



УКРАЇНА

(19) UA (11) 87284 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 213/72 (2009.01)

C07D 401/02 (2009.01)

A61K 31/44

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

(54) СПОЛУКИ ФЕНІЛПІРИДИЛПІПЕРАЗИНУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ І ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЯКА ЇХ МІСТИТЬ

1

2

(21) а200605182

(22) 11.05.2006

(24) 10.07.2009

(31) 05.04758

(32) 12.05.2005

(33) FR

(46) 10.07.2009, Бюл.№ 13, 2009 р.

(72) ДЕЗО ПАТРИС, FR, КОРДІ АЛЕКСІС, FR, ЛЕС-ТАЖ ПЬЕР, FR

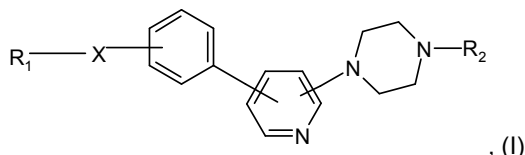
(73) ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЕ, FR

(56) US 2003236259 A1, 25.12.2003

WO 92/05156 A1, 02.04.1992

WO 99/21834 A1, 06.05.1999

(57) 1. Сполуки формули (I):



в якій:

X являє собою C(O) або SO₂-групу,R₁ являє собою:

арильну групу,

або групу NR₃R₄, в якій R₃ і R₄, які можуть бути однаковими або відрізнатись, кожний являє собою атом водню або лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу, (C₃-C₈)циклоалкільну групу або (C₃-C₈)циклоалкіл(C₁-C₆)алкільну групу, в якій алкільна частина є лінійною або розгалуженою, або R₃ і R₄, разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-8-членне кільце, в якому один з атомів вуглецю може бути заміщений атомом азоту, кисню або сірки або за допомогою SO- або SO₂-групи, кільце, яке таким чином утворюється, необов'язково з'єднане місточком за допомогою лінійної або розгалуженої (C₁-C₆)алкільної групи, і/або необов'язково заміщене однією або більше однаковими або різними групами, які вибирають з галогену, лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)алкілу, (C₃-C₈)циклоалкілу, лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)алкокси, лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)полігалоалкілу, карбокси, гідрокси, ціано, оксо, нітро і аміно (необов'язково заміщено-

го однією або більше лінійними або розгалуженими (C₁-C₆)алкільними групами),

R₂ являє собою лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу, (C₃-C₈)циклоалкільну групу або (C₃-C₈)циклоалкіл(C₁-C₆)алкільну групу, в якій алкільна частина є лінійною або розгалуженою, повинно бути зрозумілим, що:

арильна група означає групи фенілу, нафтилу і біфенілу, ці групи є необов'язково заміщеними однією або більше однаковими або різними групами, які вибирають з галогену, лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)алкілу, лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)алкокси, лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)полігалоалкілу, карбокси, гідрокси, ціано, нітро і аміно (необов'язково заміщеного однією або більше лінійними або розгалуженими (C₁-C₆)алкільними групами),

їх енантіомери і діастереоізомери, а також їх адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

2. Сполуки формули (I) за п. 1, в якій R₃ і R₄ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-8-членне кільце, в якому один з атомів вуглецю може бути заміщений атомом азоту, кисню або сірки або за допомогою SO- або SO₂-групи, кільце, яке таким чином утворюється, необов'язково з'єднане місточком за допомогою алкільного ланцюга, їх енантіомери і діастереоізомери, а також їх адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

3. Сполуки формули (I) за п. 1, в якій R₁ являє собою морфолінілну, тіоморфолінілну, піперидилну, піперазинилну, 4-(алкіл)піперазинилну, піролідинилну, 2-(алкіл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептанілну або 2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептанілну групу, їх енантіомери і діастереоізомери, а також їх адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

4. Сполуки формули (I) за п. 1, в якій X являє собою SO₂-групу, їх енантіомери і діастереоізомери, а також їх адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

5. Сполуки формули (I) за п. 1, в якій R₂ являє собою ізопропільну групу, їх енантіомери і діастерео-

