



УКРАЇНА

(19) UA (11) 76259 (13) C2

(51) МПК (2006)

C07D 241/04 (2006.01)

C07D 241/06 (2006.01)

C07D 295/15 (2006.01)

C07D 211/08 (2006.01)

A61K 31/495

A61P 25/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ПОХІДНІ АРИЛОКСИФЕНІЛУ ТА АРИЛСУЛЬФАНІЛФЕНІЛУ ЯК ІНГІБІТОРИ ТРАНСПОРТУ ГЛІЦИНУ,  
ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ

1

2

(21) 20040605094

(22) 16.12.2002

(24) 17.07.2006

(86) PCT/DK02/00859, 16.12.2002

(31) PA 2001 01927

(32) 20.12.2001

(33) DK

(46) 17.07.2006, Бюл. № 7, 2006 р.

(72) Сміт Гаррік Пол, DK, Міккельсен Гітте, DK,  
Андерсен Кім, US, Греве Даніель, DK, Рухланд  
Томас, DK, Рен Стефен Пі, GB

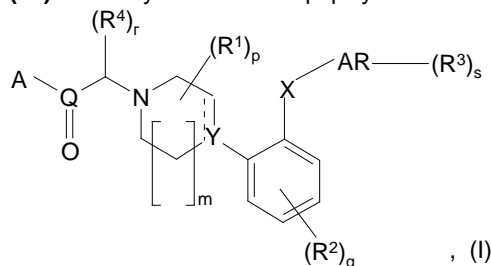
(73) Х. ЛУННБЕК А/С, DK

(56) J. Med. Chem., vol. 21, no. 12, 1978, pages  
1301-1307

WO 9817651 A1, 30.04.1998

JP 10152470 A2, 09.06.1998

(57) 1. Сполуки загальної формули I



де Y являє собою N, C або CH;

X являє собою O або S;

m являє собою 1 або 2;

r являє собою 0, 1, 2, 3 або 4;

q являє собою 0, 1 або 2;

s являє собою 0, 1, 2 або 3;

г являє собою 0, 1 або 2;

Q являє собою C, P-OR<sup>5</sup> або S=O, де R<sup>5</sup> являє собою водень або C<sub>1-6</sub>-алкіл;A являє собою OR<sup>6</sup>, де R<sup>6</sup> являє собою водень, C<sub>1-6</sub>-алкіл, арил або арил-C<sub>1-6</sub>-алкіл, де арил може бути заміщений галогеном, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub> або C<sub>1-6</sub>-алкілом;

AR являє собою феніл або гетероарил;

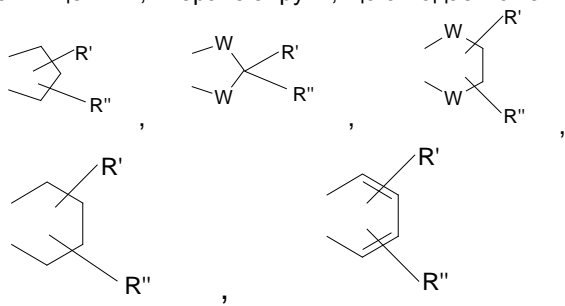
кожний R<sup>4</sup> окремо являє собою C<sub>1-6</sub>-алкіл, C<sub>3-8</sub>-циклоалкіл або C<sub>3-8</sub>-циклоалкіл-C<sub>1-6</sub>-алкіл;  
пунктирна лінія являє собою необов'язковий зв'язок;кожний R<sup>1</sup> незалежно вибраний з групи, що складається з C<sub>1-6</sub>-алкілу, або два R<sup>1</sup>, приєднані до одного і того ж атома вуглецю, можуть утворювати 3-6-членний спіроприєднаний циклоалкіл;кожний R<sup>2</sup> незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, ціано, нітро, C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілу, C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілокси, C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілсульфанілу, гідрокси, гідроксі-C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілу, галоген-C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілу, галоген-C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілокси, C<sub>3-8</sub>-циклоалк(ен)ілу, C<sub>3-8</sub>-циклоалк(ен)іл-C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілу, ацилу, C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілоксикарбонілу, C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілсульфонілу або -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, де R<sup>9</sup> і R<sup>10</sup> незалежно являють собою водень, C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)іл, C<sub>3-8</sub>-циклоалк(ен)іл, C<sub>3-8</sub>-циклоалк(ен)іл-C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)іл або арил, або R<sup>9</sup> і R<sup>10</sup> разом утворюють 3-7-членне кільце, яке необов'язково містить ще один гетероатом;кожний R<sup>3</sup>, яким заміщений AR, незалежно вибирають з групи, що складається з галогену, ціано, нітро, C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілу, C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілокси, C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілсульфанілу, гідрокси, гідроксі-C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілу, галоген-C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілу, галоген-C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілокси, C<sub>3-8</sub>-циклоалк(ен)ілу, C<sub>3-8</sub>-циклоалк(ен)іл-C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілу, C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілсульфонілу, арилу, арил-C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілокси, арил-C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілу, C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілоксикарбонілу, ацилу, -NHCO-C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілу, -CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, де R<sup>11</sup> і R<sup>12</sup> незалежно являють собою водень, C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)іл, C<sub>3-8</sub>-циклоалк(ен)іл, C<sub>3-8</sub>-циклоалк(ен)іл-C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)іл або арил, або R<sup>11</sup> і R<sup>12</sup> разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють 3-7-членне кільце, яке необов'язково містить ще один гетероатом;або NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, де R<sup>13</sup> і R<sup>14</sup> незалежно являють собою водень, C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)іл, C<sub>3-8</sub>-циклоалк(ен)іл, C<sub>3-8</sub>-циклоалк(ен)іл-C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)іл або арил; або R<sup>13</sup> і R<sup>14</sup> разом з азотом, до якого вони приєднані,

(13) C2

(11) 76259

(19) UA

утворюють 3-7-членне кільце, яке необов'язково містить ще один гетероатом; або два суміжні R<sup>3</sup> замісники разом утворюють кільце, сконденсоване з кільцем AR, вибране з групи, що складається з



де W являє собою O або S, і R' і R'' являють собою водень або C<sub>1-6</sub>-алкіл; або два суміжні R<sup>3</sup> замісники разом утворюють гетероарил, що містить один або два гетероатоми, сконденсованих з AR; або їх кислотно-адитивні солі.

2. Сполука за п. 1, де Y являє собою N.
3. Сполука за будь-яким з вищезгаданих пунктів, де X являє собою S.
4. Сполука за будь-яким з вищезгаданих пунктів, де Q являє собою C.
5. Сполука за будь-яким з вищезгаданих пунктів, де A являє собою OH.
6. Сполука за будь-яким з вищезгаданих пунктів, де r являє собою 1 або 2.
7. Сполука за будь-яким з вищезгаданих пунктів, де m являє собою 1.
8. Сполука за будь-яким з вищезгаданих пунктів, де q являє собою 0.
9. Сполука за будь-яким з вищезгаданих пунктів, де g являє собою 0 або 1.
10. Сполука за будь-яким з вищезгаданих пунктів, де s являє собою 1 або 2.
11. Сполука за будь-яким з вищезгаданих пунктів, де AR являє собою феніл, тіофен, піридил, піримідил, тіазоліл, імідазоліл або бензотіазоліл.
12. Сполука за будь-яким з пп. 1 - 11, де AR являє собою феніл, r і q обидва дорівнюють 0, r являє собою 1 або 2, s являє собою 1 або 2, g являє собою 0 або 1, m являє собою 1, R<sup>1</sup> являє собою CH<sub>3</sub>, A являє собою OH, Q являє собою C, Y являє собою N і X являє собою S.
13. Сполука за п. 12, де R<sup>3</sup> незалежно вибраний з галогену, C<sub>1-6</sub>-алкокси або C<sub>1-6</sub>-алкілу.
14. Сполука за п. 13, де R<sup>3</sup> вибраний з групи, що складається з Cl, F, OCH<sub>3</sub>, трет-бутилу, 2-пропілу або метилу.
15. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R<sup>4</sup> являє собою CH<sub>3</sub>.
16. Сполука за п. 1, де вказана сполука являє собою:

(+/-)-{4-[2-(4-метоксифенілсульфаніл)феніл]транс-2,5-диметилпіперазин-1-іл}оцтову кислоту;  
 (+/-)-{4-[2-(4-хлорфенілсульфаніл)феніл]транс-2,5-диметилпіперазин-1-іл}оцтову кислоту;  
 (+/-)-{4-[2-(4-трет-бутилфенілсульфаніл)феніл]транс-2,5-диметилпіперазин-1-іл}оцтову кислоту;  
 (+/-)-{4-[2-(4-фторфенілсульфаніл)феніл]транс-2,5-диметилпіперазин-1-іл}оцтову кислоту;

(+/-)-{4-[2-(4-трет-бутилфенілсульфаніл)феніл]-2-метилпіперазин-1-іл}оцтову кислоту;  
 (+/-)-{4-[2-(4-ізо-пропілфенілсульфаніл)феніл]-2-метилпіперазин-1-іл}оцтову кислоту;  
 (+/-)-2-{4-[2-(4-трет-бутилфенілсульфаніл)феніл]транс-2,5-диметилпіперазин-1-іл}пропіонову кислоту;  
 {4-[5-хлор-2-(4-метоксифенілсульфаніл)феніл]-2(R)-метилпіперазин-1-іл}оцтову кислоту;  
 {4-[2-(4-метоксифенілсульфаніл)феніл]-2(R),5(S)-диметилпіперазин-1-іл}оцтову кислоту;  
 {4-[5-хлор-2-(4-метоксифенілсульфаніл)феніл]-2,2-диметилпіперазин-1-іл}оцтову кислоту  
 (+/-)-{4-[5-хлор-2-(4-трифторметилфенілсульфаніл)феніл]-2-метилпіперазин-1-іл}оцтову кислоту;  
 {4-[5-хлор-2-(3-метоксифенілсульфаніл)феніл]-2(R)-метилпіперазин-1-іл}оцтову кислоту;  
 (+/-)-{4-[2-(4-фенілфенілокси)феніл]-2-метилпіперазин-1-іл}оцтову кислоту;  
 (+/-)-{4-[2-(4-метилфенілсульфаніл)феніл]транс-2,5-диметилпіперазин-1-іл}оцтову кислоту;  
 (+/-)-{4-[2-(4-ізопропілфенілсульфаніл)феніл]транс-2,5-диметилпіперазин-1-іл}оцтову кислоту;  
 (+/-)-{4-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]транс-2,5-диметилпіперазин-1-іл}оцтову кислоту;  
 (+/-)-2-{4-[2-(4-трет-бутилфенілсульфаніл)феніл]-3-метилпіперазин-1-іл}пропіонову кислоту;  
 {4-[2-(4-ізопропілфенілсульфаніл)феніл]-піперазин-1-іл}оцтову кислоту;  
 (+/-)-2-{4-[2-(4-метоксифенілсульфаніл)феніл]-3-метилпіперазин-1-іл}пропіонову кислоту;  
 або їх фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі.

17. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятну кислотно-адитивну сіль і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.

18. Застосування сполуки за пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі для виготовлення лікарського препарату для лікування захворювань, вибраних з групи, що складається з шизофренії, включаючи як позитивні, так і негативні симптоми шизофренії, та інших психозів, і при поліпшенні пізнавальної функції при станах, при яких пізнавальні процеси знижені, тобто, хвороби Альцгеймера, деменції унаслідок множинних інфарктів, деменції при СНІД, хвороби Хантінгтона, хвороби Паркінсона, бічного аміотрофічного склерозу або захворювань, при яких мозок пошкоджений внутрішнім або зовнішнім впливом, таким як травма голови або інсульт, і судомних розладів, таких як епілепсія, м'язова спастичність або міоклонус.

19. Спосіб лікування захворювання, вибраного з групи, що складається з шизофренії, включаючи як позитивні, так і негативні симптоми шизофренії, та інших психозів, і при поліпшенні пізнавальної функції при станах, при яких пізнавальні процеси знижені, тобто, хвороби Альцгеймера, деменції унаслідок множинних інфарктів, деменції при СНІД, хвороби Хантінгтона, хвороби Паркінсона, бічного аміотрофічного склерозу або захворювань, при яких мозок пошкоджений внутрішнім або зовнішнім впливом, таким як травма голови або інсульт, і

судомних розладів, таких як епілепсія, м'язова спастичність або міоклонус в живому організмі тварини, у тому числі людини, при якому вводять

терапевтично ефективну кількість вказаної вище сполуки за пп. 1-16 або її фармацевтично прийнятною кислотно-адитивною солю.

Цей винахід відноситься до нових сполук, які є інгібіторами транспортера гліцину, і, по суті, ефективні при лікуванні розладів в ЦНС.

Глутамінова кислота є основною збуджувальною амінокислотою в центральній нервовій системі (ЦНС) ссавців і діє через два класи рецепторів, іонотропні і метаботропні рецептори, відповідно. Іонотропні глутаматні рецептори поділяються на три підтипи на основі спорідненості агоністів до цих рецепторів, а саме, на рецептори N-метил-D-аспартату (NMDA), (R,S)-2-аміно-3-(3-гідрокси-5-метилізоксазол-4-іл)пропанової кислоти (AMPA) і кайнової кислоти (або кайнату).

Рецептори NMDA містять сайти зв'язування для модуляторних сполук, таких як гліцин і поліаміни. Зв'язування гліцину з його рецептором підсилює активацію рецептора NMDA. Така активація рецептора NMDA може бути потенційною мішенню для лікування шизофренії й інших захворювань, пов'язаних з дисфункцією рецептора NMDA. Активацію можна досягти інгібітором транспортера гліцину.

Молекулярне клонування виявило існування двох типів транспортерів гліцину, GlyT-1 і GlyT-2, причому GlyT-1 можна далі підрозділити на GlyT-1a, GlyT-1b і GlyT-1c.

Рецептор NMDA блокується сполуками, такими як фенциклідин, які індукують психотичний стан, що нагадує шизофренію. Аналогічним чином, антагоністи NMDA, такі як кетамін, викликають негативні й когнітивні симптоми, подібні до шизофренії. Це указує на те, що дисфункція рецептора NMDA залучена в патолофізіологію шизофренії.

З рецептором NMDA пов'язаний ряд захворювань, таких як біль (Yaksh Pain 1989, 37,111-123), еластичність, міоклонус й епілепсія (Truong et al. Movement Disorders 1988, 3, 77-87), а також спроможність до навчання і пам'ять (Rison et al. Neurosci. Biobehav. Rev. 1995,19, 533-552).

Вважають, що антагоністи або інгібітори транспортера гліцину дуже корисні при лікуванні шизофренії (Javitt WO 97/20533).

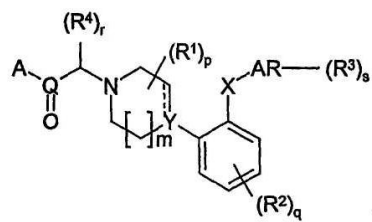
Антагоністи або інгібітори транспорту гліцину можна застосовувати для лікування як позитивних, так і негативних симптомів шизофренії, й інших психозів та для поліпшенні пізнавальної функції при станах, при яких пізнавальні процеси знижені, тобто хвороби Альцгеймера, деменції, пов'язаній з множинними інфарктами, деменції, пов'язаній зі СНІДом, хвороби Хантінгтона, хвороби Паркінсона, бокового аміотрофічного склерозу або хвороб, при яких мозок ушкоджений внутрішнім або зовнішнім впливом, таким як травма голови або інсульт. Аналогічним чином, антагоністи транспортера гліцину можуть сприятливо діяти на судомні розлади, такі як епілепсія, м'язова еластичність або міоклонус.

Повідомлялося про клінічні випробування з

гліцином [Javitt et al. Am. J. Psychiatry 1994, 151, 1234-1236 та Leiderman et al. Biol. Psychiatry 1996, 39, 213-215]. Лікування високими дозами гліцину, як повідомляється, полегшує симптоми шизофренії. Існує потреба в більш ефективних сполуках для лікування пов'язаних з NMDA захворювань.

Цей винахід надає сполуки, які є сильними інгібіторами транспортера гліцину і, отже, їх можна застосовувати при лікуванні захворювань, пов'язаних з дисфункцією NMDA.

Цей винахід відноситься до сполук загальної формули I



де Y являє собою N, C або CH;

x являє собою O або S;

m являє собою 1 або 2;

p являє собою 0, 1, 2, 3 або 4;

q являє собою 0, 1 або 2;

s являє собою 0, 1, 2 або 3;

r являє собою 0, 1 або 2;

Q являє собою C, P-OR<sup>5</sup> або S=O, де R<sup>5</sup> являє собою водень або C<sub>1-6</sub>-алкіл; A являє собою OR<sup>6</sup>, де R<sup>6</sup> являє собою водень, C<sub>1-6</sub>-алкіл, арил або арил-C<sub>1-6</sub>-алкіл, де арил може бути заміщений галогеном, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub> або C<sub>1-6</sub>-алкілом; AR являє собою феніл або гетероарил;

кожний R<sup>4</sup> окремо являє собою C<sub>1-6</sub>-алкіл, C<sub>3-8</sub>-циклоалкіл або C<sub>3-8</sub>-циклоалкіл-C<sub>1-6</sub>-алкіл;

пунктирна лінія являє собою необов'язковий зв'язок;

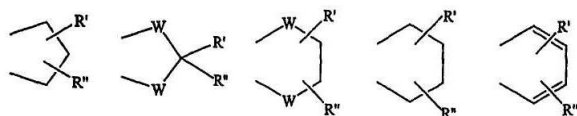
кожний R<sup>1</sup>, які можуть бути однаковими або різними, незалежно вибраний з групи, що складається з C<sub>1-6</sub>-алкілу, або два R<sup>1</sup>, приєднані до одного і того ж атома вуглецю, можуть утворювати 3-6-членний спіроприєднаний циклоалкіл;

кожний R<sup>2</sup>, які можуть бути однаковими або різними, незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, ціано, нітро, C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілу, C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілокси, C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілсульфанілу, гідрокси, гідрокси-C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілу, галоген-C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілу, галоген-C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілокси, C<sub>3-8</sub>-циклоалк(ен)ілу, C<sub>3-8</sub>-циклоалк(ен)іл-C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілу, ацилу, C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілоксикарбонілу, C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілсульфонілу або -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, де R<sup>9</sup> і R<sup>10</sup> незалежно являють собою водень, C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)іл, C<sub>3-8</sub>-циклоалк(ен)іл, C<sub>3-8</sub>-циклоалк(ен)іл-C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)іл або арил, або R<sup>9</sup> і R<sup>10</sup> разом утворюють 3-7-членне кільце, яке необов'язково містить ще один гетероатом;

кожний  $R^3$ , яким заміщений AR, можуть бути однаковими або різними, незалежно вибирають з групи, що складається з галогену, ціано, нітро,  $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)ілу,  $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)ілокси,  $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)ілсульфанілу, гідрокси, гідрокси- $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)ілу, галоген- $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)ілу, галоген- $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)ілокси,  $C_{3-8}$ -циклоалк(ен)ілу,  $C_{3-8}$ -циклоалк(ен)іл- $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)ілу,  $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)ілсульфонілу, арилу, арил- $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)ілокси, арил- $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)ілу,  $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)ілоксикарбонілу, ацилу, -NHCO- $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)ілу, -CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>, де R<sup>11</sup> і R<sup>12</sup> незалежно являють собою водень,  $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)іл,  $C_{3-8}$ -циклоалк(ен)іл,  $C_{3-8}$ -циклоалк(ен)іл- $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)іл або арил, або R<sup>11</sup> і R<sup>12</sup> разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють 3-7-членне кільце, яке необов'язково містить ще один гетероатом;

або NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, де R<sup>13</sup> і R<sup>14</sup> незалежно являють собою водень,  $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)іл,  $C_{3-8}$ -циклоалк(ен)іл,  $C_{3-8}$ -циклоалк(ен)іл- $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)іл або арил; або R<sup>13</sup> і R<sup>14</sup> разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють 3-7-членне кільце, яке необов'язково містить ще один гетероатом;

або два суміжні R<sup>3</sup> замісники разом утворюють кільце, сконденсоване з кільцем AR, вибране з групи, що складається з



де W являє собою O або S, а R' і R'' являють собою водень або  $C_{1-6}$ -алкіл;

або два суміжні R<sup>3</sup> замісники разом утворюють гетероарил, що містить один або два гетероатоми, сконденсованих з AR;

або їх кислотно-адитивні солі.

