімнатної температури розчинник відганяють у вакуумі, залишок обробляють діхлорметаном та 2N NaOH. Фази розділяють, органічну фазу сушать над  $Na_2SO_4$  та концентрують у вакуумі. Осад очищують випарювальною хроматографією ( $SiO_2$ ,  $CH_2Cl_2/MeOH$  97/3) і одержують 2,16г (вихід 85%) (2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)-4-(2-феніл-2-етанон-1-їл)піперазину.  $MH^+$  574;  $R_f$  0,44 ( $CH_2Cl_2/MeOH$  97/3).

Подібним чином одержують наступні сполуки:

(2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)-4-(2-пропанон-1-їл)піперазин.  $MH^+$  512;  $R_f$  0,38 ( $CH_2Cl_2/MeOH$  97/3).

(2R)-1-[3,5-дифторбензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)-4-(2-пропанон-1-їл)піперазин.  $R_f$  0,72 ( $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$  93/7/0,5).

(2R)-1-[3,5-дихлорбензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)-4-(2-пропанон-1-їл)піперазин.  $R_f$  0,50 ( $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$  93/7/0,5).

(2R)-1-[3,5-дібромбензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)-4-(2-пропанон-1-їл)піперазин.

(2R)-1-[2-метоксі-5-(5-трифторметилтетразол-1-їл)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)-4-(2-пропанон-1-їл)піперазин.

(2R)-1-[3-фтор-(5-трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)-4-(2-пропанон-1-їл)піперазин.



(2R)-1-[(2,6-дихлорпіридин-4-іл)карбоніл]-2-(1H-індол-3-їлметил)-4-(2-пропанон-1-іл) піперазин.

(2R)-1-[3,5-діціанобензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)-4-(2-пропанон-1-іл) піперазин.

(2R)-1-[2,4-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)-4-(2-пропанон-1-іл) піперазин.

(2R)-1-[3,5-діметилбензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)-4-(2-пропанон-1-іл) піперазин.

(2R)-1-[2-хлор-5-(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)-4-(2-пропанон-1-іл) піперазин.

(2R)-1-[2,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)-4-(2-пропанон-1-іл) піперазин.

(2R)-1-[2-метоксibenзоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)-4-(2-пропанон-1-іл) піперазин.

1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-бензил-4-(2-пропанон-1-іл) піперазин.  $MH^+$  473;  $R_f$  0,65 ( $CH_2Cl_2/MeOH$  97/3).

1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(4-хлорбензил)-4-(2-пропанон-1-іл) піперазин.  $MH^+$  507;  $R_f$  0,89 ( $CH_2Cl_2/MeOH$  95/5).

1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(3,4-дихлорбензил)-4-(2-пропанон-1-іл) піперазин.  $R_f$  0,63 ( $CH_2Cl_2/MeOH$  95/5).

1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(нафталін-2-їлметил)-4-(2-пропанон-1-іл) піперазин.  $R_f$  0,77 ( $CH_2Cl_2/MeOH$  95/5).

1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-2-їлметил)-4-(2-пропанон-1-іл) піперазин.

1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(5-фтор-1H-індол-3-їлметил)-4-(2-пропанон-1-іл) піперазин.

1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(5-метил-1H-індол-3-їлметил)-4-(2-пропанон-1-іл) піперазин.  $MH^+$  526;  $R_f$  0,52 ( $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$  92/7,5/0,5).

1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(7-азо-1H-індол-3-їлметил)-4-(2-пропанон-1-іл) піперазин.  $MH^+$  513;  $R_f$  0,38 ( $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$  93/7/0,5).

1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індазол-3-їлметил)-4-(2-пропанон-1-іл) піперазин.  $MH^+$  513;  $R_f$  0,32 ( $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$  93/7/0,5).

2-(бензо[b]тіофен-3-їлметил)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-4-(2-пропанон-1-іл) піперазин.  $R_f$  0,73 ( $CH_2Cl_2/MeOH$  95/5).

(2-бензофуран-2-їлметил)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-4-(2-пропанон-1-іл) піперазин.

(2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)-4-(3-феніл-3-пропанон-1-іл) піперазин.  $MH^+$  588;  $R_f$  0,50 ( $CH_2Cl_2/MeOH$  95/5).

(2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)-4-(3-бутанон-1-іл) піперазин.

#### Приклад 5

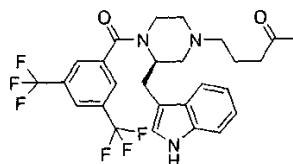


Суміш 0,54г 5-хлор-2-пентанонетилкеталю, 1,37г (2R)-1-[3,5-біс(трифторметил) бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)піперазину, 0,6мл діізопропілетиламіну та 25мл діметилформаміду нагрівають усю ніч при 90°C. Після охолодження до кімнатної температури суміш виливають у воду і екстрагують етилацетатом. Органічну фазу сушать над  $Na_2SO_4$

та концентрують у вакуумі. Осад очищують випарувальною хроматографією ( $SiO_2$ ,  $CH_2Cl_2/MeOH$  95/5) і одержують 0,7г (вихід 40%) (2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)-4-[3-(2-метил-1,3-діоксолан-2-іл)]піперазину.  $MH^+$  584.