(13) C2

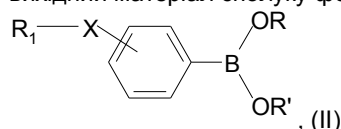
(11) 87284

(19) UA

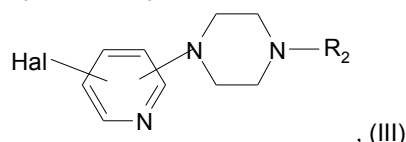
ізомери, а також їх адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

6. Сполука формули (I) за п. 1, яка являє собою 4-([6-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]феніл)сульфоніл)морфолін дигідрохлорид, а також її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

7. Спосіб одержання сполук формули (I) за п. 1, який **відрізняється** тим, що використовують як вихідний матеріал сполуку формули (II):



в якій R₁ і X є такими ж, як визначено для формули (I), і R і R', які можуть бути однаковими або відрізнятись, кожний являє собою атом водню або лінійну чи розгалужену (C₁-C₆)алкілну групу, або разом утворюють лінійний чи розгалужений (C₁-C₆)алкіленовий ланцюг, яку конденсують, у присутності паладію(0), зі сполукою формули (III):



в якій R₂ є таким же, як визначено для формули (I), і Hal являє собою атом галогену, сполуку формули (I) очищують, якщо необхідно, відповідно до звичайної техніки очищення, розді-

ляють, де прийнятно, на її ізомери відповідно до звичайної техніки розділення і перетворюють, якщо бажано, в адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

8. Фармацевтична композиція, яка містить як активний інгредієнт сполуку за будь-яким з пп. 1-6 в поєднанні з одним або більше інертними, нетоксичними, фармацевтично прийнятними ексципієнтами або носіями.

9. Фармацевтична композиція за п. 8, яка містить як активний інгредієнт сполуку за будь-яким з пп. 1-6 для одержання лікарського засобу для застосування як антагоніста центральних гістамінових рецепторів типу H₃.

10. Фармацевтична композиція за п. 8, яка містить щонайменше один активний інгредієнт за будь-яким з пп. 1-6 для застосування як лікарського засобу у лікуванні когнітивної недостатності, асоційованої з церебральним старінням і з нейродегенеративними захворюваннями, і у лікуванні розладів настрою, нападів судом, синдрому гіперактивності з дефіцитом уваги, ожиріння, болю і нарколептичних станів.

11. Фармацевтична композиція за п. 8, яка містить щонайменше один активний інгредієнт за будь-яким з пп. 1-6 для застосування як лікарського засобу у лікуванні когнітивної недостатності, асоційованої з хворобою Альцгеймера, хворобою Паркінсона, хворобою Піка, алкогольним паралічем і лобним або підкорковим недоумством судинного або іншого походження.

Даний винахід відноситься до нових сполук фенілпіридилпіперазину, до способу їх одержання і до фармацевтичних композицій, які їх містять.

Сполуки за даним винаходом є особливо цінними з фармакологічної точки зору через їх специфічну взаємодію з центральними гістаміновими рецепторами типу H₃, і вони можуть бути використані у лікуванні нейропатологій, пов'язаних з церебральним старінням, розладами настрою, поведінки під час прийому їжі і ритму сон-неспанння і синдрому гіперактивності дефіциту уваги.

Старіння населення завдяки збільшеній очікуваній тривалості життя при народженні призвело разом до зростання частоти виникнення асоційованих з віком нейропатологій і особливо хвороби Альцгеймера. Основні клінічні прояви церебрального старіння і особливо асоційованих з віком нейропатологій являють собою недовірки у пам'яті та когнітивних функціях, що може призвести до недоумства.