У разі, коли p, q, r або s дорівнюють 0, замісниками є атоми водню.

Якщо Y являє собою C, то присутня пунктирна лінія. Пунктирна лінія не присутня, якщо Y являє собою N або CH.

Винахід пропонує вказані вище сполуки формули I для застосування як лікарського засобу.

Винахід пропонує фармацевтичну композицію, що містить вказану вище сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну кислотно-адитивну сіль і, щонайменше, один фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.

Винахід пропонує застосування вказаної вище сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі для виготовлення лікарського препарату для лікування захворювань, вибраних з групи, що складається з шизофренії, включаючи як позитивні, так і негативні симптоми шизофренії, та інших психозів, і при поліпшенні пізнавальної функції при станах, при яких пізнавальні процеси знижені, тобто хвороби Альцгеймера, деменції унаслідок множинних інфарктів, деменції при СНІД, хвороби Хантінгтона, хвороби Паркінсона, бічного аміотрофічного склерозу або захворювань, при яких мозок пошкоджений внутрішнім або зовнішнім впливом, таким як травма голови або інсульт, і судомних розладів, таких як епілепсія, м'язова спастичність або міоклонус.

Винахід пропонує спосіб лікування захворювань, вибраних з групи, що складається з шизофренії, включаючи як позитивні, так і негативні симптоми шизофренії, та інших психозів, і при поліпшенні пізнавальної функції при станах, при яких пізнавальні процеси знижені, тобто, хвороби Альцгеймера, деменції унаслідок множинних інфарктів, деменції при СНІД, хвороби Хантінгтона, хвороби Паркінсона, бічного аміотрофічного склерозу або захворювань, при яких мозок пошкоджений внутрішнім або зовнішнім впливом,

таким як травма голови або інсульт, і судомних розладів, таких як епілепсія, м'язова еластичність або міоклонус в живому організмі тварини, у тому числі людини, який включає введення терапевтично ефективної кількості вказаної вище сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі.

Докладний опис винаходу

Переважаючим варіантом здійснення винаходу є сполуки, де Y являє собою N.

Переважаючим варіантом здійснення винаходу є сполуки, де X являє собою S.

Переважаючим варіантом здійснення винаходу є сполуки, де Q являє собою C.

Переважаючим варіантом здійснення винаходу є сполуки, де A являє собою OH.

Переважаючим варіантом здійснення винаходу є сполуки, де r являє собою 1 або 2.

Переважаючим варіантом здійснення винаходу є сполуки, де m являє собою 1.

Переважаючим варіантом здійснення винаходу є сполуки, де q являє собою 0.

Переважаючим варіантом здійснення винаходу є сполуки, де g являє собою 0 або 1.

Переважаючим варіантом здійснення винаходу є сполуки, де s являє собою 1 або 2.

Переважаючим варіантом здійснення винаходу є сполуки, де AR являє собою фенол, тіофен, піридил, піримідил, тіазоліл, імідазоліл або бензотіазоліл.

Переважаючим варіантом здійснення, вказаного вище, є сполуки, де R<sup>4</sup> являє собою CH<sub>3</sub>.

Переважаючим варіантом здійснення винаходу є сполуки, де AR являє собою фенол, а r і q дорівнюють 0, r являє собою 1 або 2, s являє собою 1 або 2, g являє собою 0 або 1, m являє собою 1, R<sup>1</sup> являє собою CH<sub>3</sub>, A являє собою OH, Q являє собою C, Y являє собою N і X являє собою S.

Ще більш переважним варіантом здійснення, вказаного вище, є сполуки, де R<sup>3</sup> є незалежно вибраним з галогену,  $C_{1-6}$ -алкокси або  $C_{1-6}$ -алкілу.

Ще більш переважним варіантом здійснення, вказаного вище, є сполуки, де R<sup>3</sup> є вибраним з групи, що складається з Cl, F, OCH<sub>3</sub>, трет-бутилу, 2-пропілу або метилу.

Особливо переважними варіантами здійснення винаходу є такі, де сполука винаходу є будь-якою з наступних:

(+/-)-{4-[2-(4-метоксифенілсульфаніл)феніл]транс-2,5-диметилпіперазин-1-іл}оцтова кислота,

(+/-)-{4-[2-(4-хлорфенілсульфаніл)феніл]транс-2,5-диметилпіперазин-1-іл}оцтова кислота,

(+/-)-{4-[2-(4-трет-бутилфенілсульфаніл)феніл]транс-2,5-

диметилпіперазин-1-іл)оцтова кислота,  
 (+/-)-(4-[2-(4-фторфенілсульфаніл)феніл]транс-2,5-диметилпіперазин-1-іл)оцтова кислота,  
 (+/-)-(4-[2-(4-трет-бутилфенілсульфаніл)феніл]-2-метилпіперазин-1-іл)оцтова кислота,  
 (+/-)-(4-[2-(4-ізо-пропілфенілсульфаніл)феніл]-2-метилпіперазин-1-іл)оцтова кислота,  
 (+/-)-2-{4-[2-(4-трет-бутилфенілсульфаніл)феніл]транс-2,5-диметилпіперазин-1-іл}пропіонова кислота,  
 {4-[5-хлор-2-(4-метоксифенілсульфаніл)феніл]-2(R)-метилпіперазин-1-іл}оцтова кислота,  
 {4-[2-(4-метоксифенілсульфаніл)феніл]-2(R),5(S)-диметилпіперазин-1-іл}оцтова кислота,  
 {4-[5-хлор-2-(4-метоксифенілсульфаніл)феніл]-2,2-диметилпіперазин-1-іл} оцтова кислота,  
 (+/-)-(4-[5-хлор-2-(4-трифторметилфенілсульфаніл)феніл]-2-метилпіперазин-1-іл)оцтова кислота,  
 {4-[5-хлор-2-(3-метоксифенілсульфаніл)феніл]-2(R)-метилпіперазин-1-іл}оцтова кислота,  
 (+/-)-(4-[2-(4-фенілфенілокси)феніл]-2-метилпіперазин-1-іл)оцтова кислота,  
 (+/-)-(4-[2-(4-метилфенілсульфаніл)феніл]транс-2,5-диметилпіперазин-1-іл)оцтова кислота,  
 (+/-)-(4-[2-(4-ізо-пропілфенілсульфаніл)феніл]транс-2,5-диметилпіперазин-1-іл)оцтова кислота,  
 (+/-)-(4-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]транс-2,5-диметилпіперазин-1-іл)оцтова кислота,  
 (+/-)-2-{4-[2-(4-трет-бутилфенілсульфаніл)феніл]-3-метилпіперазин-1-іл}пропіонова кислота,  
 {4-[2-(4-ізопропілфенілсульфаніл)феніл]-піперазин-1-іл}оцтова кислота,  
 (+/-)-2-{4-[2-(4-метоксифенілсульфаціл)феніл]-3-метилпіперазин-1-іл}пропіонова кислота,  
 або їхні фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі.

Визначення замісників

Галоген означає фтор, хлор, бром або йод.

Вираз "C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)іл" означає C<sub>1-6</sub>-алкілну, C<sub>1-6</sub>-алкенільну або C<sub>1-6</sub>-алкінілну групу. Вираз "C<sub>3-8</sub>-циклоалк(ен)іл" означає C<sub>3-8</sub>-циклоалкілну або циклоалкенільну групу.

Термін "C<sub>1-6</sub>-алкіл" відноситься до розгалуженої або нерозгалуженої алкільної групи, яка містить від одного до шести атомів вуглецю включно, такої як метил, етил, 1-пропіл, 2-пропіл, 1-бутил, 2-бутил, 2-метил-2-пропіл і 2-метил-1-пропіл.

Подібним чином, терміни "C<sub>2-6</sub>-алкеніл" і "C<sub>2-6</sub>-алкініл", відповідно, позначають такі групи, які містять від двох до шести атомів вуглецю, включаючи один подвійний зв'язок і один потрійний зв'язок, включаючи, але, не обмежуючись ними, етеніл, пропеніл, бутеніл, етиніл, пропініл і бутиніл.

Термін "C<sub>3-8</sub>-циклоалкіл" позначає моноциклічний або біциклічний карбоцикл, який містить від трьох до восьми С-атомів, включаючи, але, не обмежуючись ними, циклопропіл, циклопентил, циклогексил тощо.

Термін "C<sub>3-8</sub>-циклоалкеніл" позначає моноцик-

лічний або біциклічний карбоцикл, що має від трьох до восьми атомів С, і включає один подвійний зв'язок.

Терміни "C<sub>3-8</sub>-циклоалк(ен)іл-C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)іл", "C<sub>3-8</sub>-циклоалк(ен)іл" і "C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)іл" є такими, як визначено вище.

Терміни "C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілокси", "C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілсульфаніл", "гідрокси-C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)іл", галоген-C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)іл", "галоген-C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілокси", "C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілсульфоніл" тощо позначають такі групи, де C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)іл є таким, як визначено вище.

У використовуваному тут значенні, "C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілоксикарбоніл" відноситься до груп формули "C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)іл-О-СО-", в якій C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілові групи є такими, як визначено вище.

Термін "ацил", що використовується тут, відноситься до формільної, C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілкарбонільної, арилкарбонільної, арил-C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілкарбонільної, C<sub>3-8</sub>-циклоалк(ен)ілкарбонільної або "C<sub>3-8</sub>-Циклоалк(ен)іл-C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілкарбонільної групи.