Подібним чином одержують (2R)-1-[3,5-біс(трифторметил) бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)-4-[2-(1,3-діоксолан-2-іл)]піперазин.  $R_f$  0,30 ( $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$  93/7/0,5).

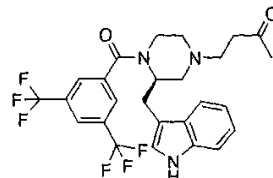
#### Приклад 6



Суміш 0,7г (2R)-1-[3,5-біс(трифторметил) бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)-4-[3-(2-метил-1,3-діоксолан-2-іл)]піперазину, 6мл 1,4-діоксану та 5мл 6N соляної кислоти нагрівають 2 години при 50°C. Після охолодження до кімнатної температури суміш виливають у гідроксид амонію і екстрагують етилацетатом. Органічну фазу сушать та концентрують у вакуумі, одержуючи сирий (2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)-4-[4-(пентанон-1-іл)]піперазин, що його використовують як такий.  $MH^+$  540,  $R_f$  0,51 ( $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$  93/7/0,5).

Подібним чином одержують (2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)-4-[3-(пропанал-1-іл)]піперазин.  $R_f$  0,33 ( $CH_2Cl_2/MeOH$  95/5).

#### Приклад 7

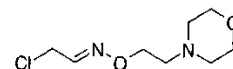


До розчину 1,37г (2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)-4-[4-(пентанон-1-іл)]піперазину в 15мл толуолу додають по краплинах 0,3г метилвінілкетону.

Після 2,5 годин при кімнатній температурі розчин концентрують, одержуючи сирий (2R)-1-[3,5-біс(трифторметил)бензоїл]-2-(1H-індол-3-їлметил)-4-[3-(бутанон-1-іл)]піперазин, що його використовують як такий.  $R_f$  0,55 ( $CH_2Cl_2/MeOH$  95/5).

#### Приклад 8

Приготування проміжних сполук формули (7)

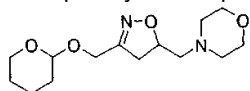


Суміш 0,1мл 50% водного розчину ацетальдегіду, 0,14г О-[2-(морфолін-4-іл)етил] гідроксиаміндігідрохлориду, 0,64мл 2N NaOH та 5мл води перемішують усю ніч при кімнатній температурі. Розчин підлужують 1N NaOH та екстрагують діхлорметаном. Органічну фазу сушать над  $Na_2SO_4$  та концентрують у вакуумі, одержуючи 0,13г 2-хлоретаналь-О-[2-(морфолін-4-іл)етил]оксіму (~100%), що його використовують як такий.

Подібним чином одержують 2-хлоретаналь-О-[3-(морфолін-4-іл)пропіл]оксім.

## Приклад 9

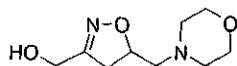
Приготування проміжних сполук формули (9)



До розчину 0,76г (5,0ммолів) N-алілморфоліну в 10мл толуолу додають 1,34г (7,7 ммолів) 2-(2-нітроетоксі)тетрагідрофурану, 2,43г (20,1ммолів) фенолізоціанату та 52мг (0,5ммолів) триетиламіну. Одержану суміш нагрівають усю ніч при 55°C. Після охолодження до кімнатної температури одержаний осад відфільтровують, а маточний розчин концентрують у вакуумі. Осад очищують випарювальною хроматографією ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  96/3,75/0,25) і одержують 0,63г (вихід 44%) [5-((морфолін-4-іл) метил)-4,5-дігідроізоксазол-3-іл]метил-2-тетрагідропіранилетеру.  $\text{Mn}^+$  285,  $R_f$  0,34 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  96/3,75/0,25).

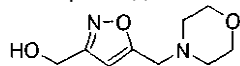
Подібним чином одержують [5-((морфолін-4-іл)метил)ізоксазол-3-іл]метил-2-тетрагідропіранилетер.  $R_f$  0,18 ( $\text{EtO}/\text{MeOH}$  99/1).

## Приклад 10



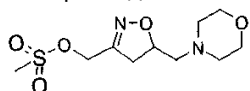
Суміш 0,63г [5-((морфолін-4-іл)метил)-4,5-дігідроізоксазол-3-іл]метил-2-тетрагідропіранилетеру з 10мол.% розчином піридин-р-толуолсульфонату в толуолі нагрівають зі зворотнім холодильником 24 години. Після охолодження до кімнатної температури розчинник відганяють у вакуумі. Осад очищують випарювальною хроматографією ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  92/7,5/0,5) і одержують з виходом 95% [5-((морфолін-4-іл) метил)-4,5-дігідроізоксазол-3-іл]метанол.  $R_f$  0,17 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  92/7,5/0,5).