Нещодавні нейрофармакологічні дослідження показали, що, в центральній нервовій системі, гістамін, через центральні гістамінергічні системи, відіграє роль нейротрансмітера або нейромодулятора у фізіологічних або фізіопатологічних ситуаціях [Annu. Rev. Neurosci., 1986, 9, 209-254; Physiol. Rev., 1991, 71, 1-51]. Таким чином, було показано, що гістамін залучений у різноманітні фізіологічні і поведінкові процеси, такі як терморе-

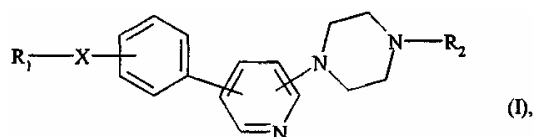
гуляція, нейроендокринна регуляція, циркадний ритм, каталептичні стани, рухомість, агресивність, поведінка під час прийому їжі, навчання і запам'ятовування, і синаптична пластичність [Hass et al., histaminergic neurones: morphology and function, Boca Raton, FL: CRC Press, 1991, pp. 196-208; Prog. Neurobiology, 2001, 63, 637-672].

З трьох підтипів гістамінових рецепторів (H₁, H₂ і H₃), було першопочатково показано, що рецептор типу H₃ являє собою пресинаптичний ауторецептор, який регулює вивільнення гістаміну [Nature, 1987, 327, 117-123]. Його активація інгібує вивільнення і синтез гістаміну шляхом механізму негативного оберненого зв'язку [Neuroscience, 1987, 23, 149-157]. Потім було продемонстровано існування пресинаптичних гетерорецепторів, здатних до модулювання вивільнення деяких нейропептидів і багатьох нейротрансмітерів, таких як норадреналін, серотонін, допамін, GABA, ацетилхолін і глютамат [TiPS, 1998, 19, 177-183]. Дослідження, проведені на тваринах, показали, що зростання в ендogenous екстрасинаптичних рівнях гістаміну через блокування рецепторів типу H₃ за допомогою антагоністів H₃ робить можливим сприяти станам неспанння, процесам навчання та запам'ятовування, регулювати приймання їжі і боротись з приступами судом [Prog. Neurobiol., 2000, 63, 637-672; Neurosci. Biobehav. Rev., 2000, 24, 107-113]. В результаті, потенційні терапевтичні

показання для антагоністів H_3 являють собою лікування когнітивних недовілок, асоційованих з церебральним старінням і з нейродегенеративними захворюваннями, такими як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, хвороба Піка, алкогольний параліч і лобне або підкоркове недоумство судинного або іншого походження, і лікування розладів настрою, приступів судом, синдрому гіперактивності дефіциту уваги, ожиріння, болю і нарколептичних станів.

Сполуки за даним винаходом, в доповнення до того, що вони мають нову структуру, володіють фармакологічними властивостями, які є цілком несподіваними і цінними в цій галузі.

Більш конкретно, даний винахід відноситься до сполук формули (I):



в якій:

X являє собою C(O) або SO₂ групу,

R₁ являє собою:

- арильну групу,

- або групу NR₃R₄, в якій R₃ і R₄, які можуть бути однаковими або відрізнатись, кожний являє собою атом водню або лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу, (C₃-C₈)циклоалкільну групу або (C₃-C₈)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкільну групу, в якій алкільна частина є лінійною або розгалуженою,

або R₃ і R₄, разом з атомом азоту, який несе їх, утворюють 5-8-членне кільце, в якому один з атомів вуглецю може бути заміщений атомом азоту, кисню або сірки або за допомогою SO або SO₂ групи, кільце, яке таким чином визначається, необов'язково з'єднане містчком за допомогою лінійної або розгалуженої (C₁-C₆)алкільної групи, і/або необов'язково заміщене однією або більше однаковими або різними групами, які вибирають з галогену, лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)алкілу, (C₃-C₈)циклоалкілу, лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)алкокси, лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)полігалоалкілу, карбокси, гідрокси, ціано, нітро і аміно (необов'язково заміщеного однією або більше лінійними або розгалуженими (C₁-C₆)алкільними групами),

R₂ являє собою лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу, (C₃-C₈)циклоалкільну групу або (C₃-C₈)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкільну групу, в якій алкільна частина є лінійною або розгалуженою,

до їх енантіомерів і діастереоізомерів, а також до їх адитивних солей з фармацевтично прийнятною кислотою або основою,

повинно бути зрозумілим, що:

арильна група означає групи фенілу, нафтілу і біфенілу, ці групи є необов'язково заміщеними однією або більше однаковими або різними групами, які вибирають з галогену, лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)алкілу, лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)алкокси, лінійного або розгалуженого (C₁-C₆)полігалоалкілу, карбокси, гідрокси, ціано, нітро і аміно (необов'язково заміщеного однією або біль-

ше лінійними або розгалуженими (C₁-C₆)алкільними групами).