Термін, що використовується тут, "3-7-членне кільце, що необов'язково містить ще один гетероатом", відноситься до кільцевих систем, таких як 1-мофолініл, 1-піперидиніл, 1-азепініл, 1-піперазиніл, 1-гомопіперазиніл, 1-імідазоліл, 1-піроліл або 1-піразоліл, усі з яких можуть бути далі заміщеними C<sub>1-6</sub>-алкілом.

Термін "гетероарил" може представляти 5-членні моноциклічні кільця, такі як 3Н-1,2,3-оксатіазол, 1,3,2-оксатіазол, 1,3,2-діоксазол, 3Н-1,2,3-дитіазол, 1,3,2-дитіазол, 1,2,3-оксадіазол, 1,2,3-тидіазол, 1Н-1,2,3-тіазол, ізоксазол, оксазол, ізотіазол, тіазол, 1Н-імідазол, 1Н-піразол, 1Н-пірол, фуран або тіофен, і 6-членні моноциклічні кільця, такі як 1,2,3-оксатіазин, 1,2,4-оксатіазин, 1,2,5-оксатіазин, 1,4,2-оксатіазин, 1,4,3-оксатіазин, 1,2,3-діоксазин, 1,2,4-діоксазин, 4Н-1,3,2-діоксазин, 1,4,2-діоксазин, 2Н-1,5,2-діоксазин, 1,2,3-тидіазин, 1,2,4-дитіазин, 4Н-1,3,2-дитіазин, 1,4,2-дитіазин, 2Н-1,5,2-дитіазин, 2Н-1,2,3-оксадіазин, 2Н-1,2,4-оксадіазин, 2Н-1,2,5-оксадіазин, 2Н-1,2,6-оксадіазин, 2Н-1,3,4-оксадіазин, 2Н-1,2,3-тіадіазин, 2Н-1,2,4-тіадіазин, 2Н-1,2,5-тіадіазин, 2Н-1,2,6-тіадіазин, 2Н-1,3,4-тіадіазин, 1,2,3-тріазин, 1,2,4-тріазин, 2Н-1,2-оксазин, 2Н-1,3-оксазин, 2Н-1,4-оксазин, 2Н-1,2-тіазин, 2Н-1,3-тіазин, 2Н-1,4-тіазин, піразин, піридазин, піримідин, 4Н-1,3-оксатіін, 1,4-оксатіін, 4Н-1,3-діоксин, 1,4-діоксин, 4Н-1,3-дитіін, 1,4-дитіін, піридин, 2Н-піран або 2Н-тіін.

Термін "арил" відноситься до карбоциклічних ароматичних систем, таких як феніл і нафтил.

Кислотно-адитивними солями за цим винаходом є переважно фармацевтично прийнятні солі сполук за винаходом, одержані при взаємодії з нетоксичними кислотами. Прикладами таких органічних солей є солі малеїнової, фумарової, бензойної, аскорбінової, бурштинової, щавлевої, бісметиленсаліцилової, метансульфонової, етандисульфонової, оцтової, пропіонової, винної, саліцилової, лимонної, глюконової, молочної, яблучної, мигдалевої, коричневої, цитраконової, аспарагінової, стеаринової, пальмітинової, ітаконової, гліколевої, р-амінобензойної, глютамінової, бензолсульфоно-

вої та теофіліноцтової кислот, а також утворені з 8-галогентеофілінами, наприклад, 8-бромотеофіліном. Типовими прикладами таких неорганічних солей є солі хлористоводневої, бромистоводневої, сірчаної, сульфамінової, фосфорної та азотної кислот.

Крім того, сполуки за цим винаходом можуть існувати в несольватованих і сольватованих формах, одержаних при використанні фармацевтично прийнятних розчинників, таких як вода, етанол тощо. Сольватовані форми звичайно еквівалентні несольватованим формам відповідно до цілей цього винаходу.

Деякі сполуки даного винаходу мають хіральні центри, і такі сполуки існують у формі ізомерів (тобто енантіомерів або діастереомерів). Винахід охоплює всі такі ізомери і будь-які їх суміші, включаючи рацемічні суміші.

Рацемічні форми можна розподілити на оптичні антиподи за відомими способами, наприклад, шляхом розподілу їхніх діастереомерних солей за допомогою оптично активної кислоти та наступного вивільнення оптично активної аміної сполуки шляхом обробки основою. Іншим способом розподілу рацематів на оптичні антиподи є хроматографія на оптично активній матриці. Рацемічні сполуки за цим винаходом можна також розподілити на оптичні антиподи, наприклад, фракційною кристалізацією d- або l-солей (тартратів, манделатів або камфорсульфонатів). Сполуки за цим винаходом можна розподілити шляхом утворення діастереомерних похідних.

Можуть бути використані додаткові способи розподілу оптичних ізомерів, відомі фахівцям в даній галузі техніки. Такими способами є обговорені [J. Jaques, A. Collet and S. Wilen в "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981)].

Оптично активні сполуки також можуть бути одержані з оптично активних початкових речовин.

Фармацевтичні композиції

Фармацевтичні композиції винаходу можуть бути одержані за стандартними способами, відомими з рівня техніки. Наприклад, таблетки можуть бути одержані змішанням активного інгредієнта із звичайними ад'ювантами та/або розріджувачами і подальшим пресуванням суміші на звичайній таблетувальній машині. Приклади ад'ювантів або розріджувачів включають: кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, тальк, стеарат магнію, желатин, лактозу, камеді і подібні. Для такої мети, як фарбування, додання смаку, консервація тощо, можуть бути використані будь-які інші ад'юванти або добавки, які забезпечують сумісність з активними інгредієнтами.

Розчини для ін'єкцій можуть бути одержані розчиненням активного інгредієнта і можливих добавок в частині розчинника для ін'єкцій, переважно - в стерильній воді, доведенням розчину до бажаного об'єму, стерилізацією розчину і заповненням ним відповідних ампул або пляшечок. Можуть бути додані будь-які відповідні добавки, які звичайно використовуються на практиці, такі як агенти ізотонічності, консерванти, антиоксиданти тощо.

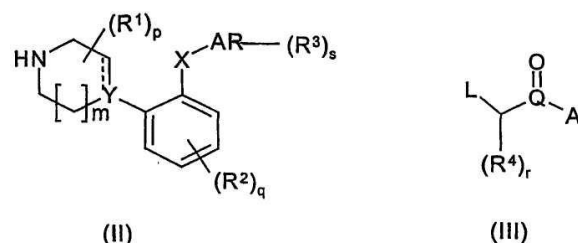
Фармацевтичні композиції даного винаходу або виготовлені відповідно до даного винаходу,

можуть бути введені будь-яким звичайним шляхом, наприклад, перорально у формі таблеток, капсул, порошків, сиропів тощо, або парентерально у формі розчинів для ін'єкцій. Для приготування вказаних композицій можуть бути використані способи, добре відомі на практиці, і можуть бути використані будь-які фармацевтично прийнятні носії, розріджувачі, ексципієнти або інші добавки, що звичайно використовуються на практиці.

Зручно вводити сполуки винаходу у стандартній дозованій формі, яка містить вказані сполуки в кількості приблизно від 0,01 до 100мг. Загальна добова доза звичайно знаходиться в інтервалі приблизно 0,05-500мг і найбільш переважно приблизно від 0,1 до 50мг активної сполуки винаходу.

Сполуки винаходу одержують за наступними загальними способами.

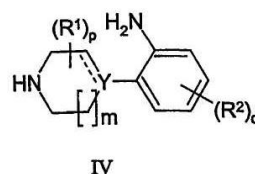
Алкілування аміну формули II алкілувальним агентом формули III



де L являє собою зручну групу, що видаляється, таку як галоген або тозилат. Замісники AR, R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, Y, Q, X, A, m, p, q, r і s є такими, як визначено вище. Реакцію звичайно проводять у відповідному розчиннику, такому як етанол, N,N-диметилформамід або ацетонітрил, що містить неорганічну основу, таку як карбонат калію або цезію, або органічну основу, таку як N-етилдіізопропіламін, при підвищеній температурі 40-120°C. Сполуку формули I, де Q являє собою вуглець, і A являє собою OR<sup>6</sup>, де R<sup>6</sup> являє собою водень, можна одержати з відповідних складних ефірів COOR<sup>6</sup>, де R<sup>6</sup> являє собою нерозчинний полімер або C<sub>1-6</sub>-алкіл, арил або арил-C<sub>1-6</sub>-алкіл. Перетворення можна виконувати в лужних умовах, наприклад, з використанням водного гідроксиду натрію в спиртовому розчиннику, або в кислотних умовах, коли R<sup>6</sup> являє собою трет-бутильну групу або нерозчинний полімер.

Сполуки формули II можна одержати за будь-якою з наступних реакцій:

а) хімічним перетворенням сполуки формули IV



в якій R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, m, p, q, X, Y і Z є такими, як визначено вище, на відповідну сполуку діазонію і подальшою реакцією із сполукою HX-AR-(R<sup>3</sup>)<sub>s</sub>, де AR, X, R і s є такими, як визначено вище;

б) хімічним синтезом, зображеним на схемі I

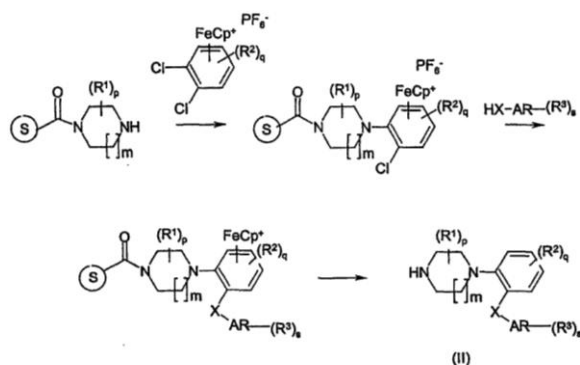


Схема I

де AR, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, s, m, p, q і X є такими, як визначено вище, і S у кружку являє собою твердий носій;

с) хімічним синтезом, зображеним на схемі II, де X являє собою O, а Y являє собою N.