## Приклад 11



1,0г [5-((морфолін-4-іл)метил)-ізоксазол-3-іл]метил-2-тетрагідропіранилетеру розчиняють у 2мл метанолу та обробляють 10мл водного розчину 1М. Суміш перемішують 1 годину при кімнатній температурі, потім підлужують  $\text{K}_2\text{CO}_3$  та екстрагують діхлорметаном. Органічну фазу сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрують у вакуумі. Осад очищують випарювальною хроматографією ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  92/7,5/0,5) і одержують з виходом 53% [5-((морфолін-4-іл)метил)-ізоксазол-3-іл]метанол.  $\text{Mn}^+$  199,  $R_f$  0,24 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  92/7,5/0,5).

## Приклад 12



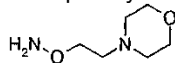
До розчину 0,38г [5-((морфолін-4-іл)метил)-4,5-дігідроізоксазол-3-іл]метанолу в діхлорметані додають по краплинах 0,33мл діізопропілетиламіну та 0,15мл метансульфонхлориду. Одержаний розчин перемішують при кімнатній температурі 3 години та обробляють водою. Фази розділяють, органічну фазу сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрують

у вакуумі, одержуючи 0,52г (вихід ~100%) [5-((морфолін-4-іл)метил)-4,5-дігідроізоксазол-3-іл]метанолметансульфонату.  $R_f$  0,63 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  92/7,5/0,5).

Подібним чином одержують [5-((морфолін-4-іл)метил)ізоксазол-3-іл] метанолметан-сульфонат.  $R_f$  0,62 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  92/7,5/0,5).

## Приклад 13

Приготування проміжних сполук формули (3)

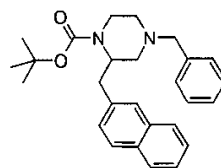


До розчину 20г ацетофеноноксіму в 700мл толуолу послідовно додають 4,77г тетрабутиламонійбромиду, 8мл води, 30,31г 4-(2-хлоретил)морфолінгідрохлориду і, нарешті, 52мл 50% водного розчину гідроксиду натрію. Одержану суміш нагрівають усю ніч при 75°C. Після охолодження до кімнатної температури додають воду для розчинення усіх солей, розділяють фази та екстрагують водну фазу ацетоном. Органічну фазу сушать над  $\text{MgSO}_4$  та концентрують у вакуумі. Осад очищують випарювальною хроматографією ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95/5) і одержують О-[2-(морфолін-4-іл)етил]оксім у вигляді олії. Одержану олію розчиняють у 500мл 6М водного розчину  $\text{HCl}$  та нагрівають 5 годин зі зворотнім холодильником, після чого перемішують усю ніч при кімнатній температурі. Суміш екстрагують етером та концентрують у вакуумі. Осад кристалізують з етанолу й одержують 24,8г О-[2-(морфолін-4-іл)етил]гідроксиламіндігідрохлориду (вихід 77%).

Подібним чином одержують наступні сполуки:

О-[2-(діметиламін)етил]гідроксиламіндігідрохлорид  
О-[2-(метиламін)етил]гідроксиламіндігідрохлорид  
О-[2-(діметиламін)пропил]гідроксиламіндігідрохлорид  
О-[2-(морфолін-4-іл)пропил]гідроксиламіндігідрохлорид  
О-[2-піридилметил]гідроксиламіндігідрохлорид  
О-[3-піридилметил]гідроксиламіндігідрохлорид  
О-[4-піридилметил]гідроксиламіндігідрохлорид.

## Приклад 14



До розчину 2г трет-бутилефіру 4-бензилпіперазин-1-карбонової кислоти у 35мл діетилетеру додають 1,4мл тетраметилетилендіаміну. Одержану суміш охолоджують до -70°C та додають по краплинах 7мл розчину 1,3М трет-бутиллітію; після завершення розчин повільно підігрівують до -10°C и при цій температурі перемішують 1 годину. Далі суміш знов охолоджують до -70°C, додають по краплинах розчин 2г 2-(бромметил) нафталіну в діетилетері та продовжують перемішування при 70°C ще 1 годину. Одержану суміш перемішують і дають за ніч нагрітись до кімнатної температури, після чого розділяють між насиченим водним розчином хлориду амонію та етилацетатом. Органічну фазу сушать над су-

льфатом магнію, фільтрують та концентрують у вакуумі. Осад очищують випарювальною хроматографією ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  99/1) і одержують 0,8г трет-бутилефіру 4-бензил-2-(нафталін-2-ілметил)піперазин-1-карбонової кислоти у вигляді олії (вихід 27%),  $R_f$  0,47 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  99/1),  $MH^+$  417.