Серед фармацевтично прийнятних кислот можуть бути згадані, без будь-якого обмеження, хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, фосфорова кислота, оцтова кислота, трифтороцтова кислота, молочна кислота, піровиноградна кислота, маленова кислота, янтарна кислота, глутарова кислота, фумарова кислота, винна кислота, малеїнова кислота, лимонна кислота, аскорбінова кислота, метансульфонова кислота, камфорна кислота і т.д.

Серед фармацевтично прийнятних основ можуть бути згадані, без будь-якого обмеження, гідроксид натрію, гідроксид калію, триетиламін, трет-бутиламін і т.д.

Переважні сполуки за даним винаходом являють собою сполуки формули (I), в якій R₁ являє собою NR₃R₄ групу.

Винахід відноситься більш конкретно до сполук формули (I), в якій R₃ і R₄, разом з атомом азоту, який несе їх, утворюють 5-8-членне кільце, в якому один з атомів вуглецю може бути заміщений атомом азоту, кисню або сірки або за допомогою SO або SO₂ групи, кільце, яке таким чином визначається, необов'язково з'єднане містчком за допомогою алкільного ланцюга і є незаміщеним або заміщеним, переважно одним або більше атомами галогену, наприклад, фтором, або алкільною групою, наприклад метильною групою.

Навіть більш переважно, переважні R₁ групи являють собою групи морфолінілу, тіоморфолінілу, піперидилу, піперазинілу, 4-(алкіл)піперазинілу, піролідінілу, 2-(алкіл)-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептанілу, 2-окси-5-азабіцикло[2.2.1]-гептанілу.

X переважно являє собою SO₂ групу.

Переважна R₂ група являє собою циклоалкільну або (C₂-C₆)алкільну групу, більш переважно етильну, ізопропілну або циклопентильну групу.

Навіть більш переважно, винахід відноситься до сполук формули (I), які являють собою:

4-({4-[6-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]феніл}сульфоніл)морфолін дигідрохлорид,

1-ізопропіл-4-{5-[4-(піперидин-1-ілсульфоніл)феніл]піридин-2-іл}піперазин дигідрохлорид,

1-циклопентил-4-{5-[4-(піперидин-1-ілсульфоніл)феніл]піридин-2-іл}-піперазин дигідрохлорид,

1-циклопропіл-4-{5-[4-(піперидин-1-ілсульфоніл)феніл]піридин-2-іл}-піперазин дигідрохлорид,

1-етил-4-{5-[4-(піперидин-1-ілсульфоніл)феніл]піридин-2-іл}піперазин дигідрохлорид,

1-циклобутил-4-{5-[4-(піперидин-1-ілсульфоніл)феніл]піридин-2-іл}-піперазин дигідрохлорид,

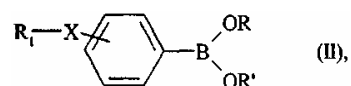
1-(5-[4-{(4,4-дифторпіперидин-1-іл)сульфоніл}феніл]піридин-2-іл)-4-ізопропіл піперазин дигідрохлорид,

4-({4-[6-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]феніл}сульфоніл)-морфолін дигідрохлорид,