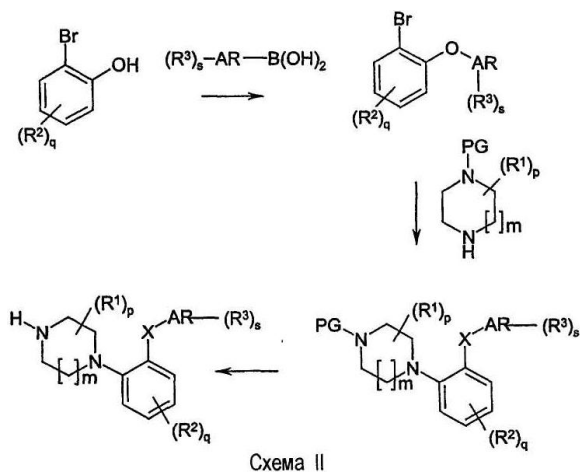
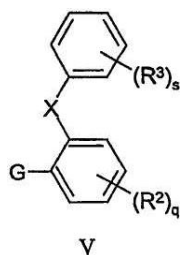


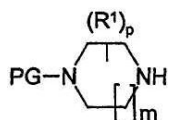
Схема II

d) хімічною реакцією сполуки формули V



V

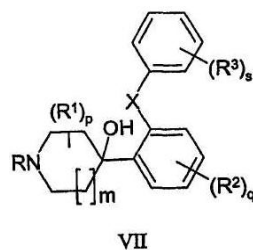
в якій R, R, X, s і q є такими, як визначено вище, і G являє собою атом бром або йоду, із сполукою формули VI



VI

в якій R<sup>1</sup>, m і p є такими, як визначено вище;  
е) дегідратацією сполуки формули VII з необо-

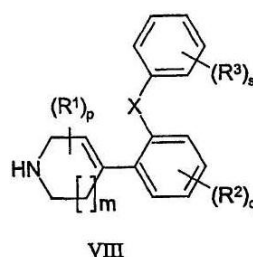
в'язковим одночасним зняттям захисту



VII

де R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X, m, p, q і s є такими, як визначено вище, і R являє собою або атом водню, або групу BOC;

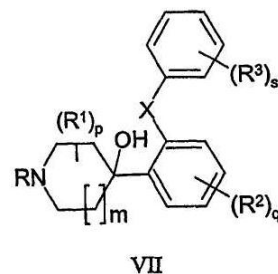
f) гідруванням подвійного зв'язку в Сполучі формули VIII



VIII

в якій R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X, m, p, q і s є такими, як визначено вище;

g) дезоксигенуванням і зняттям захисту сполуки формули VII



VII

в якій R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X, m, p, q і s є такими, як визначено вище, і R являє собою або атом водню, або групу BOC.

Діазотування з подальшою реакцією із сполукою HS-Ar-(R<sup>3</sup>)<sub>s</sub> відповідно до способу а) виконують додаванням солі діазонію відповідного аніліну до розчину натрієвої солі тіофенолу у воді, що містить суспензію міді. Початкову речовину формули IV одержують, як вказано нижче. Проводять реакцію похідного фторнітробензолу з похідним піперазину в розчиннику, такому як ДМФА, NMP або інший диполярний апротонний розчинник, що містить органічну основу, таку як триетиламін, для отримання похідного ортонітрофенілпіперазину. Потім нітрогрупу відновлюють з використанням стандартних методик, відомих фахівцям в даній галузі, для отримання початкової речовини формули IV.

Для похідних 2,5-диметилпіперазину одержували N-бензил-2(R),5(S)-диметилпіперазин відповідно до відомих з літератури методик [Aicher et al J. Med. Chem. 2000,43,236-249]. M-бензил-

2(S),5(R)-диметилпіперазин одержували відповідно до патентної заявки WO 00/71535.

Послідовність реакцій в способі b) здійснюють відповідно до способів, описаних в патентній заявці WO 01/49681. Діаміни або комерційно доступні, або синтезуються за способами, відомими хімікам-фахівцям в даній галузі. Комплексні сполуки заліза, подібні гексафторфосфату  $\eta^6$ -1,2-дихлорбензол- $\eta^5$ -циклопентадієнілзаліза(II), і заміщені аналоги синтезують відповідно до методик, відомих з літератури [Pearson et al. J. Org. Chem. 1996, 61,1297-1305], або синтезують за способами, відомими хімікам-фахівцям в даній галузі.

Початкову речовину в способі c) одержують поєднанням ортобромфенолу з відповідною арилбороною кислотою або складним боронатним ефіром за методикою, відомою з літератури [Evans et al., Tet. Lett. 1998,39, 2947-2940]. Одержаний бромід простого біарилового ефіру потім піддають поєднанню, використовуючи паладієвий каталізатор, із захищеним піперазином, де захисна група звичайно може бути, але не виключно, похідним трет-бутилоксикарбонілу (BOC) або бензилоксикарбонілу (CBZ), і захисну групу (PG) потім видаляють кислотним відщеплюванням, наприклад, з використанням хлористого водню в спиртовому розчиннику для видалення групи BOC або каталітичного гідрогенолізу у разі CBZ, видаленого для отримання проміжних сполук формули II, де X являє собою O, а Y являє собою N. Загальні способи видалення відповідних захисних груп описані в керівництві [Protective Groups in Organic Synthesis T.W.Greene and P.G.M. Wuts, Wiley Interscience, (1991) ISBN 0471623016].

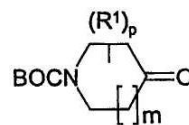
Реакцію сполуки формули V з діаміном формули VI в способі d) проводили за способом, аналогічно описаному у [Nishiyama et al. Tetrahedron Lett. 1998, 39, 617-620]. Початкову речовину формули VI одержували за способом, аналогічно описаному у [Schopfer et al. Tetrahedron 2001, 57, 3069-3073].

Реакцію дегідратації сполуки формули VII з необов'язковим одночасним зняттям захисту в способі e) проводили за способом, аналогічно описаному у [Palmer et al. J. Med. Chem. 1997, 40, 1982-1989]. Початкову речовину формули VII одержували із сполуки формули VII, в якій R являє собою групу BOC, зняттям захисту хлористоводневою кислотою в метанолі. Сполуки формули VII можна одержати, як описано у [Palmer et al. J. Med. Chem. 1997, 40, 1982-1989].

Відновлення подвійного зв'язку відповідно до способу f) в цілому проводять каталітичним гідруванням при низькому тиску (<Затм.) в апараті Парра або використовуючи відновлювальні агенти, такі як диборан або похідні бороводню, одержані in situ з  $\text{NaBH}_4$  в трифторооцтовій кислоті в інертних розчинниках, таких як тетрагідрофуран (ТГФ), діоксан або діетиловий ефір.

Дезоксигенування проміжних сполук третинних спиртів формули VII в способі g), де R являє собою BOC, проводили за модифікованим за Бартоном способом відновлення, аналогічно описаному у [Hansen et al. Synthesis 1999,1925-1930]. Проміжні третинні спирти одержували з відповідно заміщених 1-бром-фенілсульфанілбензолів або їх від-

повідних простих ефірів шляхом метало-галогенного обміну з наступним додаванням підходящого електрофілу формули IX за способом, аналогічно описаному у [Palmer et al. J. Med. Chem. 1997, 40, 1982-1989]. Відповідно заміщені 1-бромфенілсульфанілбензоли одержували за способом, подібним описаному в літературі: реакцією відповідно заміщених тіофенолів з відповідно заміщеними арилідідами згідно з [Schopfer and Schlapbach Tetrahedron 2001, 57 3069-3073, Bates et al., Org. Lett. 2002, 4,2803-2806 та Kwong et al. Org. Lett. 2002, 4 (у друці)]. Відповідні заміщені 1-бромфеноксибензоли можна отримати, як описано у [Buck et al. Org. Lett. 2002, 4,1623-1626]. Видалення групи BOC проводили за стандартними способами, відомими фахівцям в даній галузі.



IX

#### Приклади Загальні способи

Дані аналізу PX-MC одержували на приладі PE Sciex API 150EX, забезпеченому джерелом іонного розпилення IonSpray і PX-системою Shimadzu LC-8A/SLC-10A. Колонка: 30X4,6мм Waters Symmetry C18 з розміром частинок 3,5мкм. Система розчинників: А - це вода/трифторооцтова кислота (100:0,05), а В - це вода/ацетонітрил/трифторооцтова кислота (5:95:0,03). Метод: елювання з лінійним градієнтом від 90% А до 100% В за 4 хвилини і з об'ємною витратою 2мл/хв. Чистоту визначали інтеграцією УФ (254nm) і слідом ELSD. Час утримання (RT) виражали в хвилинах.

Препаративну PX-MC-очистку проводили на тому ж приладі. Колонка: 50X20мм YMC ODS-A з розміром частинок 5мкм; метод: елювання з лінійним градієнтом від 80% А до 100% В за 7 хвилин з об'ємною витратою 22,7мл/хв. Фракційний збір проводили за допомогою MC-детектування розгалуженого потоку.

Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР реєстрували при 500,13МГц на приладі Bruker Avance DRX500 або при 250,13МГц на приладі Bruker AC 250. Як розчинники використовували дейтеровані метилхлорид (99,8%D), хлороформ (99,8%D) або диметилсульфоксид (99,8%D). Як внутрішній стандарт використовували TMS. Значення хімічних зсувів виражали в мільйонних частках (м.ч.). Для позначення мультиплетності сигналів ЯМР використовували наступні скорочення: с = синглет, д = дублет, т = триплет, к = кватет, кв = квінтет, г = гептет, дд = дублет дублетів, дт = дублет триплетів, дкв = дублет кватетів, тт = триплет триплетів, м = мультиплет і ш = широкий синглет.

Для іонообмінної хроматографії використовували наступні матеріали: колонка SCX (1г) від Varian Mega Bond Elut®, №220776 за каталогом Chrompack. Перед застосуванням колонку SCX попередньо кондиціювали 10% розчином оцтової кислоти в метанолі (3мл). Для декомплексації



шляхом опромінювання використовували джерело ультрафіолетового випромінювання (300Вт) виробництва Philips. Як початковий полімерний носій для твердофазного синтезу використовували смола Ванга (1,03ммоль/г, Rapp-Polymere, Tuebingen, Німеччина).