Подібним чином одержують наступні сполуки:

Трет-бутилефір 2-(7-азо-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-індол-3-ілметил)-4-бензилпіперазин-1-карбонової кислоти;  $R_f$  0,28 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  99/1).

Трет-бутилефір 2,4-дібензилпіперазин-1-карбонової кислоти;  $MH^+$  367,  $R_f$  0,84 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  93/7/0,5).

Трет-бутилефір 4-бензил-2-(1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-індол-2-ілметил)піперазин-1-карбонової кислоти;  $MH^+$  560,  $R_f$  0,70 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95/5).

Трет-бутилефір 4-бензил-2-(4-хлорбензил)піперазин-1-карбонової кислоти;  $MH^+$  401,  $R_f$  0,26 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  99/1).

Трет-бутилефір 4-бензил-2-(3,4-діхлорбензил)піперазин-1-карбонової кислоти;  $R_f$  0,77 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  93/7/0,5).

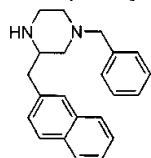
Трет-бутилефір 2-(бензо[b]тіофен-3-ілметил)-4-бензилпіперазин-1-карбонової кислоти;  $MH^+$  423,  $R_f$  0,30 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  99/1).

Трет-бутилефір 3-(4-бензил-1-трет-бутоксикарбоніл)піперазин-2-ілметил)-1-карбонової кислоти;  $MH^+$  507.

Трет-бутилефір 2-(бензофуран-2-ілметил)-4-бензилпіперазин-1-карбонової кислоти;  $MH^+$  407,  $R_f$  0,33 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  99/1).

#### Приклад 15

Приготування проміжних сполук формули (10)



До розчину 0,75г трет-бутилефіру 4-бензил-2-(нафталін-2-ілметил)піперазин-1-карбонової кислоти у 3мл діхлорметану додають по краплинах 3мл трифтороцтової кислоти. Після 75хв. при кімнатній температурі суміш виливають на кригу та підключають 25% розчином гідроксиду амонію. Фази розділяють, водну фазу екстрагують діхлорметаном. Об'єднані органічні фази сушать над суль-

фатом магнію, фільтрують та концентрують у вакуумі, одержуючи 0,53г 1-бензил-3-(нафталін-2-ілметил)піперазину у вигляді олії (вихід 93%), що його використовують як такий.  $MH^+$  317,  $R_f$  0,61 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  93/7/0,5).

Подібним чином одержують наступні сполуки:

3-(7-азо-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-індол-3-ілметил)-1-бензилпіперазин;  $R_f$  0,13 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95/5).

1,3-дібензилпіперазин-піперазин;  $MH^+$  267,  $R_f$  0,19 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  93/7/0,5).

1-бензил-3-(1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-індол-2-ілметил)піперазин;  $MH^+$  460,  $R_f$  0,56 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  93/7/0,5).

1-бензил-3-(4-хлорбензил)піперазин;  $MH^+$  301,  $R_f$  0,26 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  95/4,5/0,5).

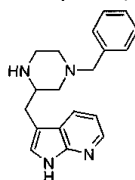
1-бензил-3-(3,4-діхлорбензил)піперазин;  $MH^+$  335,  $R_f$  0,35 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  93/7/0,5).

3-(бензо[b]тіофен-3-ілметил)-1-бензилпіперазин;  $MH^+$  323,  $R_f$  0,35 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  95/4,5/0,5).

1-бензил-3-(1Н-індазол-3-ілметил)піперазин;  $MH^+$  307,  $R_f$  0,10 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  90/10).

3-(бензофуран-2-ілметил)-1-бензилпіперазин;  $MH^+$  307,  $R_f$  0,26 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  93/7/0,5).

#### Приклад 16



До розчину 0,65г 3-(7-азо-1-(толуол-4-сульфоніл)-1Н-індол-3-ілметил)-1-бензилпіперазину в 28мл метанолу додають 5,6мл водного розчину 3М гідроксиду натрію й нагрівають суміш при 60°C 90хв. Після охолодження до кімнатної температури більшу частину метанолу відганяють у вакуумі, а осад екстрагують діхлорметаном. Органічну фазу сушать над сульфатом магнію, фільтрують та концентрують у вакуумі. Осад очищують випарювальною хроматографією ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  85/15/1) і одержують 0,3г 3-(7-азо-1Н-індол-3-ілметил)-1-бензилпіперазину;  $MH^+$  307,  $R_f$  0,51 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  85/15/1).

Подібним чином одержують 1-бензил-3-(1Н-індол-2-ілметил)піперазин;  $MH^+$  306,  $R_f$  0,32 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  93/7/0,5).