1-ізопропіл-4-(5-{4-[(4-метилпіперазин-1-іл)сульфоніл]феніл}піридин-2-іл)-піперазин тригідрохлорид,
 4-{4-[6-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]феніл}сульфоніл)-тіоморфолін дигідрохлорид,
 1-циклопентил-4-{5-[4-(фенілсульфоніл)феніл]піридин-2-іл}піперазин дигідрохлорид,
 1-циклопентил-4-{5-[3-(піперидин-1-іл)сульфоніл]феніл}піридин-2-іл)-піперазин дигідрохлорид,
 1-ізопропіл-4-{5-[4-(піролідин-1-іл)сульфоніл]феніл}піридин-2-іл)-піперазин дигідрохлорид,
 4-[6-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]-N,N-диметилбензолсульфонамід дигідрохлорид,
 N-циклопентил-4-[6-(4-ізопропіл-1-піперазиніл)-3-придиніл]бензолсульфонамід,
 1-циклопентил-4-{5-[4-(піперидин-1-іл)карбоніл]феніл}піридин-2-іл)-піперазин дигідрохлорид,
 1-ізопропіл-4-{5-[4-(піперидин-1-іл)карбоніл]феніл}піридин-2-іл)-піперазин дигідрохлорид,
 1-метил-4-{5-[4-(піперидин-1-іл)сульфоніл]феніл}піридин-2-іл)-піперазин дигідрохлорид,
 N-циклопропіл-4-[6-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]бензолсульфонамід дигідрохлорид,
 N-(трет-бутил)-4-[6-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]бензолсульфонамід дигідрохлорид,
 4-{4-[6-(4-ізобутилпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]феніл}сульфоніл)морфолін дигідрохлорид,
 1-ізопропіл-4-{4-[6-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]феніл}-сульфоніл)піперазин тригідрохлорид,
 4-[6-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]бензолсульфонамід дигідрохлорид,
 4-{4-[6-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]феніл}сульфоніл)-тіоморфолін 1,1-діоксид дигідрохлорид,
 1-етил-4-{4-[6-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]феніл}сульфоніл)-піперазин тригідрохлорид,
 4-{4-[6-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]феніл}сульфоніл)-тіоморфолін 1-оксид дигідрохлорид,
 1-{5-[4-(азиридин-1-іл)сульфоніл]феніл}піридин-2-іл}-4-ізопропілпіперазин дигідрохлорид,
 1-ізопропіл-4-(5-{4-[(2-метилпіролідин-1-іл)сульфоніл]феніл}піридин-2-іл)піперазин дигідрохлорид,
 1-ізопропіл-4-{5-[4-(піперазин-1-іл)сульфоніл]феніл}піридин-2-іл)піперазин тригідрохлорид,
 1-циклогексил-4-{4-[6-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]феніл}-сульфоніл)піперазин дигідрохлорид,
 1-{4-[6-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]феніл}сульфоніл)-піперидин-4-он дигідрохлорид,
 1-ізопропіл-4-(5-{4-[(2-метилпіролідин-1-іл)сульфоніл]феніл}піридин-2-іл)піперазин дигідрохлорид, енантіомер 1,

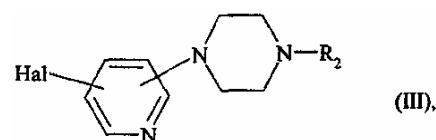
1-ізопропіл-4-(5-{4-[(2-метилпіролідин-1-іл)сульфоніл]феніл}піридин-2-іл)піперазин дигідрохлорид, енантіомер 2,
 2-{4-[6-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]феніл}сульфоніл)-5-метил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан,
 1-{4-[6-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]феніл}сульфоніл)-N,N-диметил-піперидин-4-амінтригідрохлорид,
 1-циклопентил-4-(5-{4-[(4-метилпіперазин-1-іл)сульфоніл]феніл}піридин-2-іл)піперазин тригідрохлорид,
 1-{4-[6-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]феніл}сульфоніл)-піперидин-4-ол дигідрохлорид,
 1-ізопропіл-4-(5-{3-[(4-метилпіперазин-1-іл)сульфоніл]феніл}піридин-2-іл)піперазин тригідрохлорид,
 1-(5-{4-[(4-фторпіперидин-1-іл)сульфоніл]феніл}піридин-2-іл)-4-ізопропіл-піперазин дигідрохлорид,
 4-{4-[6-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]бензоіл}морфолін дигідрохлорид,
 1-ізопропіл-4-(5-{4-[(4-метилпіперазин-1-іл)карбоніл]феніл}піридин-2-іл)-піперазин тригідрохлорид,
 1-{4-[6-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]феніл}сульфоніл)-N-метил-піперидин-4-амін тригідрохлорид,
 (1S,4S)-5-{4-[6-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]феніл}сульфоніл)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан дигідрохлорид,
 1-{4-[6-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]феніл}сульфоніл)-піперидин-4-амін тригідрохлорид.