Одержання проміжних сполук формули IV

2-(3-метилпіперазин-1-іл)феніламін

2-Фторнітробензол (7,1г, 50ммоль) розчиняли в ДМФА (100мл), який містить триетиламін (10г, 100ммоль), і поміщали в атмосферу азоту. До реакційної суміші додавали 2-метилпіперазин (5,0г, 50ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 80°C протягом 16 годин. Реакційній суміші давали можливість охолодитися до кімнатної температури, перш ніж кількість розчинника зменшували до половини об'єму у вакуумі. Етилацетат (200мл) і льодяну воду (250мл) додавали до розчину і продукт екстрагували діетиловим ефіром (2x200мл). Водну фазу насичували хлоридом натрію і екстрагували етилацетатом (2x200мл). Органічні фази об'єднували, промивали насиченим розчином солі, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Продукт (10,5г) розчиняли в етанолі (250мл). Паладій на активованому вугіллі (10%мас/маса, 2,2г) додавали як каталізатор до розчину і розчин гідрували в апараті Пара при 3 бар протягом 3 годин. Розчин профільтрували і випаровували, одержуючи аніліновий продукт. Вихід (8,0г, 83%).

Наступні проміжні сполуки одержували аналогічним чином:

2-(3,5-диметилпіперазин-1-іл)феніламін

2-(3,3-диметилпіперазин-1-іл)феніламін

4-метокси-2-(3-метилпіперазин-1-іл)феніламін

2-(2(S),5(R)-диметилпіперазин-1-іл)феніламін.

2(R),5(S)-Диметил-1-N-бензилпіперазин (6,0г, 29ммоль) розчиняли в диметилформаміді (100мл) і триетиламіні (6,4мл, 44ммоль) і суміш поміщали в атмосферу азоту. До розчину додавали 2-фторнітробензол (3,5мл, 31ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 100°C протягом 72 годин. Розчин випаровували у вакуумі і повторно розчиняли в етилацетаті (100мл). Потім розчин промивали насиченим розчином бікарбонату натрію (100мл) і насиченим розчином солі (100мл). Виділену органічну фазу сушили над сульфатом магнію, фільтрували і фільтрат випаровували у вакуумі. Неочищений продукт потім очищали флеш-хроматографією з елююванням сумішшю етилацетат/метанол/триетиламін 85:10:5. Продукт (8,2г) розчиняли в етанолі (250мл). Паладій на активованому вуглеці (10%мас./масс, 2,2г) додавали як каталізатор до розчину і розчин гідрували в апараті Пара при 3 бар протягом 3 годин. Розчин фільтрували і випаровували, одержуючи аніліновий продукт. Вихід (5,2г, 87%).

Наступні проміжні сполуки одержували аналогічним чином:

2-(2(R),5(S))-диметилпіперазин-1-іл)феніламін

4-Хлор-2-(3,3-диметилпіперазин-1-іл)феніламін

2,2-Диметилпіперазин (9,55г, 84ммоль) розчиняли в диметилформаміді (140мл). До розчину додавали триетиламін (12,07мл, 83,6ммоль) і реакційну суміш поміщали в атмосферу азоту. Розчин

нагрівали до 80°C і додавали 4-хлор-2-фторнітробензол (13,5г, 76ммоль) у вигляді розчину в диметилформаміді (35мл). Реакційну суміш перемішували при 40°C протягом 16 годин. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок розчиняли в етанолі (250мл). Додавали хлорид амонію (28г) і порошок цинку (17г). Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником при 80°C протягом 1 години і потім перемішували при 40°C протягом 72 годин. Потім реакційну суміш фільтрували і фільтрат випаровували у вакуумі. Потім тверду речовину промивали етилацетатом і потім невеликою кількістю метанолу. Вихід: 16,04г, 88%.

Наступні проміжні сполуки одержували аналогічним чином:

4-хлор-2-(3-(R)-метилпіперазин-1-іл)феніламін

4-хлор-2-(3-(S)-метилпіперазин-1-іл)феніламін.

Одержання проміжних сполук формули II способом а)

1-[2-(4-хлорфенілсульфант)феніл]-3-метилпіперазин

2-(3-Метилпіперазин-1-іл)феніламін (0,96г, 5ммоль) розчиняли у воді (30мл), що містить концентровану сірчану кислоту (0,28мл, 5,2ммоль), розчин охолоджували до 0°C і додавали нітрит натрію (0,36г, 5,2ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин, перш ніж рН реакційної суміші доводили до рН 7 ацетатом натрію. Розчин солі діазонію потім додавали по краплях до розчину 4-хлортіофенолу в 2М NaOH (4мл), що містить суспензію міді (0,3г, 5ммоль). Після додавання, суміш нагрівали до 60°C протягом 30 хвилин перед тим, як дати можливість суміші охолодитися до кімнатної температури, і додавали етилацетат (10мл). Суміш фільтрували і відділяли органічний шар. Водний шар екстрагували етилацетатом (2x10мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом магнію, фільтрували і випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією з використанням силикагелю з елююванням сумішшю етилацетат/метанол/аміак, 96:3:1. Чистий продукт виділяли у вигляді безбарвного масла. Вихід (0,18г, 11%) <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500МГц) 1,12 (д, 3H), 2,6-2,72 (ш. м, 2H), 3,0-3,15 (м, 5H), 6,9 (м, 2H), 7,08 (д, 1H), 7,15 (м, 1H), 7,25-7,35 (м, 4H); МС (МН<sup>+</sup>) 319,1.

Наступні сполуки одержували аналогічним чином:

1-[2-(4-хлорфенілсульфаніл)феніл]-3,5-диметилпіперазин

(+/-)-4-[2-(4-

метоксифенілсульфаніл)феніл]транс-2,5-диметилпіперазин

(+/-)-4-[2-(4-хлорфенілсульфаніл)феніл]транс-2,5-диметилпіперазин

(+/-)-4-[2-(4-трет-бутилфенілсульфаніл)феніл]транс-2,5-диметилпіперазин

(+/-)-4-[2-(4-фторфенілсульфаніл)феніл]транс-2,5-диметилпіперазин

(+/-)-4-[2-(4-трет-бутилфенілсульфаніл)феніл]-2-метилпіперазин

(+/-)-4-[2-(4-ізопропілфенілсульфаніл)феніл]-2-метилпіперазин

4-[5-хлор-2-(4-метоксифенілсульфаніл)феніл]-2(R)-метилпіперазин  
4-[2-(4-метоксифенілсульфаніл)феніл]-2(R),5(S)-диметилпіперазин.

Одержання проміжних сполук II відповідно до способу В, де А являє собою нерозчинний полімер

Одержання комплексних сполук заліза

Гексафторфосфат  $\eta^6$ -1,2-дихлорбензол- $\eta^5$ -циклопентадієнілзаліза(II)

Фероцен (167г), безводний трихлорид алюмінію (238г) і порошкоподібний алюміній (24г) суспендували в 1,2-дихлорбензолі (500мл) і нагрівали до 90°C в атмосфері азоту протягом 5 годин при інтенсивному перемішуванні. Суміш охолоджували до кімнатної температури і воду (1000мл) додавали обережно невеликими порціями, при одночасному охолодженні на льодяній бані. Додавали діетиловий ефір (500мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30хв. Суміш екстрагували діетиловим ефіром (3х300мл). Водну фазу фільтрували і водний гексафторфосфат амонію (60г в 50мл води) додавали невеликими порціями при перемішуванні. Продукту давали можливість утворити осад при кімнатній температурі. Через 3 години осад відфільтрували, інтенсивно промивали водою і сушили у вакуумі (50°C), одержуючи 81г (21%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтого порошку.  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ): 5,29 (с, 5H), 6,48 (м, 2H), 7,07 (м, 2H).

Одержання амінів, зв'язаних з полістиролом

4-[(Піперазин-1-іл)карбонілоксиметил]феноксиметилполістирол  
4-[(4-

Нітрофенок-си)карбонілоксиметил]феноксиметилполістирол (267г, 235ммоль) суспендували в безводному N,N-диметилформаміді (2л). Додавали N-метилморфолін (238,0г, 2,35ммоль) і піперазин (102,0г, 1,17ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Смолу відфільтрували і промивали N,N-диметилформамідом (2х1л), тетрагідрофураном (2х1л), водою (1х500мл), метанолом (2х1л), тетрагідрофураном (2х1л) і метанолом (1х1л). Нарешті, смолу промивали дихлорметаном (3х500мл) і сушили у вакуумі (25°C, 36 годин), одержуючи майже безбарвну смолу (240,0г).

Аналогічним чином одержали наступні діаміни, зв'язані з полістиролом:

4-[(2,5-диметилпіперазин-1-іл)карбонілоксиметил]феноксиметилполістирол  
4-[(3-метилпіперазин-1-іл)карбонілоксиметил]феноксиметилполістирол.

Одержання зв'язаних із смолою гексафторфосфатів  $\eta^6$ -арил- $\eta^5$ -циклопентадієнілзаліза(II)

Гексафторфосфат 4-[(4- $\eta^6$ -(2-хлорфеніл)- $\eta^5$ -циклопентадієнілзалізо(II))піперазин-1-іл]карбонілоксиметил]феноксиметилполістиролу  
4-[(Піперазин-1-

іл)карбонілоксиметил]феноксиметилполістирол (115,1г, 92ммоль) суспендували в безводному тетрагідрофурані (1,6л) і додавали гексафторфосфат  $\eta^6$ -1,2-дихлорбензол- $\eta^5$ -циклопентадієнілзаліза(II) (76,0г, 184ммоль) з подальшим додаванням карбонату калію (50,9г, 368ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60°C протягом 16 годин. Після

охолодження до кімнатної температури смолу відфільтрували і промивали тетрагідрофураном (2х500мл), водою (2х250мл), тетрагідрофураном (2х500мл), водою (2х250мл), метанолом (2х250мл), дихлорметаном (2х250мл) і метанолом (2х250мл). Нарешті, смолу промивали дихлорметаном (3х500мл) і сушили у вакуумі (25°C, 36 годин), одержуючи темно-оранжеву смолу (142г).

Аналогічним чином одержували наступні комплексні сполуки заліза, зв'язані з полістиролом:

гексафторфосфат 4-[(4- $\eta^6$ -(2-хлорфеніл)- $\eta^5$ -циклопентадієнілзалізо(II))-2,5-диметилпіперазин-1-іл]карбонілоксиметил]феноксиметилполістиролу  
гексафторфосфат 4-[(4- $\eta^6$ -(2-хлорфеніл)- $\eta^5$ -циклопентадієнілзалізо(II))-3-метилпіперазин-1-іл]карбонілоксиметил]феноксиметилполістиролу.

Одержання орто(арилсульфаніл)фенілпіперазинів

(+/-)-1-[2-(4-метилфенілсульфаніл)феніл]транс-2,5-диметилпіперазин:

До розчину 4-метилтіофенолу (1,4г, 9,8ммоль) в суміші 1:1 тетрагідрофуран/диметилформамід (5мл) обережно додавали гідрід натрію (7,4ммоль, 60% в мінеральній оливі) при кімнатній температурі (Застереження: виділення водню). Суміш перемішували протягом ще 30 хвилин після припинення виділення водню. Потім додавали гексафторфосфат 4-[(4- $\eta^6$ -(2-хлорфеніл)- $\eta^5$ -циклопентадієнілзалізо(II))]транс-2,5-

диметилпіперазин-1-іл]карбонілоксиметил]феноксиметилполістиролу (3,5г, 2,45ммоль) і суміш перемішували при 55°C протягом 6 годин. Після охолодження до кімнатної температури смолу відфільтрували і промивали тетрагідрофураном (2х50мл), сумішшю тетрагідрофуран/вода (1:1) (2х50мл), N,N-диметилформамідом (2х50мл), водою (2х50мл), метанолом (3х50мл), тетрагідрофураном (3х50мл) і потім метанолом і тетрагідрофураном (кожного по 50мл, 5 циклів). Нарешті, смолу промивали дихлорметаном (3х50мл) і сушили у вакуумі (25°C, 12 годин), одержуючи темно-оранжеву смолу. Одержану таким чином смолу і 0,5М розчин 1,10-фенантроліну в суміші 3:1 піридин/вода (20мл) поміщали в проникну для світла реакційну пробірку. Суспензію перемішували обертанням при опромінюванні видимим світлом протягом 12 годин. Смолу відфільтрували і промивали метанолом (2х25мл), водою (2х25мл) і тетрагідрофураном (3х25мл) до тих пір, поки промивні розчини ставали безбарвними (приблизно 5 циклів), і процедуру опромінювання повторювали до тих пір, поки повністю не завершувалася декомплексация комплексу (приблизно 5 циклів). Після повного завершення декомплексации смолу промивали дихлорметаном (3х25мл) і сушили у вакуумі (25°C, 12 годин), одержуючи світло-коричневу смолу. 3,7г (24ммоль) одержаної таким чином смоли суспендували в суміші 1:1 трифторооцтової кислоти і дихлорметану (2мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин. Смолу відфільтрували і промивали дихлорметаном (5х0,5мл). Після випаровування з фільтрату летких розчинників у вакуумі одержували оранжеву оливу. Неочищений продукт очищали препаративною РХ-

МС і потім іонообмінною хроматографією.

PX/MC (m/z) 313,2 (MH<sup>+</sup>); RT=2,17; чистота (УФ, ELSD): 87,1%, 98,7%; вихід: 47,8мг (6%).

Наступні арилпіперазини одержували аналогічним чином:

(+/-)-1-[2-(4-ізопропілфенілсульфаніл)феніл]транс-2,5-диметилпіперазин

(+/-)-1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]транс-2,5-диметилпіперазин

(+/-)-1-[2-(4-трет-бутилфенілсульфаніл)феніл]транс-2,5-диметилпіперазин

(+/-)-1-[2-(4-метоксифенілсульфаніл)феніл]-2-метилпіперазин

(+/-)-1-[2-(4-ізопропілфенілсульфаніл)феніл]піперазин.

Одержання проміжних сполук формули III, де А являє собою нерозчинний полімер

4-

[Хлорацетоксиметил]феноксиметилполістирол

Смола Ванга (10г, 10,3ммоль) суспендували в дихлорметані (100мл) і охолоджували до 0°C. Додавали діізопропілетиламін (9мл, 52ммоль). Поволі додавали хлорацетилхлорид. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин і потім давали можливість нагрітися до кімнатної температури. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Смола відфільтрували і промивали N,N-диметилформамідом (3x100мл), дихлорметаном (2x100мл), диметилформамідом (3x100мл) і дихлорметаном (2x100мл) і сушили у вакуумі (25°C, 16 годин).

Наступну смолу одержували аналогічним чином:

4-[2-

хлорпропіонілоксиметил]феноксиметилполістирол,

Одержання проміжних сполук II за способом с)

4-(2-Бромфенокси)біфеніл

Суміш 2-бромфенолу (2,08г, 12ммоль), 4-біфенілборонової кислоти (4,75г, 24ммоль), Cu(OAc)<sub>2</sub> (2,20г, 12ммоль) і триетиламіну (6,1г, 60ммоль) у діоксані (100мл) перемішували протягом 48 годин. Неочищену суміш випаровували на силікагелі та очищали колоночною хроматографією з елююванням сумішшю етилацетат/гептан, 1:9. Вихід: 0,73г (19%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500МГц) 7,65 (м, 1H), 7,55 (м, 4H), 7,43 (м, 2H), 7,25-7,38 (м, 2H), 7,00-7,08 (м, 4H); МС (m/z) 325,1.

(+/-)-1-[2-(Біфеніл-4-ілокси)феніл]-3-метилпіперазин

Суміш 4-(2-бромфенокси)біфенілу (0,73г, 2,25ммоль), рац-2-метилпіперазину (0,285г, 0,285ммоль), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0,022г, 1мол%), рац-бінафтилу (0,043г, 3мол%) і NaOBu<sup>t</sup> (0,300г, 3,12ммоль) в безводному толуолі (15мл) в атмосфері аргону перемішували при 90°C протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури суміш профільтрували і випаровували на силікагелі та очищали колоночною хроматографією з елююванням сумішшю етилацетат/гептан, 1:2. Вихід: 0,264г (34%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500МГц) 7,55 (м, 2H), 7,49 (м, 2H), 7,38 (м, 2H), 7,27 (м, 1H), 7,10 (м, 1H), 6,90-7,00 (м, 5H), 3,30-3,35 (м, 2H), 2,88 (м,

1H), 2,62-2,80 (м, 3H), 2,30-2,40 (м, 1H), 1,60-2,00 (ш, 1H), 0,99 (д, 3H); МС (m/z) 345,1.

Отримання сполук винаходу

Приклад 1

1a Гідрохлорид (+/-)-{4-[2-(4-метоксифенілсульфаніл)феніл]транс-2,5-диметилпіперазин-1-іл}оцтової кислоти

4-[2-(4-Метоксифенілсульфаніл)феніл]транс-2,5-диметилпіперазин (0,5г, 1,5ммоль) і N-етилдіізопропіламін (0,315мл, 1,8ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (10мл) і поміщали в атмосферу азоту. Додавали етилбромацетат (0,19мл, 1,7ммоль) і суміш перемішували при навколишній температурі протягом 16 годин. До суміші потім додавали невелику кількість силікагелю і розчинник випаровували у вакуумі. Продукт, абсорбований на силікагелі, завантажували на кремнієвий картридж і елюювали сумішшю дихлорметан/гептан/етилацетат (60:35:5). Складний ефір виділяли з відповідних фракцій у вигляді світлої оливи (300мг, 48%). Потім складний ефір розчиняли в етанолі (10мл) і додавали 2N NaOH (5мл). Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш випаровували у вакуумі і залишок розчиняли в етилацетаті (50мл). Додавали 2N HCl (15мл) і фази розділяли. Водну фазу повторно екстрагували етилацетатом (2x50мл). Об'єднані органічні фракції сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і випаровували. Залишок розчиняли в невеликій кількості дихлорметану, осаджували додаванням гептану і розчинник видаляли у вакуумі. Вихід (280мг, 100%). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500МГц) 0,87 (д, 3H), 1,35 (д, 3H), 3,04 (м, 1H), 3,12 (м, 2H), 3,6 (м, 3H), 4,11 (д, 1H), 4,31 (д, 1H), 3,81 (с, 3H), 6,55 (д, 1H), 7,02 (д, 2H), 7,13 (дд, 1H), 7,2 (м, 1H), 7,42 (д, 2H); PX-MC (m/z) (MH<sup>+</sup>) 387,4; RT=2,22; (УФ, ELSD) 98%, 97%;

і наступні сполуки одержували аналогічним чином:

1b гідрохлорид (+/-)-{4-[2-(4-хлорфенілсульфаніл)феніл]транс-2,5-диметилпіперазин-1-іл}оцтової кислоти

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500МГц) 0,80 (д, 3H), 1,28 (д, 3H), 2,92-3,18 (м, 3H), 3,64 (м, 3H), 4,06 (д, 1H), 4,29 (д, 1H), 6,78 (д, 1H), 7,12 (т, 1H), 7,26 (м, 2H), 7,50 (м, 4H); PX-MC (m/z) (MH<sup>+</sup>) 391,2; RT=2,43; (УФ, ELSD) 99%, 99%; вихід 420мг.

1c гідрохлорид (+/-)-{4-[2-(4-трет-бутилфенілсульфаніл)феніл]транс-2,5-диметилпіперазин-1-іл}оцтової кислоти

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500МГц) 0,76 (д, 3H), 1,01 (д, 3H), 1,30 (с, 9H), 2,4-2,6 (м, 2H), 2,9-3,0 (м, 3H), 3,28 (м, 1H), 3,32 (д, 1H), 3,48 (д, 1H), 6,65 (д, 1H), 7,01 (т, 1H), 7,13 (т, 1H), 7,24 (д, 1H), 7,39 (д, 2H), 7,47 (д, 2H); PX-MC (m/z) (MH<sup>+</sup>) 412,9; RT=2,70; (УФ, ELSD) 95%, 99%; вихід: 550мг.

1d гідрохлорид (+/-)-{4-[2-(4-фторфенілсульфаніл)феніл]транс-2,5-диметилпіперазин-1-іл}оцтової кислоти

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500МГц) 0,80 (д, 3H), 1,25 (д, 3H), 2,8-3,0 (м, 2H), 3,08 (м, 1H), 3,4-3,6 (м, 3H), 3,87 (д, 1H), 4,06 (д, 1H), 6,64 (д, 1H), 7,07 (м, 1H), 7,20 (м, 1H), 7,26 (м, 1H), 7,32 (дд, 2H), 7,54 (дд, 2H); PX-MC (m/z) (M<sup>+</sup>); RT=2,24; (УФ, ELSD) 95%, 99%; вихід: 180мг.

1e гідрохлорид (+/-)-{4-[2-(4-трет-

бутилфенілсульфаніл)феніл]-2-метилпіперазин-1-іл]оцтової кислоти

PX-MC (m/z) 399,2 (MH<sup>+</sup>); RT=2,54; чистота (УФ, ELSD) 100%, 100%; вихід: 10,4мг.

1f гідрохлорид (+/-)-{4-[2-(4-ізопропілфенілсульфаніл)феніл]-2-метилпіперазин-1-іл]оцтової кислоти

PX-MC (m/z) 385,1 (MH<sup>+</sup>); RT=2,45; чистота (УФ, ELSD) 88%, 100%; вихід: 11мг.

1g гідрохлорид (+/-)-2-{4-[2-(4-трет-бутилфенілсульфаніл)феніл]транс-2,5-диметилпіперазин-1-іл]пропіонової кислоти

PX-MC (m/z) 427,0 (MH<sup>+</sup>); RT=2,76; чистота (УФ, ELSD) 86%, 98%; вихід: 27мг.

1h гідрохлорид {4-[5-хлор-2-(4-метоксифенілсульфаніл)феніл]-2(R)-метилпіперазин-1-іл]оцтової кислоти

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO, 500МГц) 1,40 (д, 3H), 3,16 (м, 1H), 3,25-3,48 (м, 4H), 3,63 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 3,80 (с, 3H), 4,15 (д, 1H), 4,30 (д, 1H), 6,55 (д, 1H), 7,02 (д, 2H), 7,13 (дд, 1H), 7,2 (м, 1H), 7,42 (д, 2H)

PX-MC (m/z) 407,3 (MH<sup>+</sup>); RT=2,79; чистота (УФ, ELSD) 95%, 100%; вихід: 225мг.

1i гідрохлорид {4-[2-(4-метоксифенілсульфаніл)феніл]-2(R),5(S)-диметилпіперазин-1-іл]оцтової кислоти

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 500МГц) 0,85 (д, 3H), 1,30 (д, 3H), 2,95 (т, 1H), 3,05 (м, 2H), 3,53 (д, 1H), 3,60-3,65 (м, 2H), 3,80 (м, 3H), 3,92 (д, 1H), 4,10 (д, 1H), 6,55 (д, 1H), 7,02 (д, 2H), 7,13 (дд, 1H), 7,2 (м, 1H), 7,42 (д, 2H)

PX-MC (m/z) 387,3 (MH<sup>+</sup>); RT=2,22; чистота (УФ, ELSD) 97%, 96,9%; вихід: 607мг.

1j гідрохлорид {4-[5-Хлор-2-(4-метоксифенілсульфаніл)феніл]-2,2-диметилпіперазин-1-іл]оцтової кислоти

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 500МГц) 1,58 (с, 6H), 3,20 (с, 2H), 3,20-3,60 (ш. м, 4H), 3,80 (с, 3H), 3,92 (д, 1H), 4,10 (д, 1H), 6,55 (д, 1H), 6,90 (дд, 1H), 6,96 (д, 2H), 7,13 (с, 1H), 7,40 (д, 2H)

PX-MC (m/z) 421,1 (MH<sup>+</sup>); RT=2,41; чистота (УФ, ELSD) 96%, 98%; вихід: 1,18мг.

1k гідрохлорид {4-[5-Хлор-2-(4-трифторметилфенілсульфаніл)феніл]-2-метилпіперазин-1-іл]оцтової кислоти

PX-MC (m/z) 445,1 (MH<sup>+</sup>); RT=2,50; чистота (УФ, ELSD): 88%, 72%; вихід: 20мг;

1l гідрохлорид {4-[5-хлор-2-(3-метоксифенілсульфаніл)феніл]-2(R)-метилпіперазин-1-іл]оцтової кислоти

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 500МГц) 1,32 (д, 3H), 3,05 (м, 1H), 3,10-3,40 (м, 4H), 3,50-3,60 (м, 2H), 4,10 (д, 1H), 4,24 (д, 1H), 6,82 (д, 1H), 6,95 (м, 3H), 7,11 (дд, 1H), 7,2 (с, 1H), 7,38 (дд, 1H)

PX-MC (m/z) 407,2 (MH<sup>+</sup>); RT=2,41; чистота (УФ, ELSD) 99,6%, 100%; вихід: 1,26г.

1m гідрохлорид {4-[2-біфеніл-4-ілокси)феніл]-2-метилпіперазин-1-іл]оцтової кислоти

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 500МГц) 7,60 (м, 4H), 7,40 (м, 2H), 7,32 (м, 1H), 6,95-7,20 (м, 6H), 5,00-6,50 (ш, 1H), 4,00-4,10 (м, 1H), 3,80-3,90 (м, 1H), 3,20-3,50 (м, 6H), 3,05-3,15 (м, 1H), 1,17 (м, 3H)

PX-MC (m/z) 403,0; RT=2,45; чистота: (УФ, ELSD) 96,7%, 99,4%; вихід: 0,116г (43%).

Приклад 2

2a Гідрохлорид (+/-)-{4-[2-(4-

метилфенілсульфаніл)феніл]транс-2,5-диметилпіперазин-1-іл]оцтової кислоти

Розчин [2-(4-

метилфенілсульфаніл)феніл]транс-2,5-диметилпіперазину (10мг, 0,03ммоль) і діізопропілетиламіну (0,02мл, 0,11ммоль) додавали до 4-[хлорацетоксиметил]феноксиметилполістиролу (100мг, 0,09ммоль). Реакційну суміш перемішували струшуванням протягом ночі при 70°C. Смолу відфільтрували і промивали N,N-диметилформамідом (4мл), метанолом (4мл) і дихлорметаном (4мл). Смолу суспендували в суміші 1:1 трифтороцтової кислоти і дихлорметану (1,5мл) і струшували при кімнатній температурі протягом 1 години. Смолу відфільтрували і промивали дихлорметаном (1мл). Органічні екстракти збирали і випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали препаративною PX-MC.

PX-MC (m/z) 371,1 (MH<sup>+</sup>); RT=2,24; чистота (УФ, ELSD) 100%, 100%; вихід: 1,6мг.

Наступні сполуки одержували аналогічним чином:

2b гідрохлорид (+/-)-{4-[2-(4-ізопропілфенілсульфаніл)феніл]транс-2,5-диметилпіперазин-1-іл]оцтової кислоти

PX-MC (m/z) 399,0 (MH<sup>+</sup>); RT=2,48; чистота (УФ, ELSD) 98,3%, 100%; вихід: 2,2мг;

2c гідрохлорид (+/-)-{4-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]транс-2,5-диметилпіперазин-1-іл]оцтової кислоти

PX-MC (m/z) 385,0 (MH<sup>+</sup>); RT=2,37; чистота (УФ, ELSD) 99,8%, 100%; вихід: 4,7мг;

2d гідрохлорид (+/-)-2-{4-[2-(4-трет-бутилфенілсульфаніл)феніл]-3-метилпіперазин-1-іл]пропіонової кислоти

PX-MC (m/z) 386,7 (MH<sup>+</sup>); RT=2,14; чистота (УФ, ELSD) 91,9%, 99,2%; вихід: 3,2мг;

2e гідрохлорид (+/-)-{4-[2-(4-ізопропілфенілсульфаніл)феніл]піперазин-1-іл]оцтової кислоти

PX-MC (m/z) 370,8 (MH<sup>+</sup>); RT=2,35; чистота (УФ, ELSD) 89,0%, 99,9%; вихід: 3,2мг;

2f гідрохлорид (+/-)-2-{4-[2-(4-метоксифенілсульфаніл)феніл]-3-метилпіперазин-1-іл]пропіонової кислоти

PX-MC (m/z) 386,7 (MH<sup>+</sup>); RT=2,63; чистота (УФ, ELSD) 91,9%, 99,2%; вихід: 3,2мг.

Фармакологічне тестування

Сполуки цього винаходу тестували за добре відомим і надійним тестом кількісного визначення захоплення гліцину.

Захоплення [<sup>3</sup>H]-Гліцину

Клітини, трансфектовані людським GlyT-1b, висівали в 96-лункові планшети. Перед експериментом клітини промивали двічі HBS (10мМ Нерес-трис (pH 7,4), 2,5мМ KCl, 1мМ CaCl<sub>2</sub>, 2,5мМ MgSO<sub>4</sub>) і попередньо інкубували з випробовуваною сполукою протягом 6 хвилин. Потім у кожен лунку додавали 10нМ [<sup>3</sup>H]-гліцину й інкубацію продовжували протягом 15 хвилин. Клітини двічі промивали HBS. Додавали сцинтиляційну рідину і планшети піддали рахуванню на сцинтиляційному лічильнику Trilux (Wallac).

Результати випробування показали, що всі сполуки винаходу проявили інгібування нижче 2000нМ як IC<sub>50</sub> У вказаному вище аналізі. Біль-

шість сполук була в концентрації від 150нМ до 850нМ.

Експерименти з мікродіалізу у гризунів показали, що введення відібраних сполук винаходу при-

вели до збільшеної концентрації гліцину в головному мозку. Крім того, на моделі психозу у гризунів відібрані сполуки винаходу усували симптоми гіперактивності, викликані амфетаміном.