Винахід відноситься також до способу одержання сполук формули (I), який відрізняється тим, що використовують як вихідний матеріал сполуку формули (II):



в якій R_1 і X є такими ж, як визначено для формули (I), і R і R' , які можуть бути однаковими або відрізнятись, кожний являє собою атом водню або лінійну або розгалужену (C_1-C_6) алкільну групу, або разом утворюють лінійний або розгалужений (C_1-C_6) алкіленовий ланцюг,

яку конденсують, у присутності паладію(O), зі сполукою формули (III):



в якій R_2 є таким же, як визначено для формули (I), і Hal являє собою атом галогену,

для того, щоб одержати сполуку формули (I), сполуку формули (I) очищують, якщо необхідно, відповідно до звичайної техніки очищення, розділяють, де прийнятно, на її ізомери відповідно до звичайної техніки розділення і перетворюють,

якщо бажано, в адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

Сполуки формул (II) і (III), як визначено тут вище, є або комерційно доступними або одержані звичайними реакціями органічної хімії.

За допомогою їх фармакологічних властивостей як лігандів гістамінових рецепторів H_3 , сполуки даного винаходу є корисними у лікуванні когнітивних недоліків, асоційованих з церебральним старінням і з нейродегенеративними захворюваннями, такими як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, хвороба Піка, алкогольний параліч і лобне або підкоркове недоумство судинного або іншого походження, а також у лікуванні розладів настрою, приступів судом, синдрому гіперактивності дефіциту уваги, ожиріння, болю і нарколептичних станів.

Даний винахід відноситься також до фармацевтичних композицій, які містять як активний інгредієнт щонайменше одну сполуку формули (I), її ізомер або адитивну сіль з фармацевтично прийнятною кислотою або основою, одну або в поєднанні з одним або більше інертним, нетоксичним, фармацевтично прийнятним ексципієнтом або носієм.

Серед фармацевтичних композицій відповідно до винаходу можуть бути згадані більш конкретно ті, які прийнятні для орального, парентерального (внутрішньовенного, внутрішньом'язового або підшкірного), під- або через-шкірного, інтравагінального, ректального, назального, під'язикового, буккального, окулярного або респіраторного введення.

Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу для парентеральних ін'єкцій особливо включають водні і неводні стерильні розчини, дисперсії, суспензії або емульсії, також як і стерильні порошки для відновлення ін'єктованих розчинів або дисперсій.

Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу для орального введення твердих речовин особливо включають таблетки або драже, під'язикові таблетки, саше, капсули і гранули, і для орального, назального, буккального або окулярного введення рідких речовин особливо включають емульсії, розчини, суспензії, краплі, сиропи і аерозолі.

Фармацевтичні композиції для ректального або вагінального введення являють собою переважно супозиторії, а ті, які призначені для під- або через-шкірного введення, особливо включають порошки, аерозолі, креми, мазі, гелі і пластирі.

Вищезазначені фармацевтичні композиції ілюструють винахід, але не обмежують його жодним чином.

Серед інертних, нетоксичних, фармацевтично прийнятних ексципієнтів або носіїв можуть бути згадані, без будь-якого обмеження, розріджувачі, розчинники, консерванти, змочувальні агенти, емульгатори, дисперсанти, зв'язувальні речовини, агенти набухання, дезінтегранти, уповільнювачі, змачувальні речовини, абсорбуючі агенти, суспендуєчі агенти, барвники, смакові агенти і т.д.

Корисне дозування змінюється відповідно до віку і ваги пацієнта, шляху введення, фармацевтичної композиції, яку використовують, природи і

тяжкості захворювання, і того, чи призначене будь-яке асоційоване лікування. Дозування знаходиться в діапазоні від 10мг до 1г на день за одне або більше введень.

Наступні Приготування і Приклади ілюструють винахід, але не обмежують його жодним чином.

Вихідні матеріали, які використовують, являють собою відомі продукти або їх одержують відповідно до відомих методик. Структури сполук, які описують у Прикладах, були визначені згідно зі звичайною спектrophотометричною технікою (інфрачервоний, ЯМР, мас-спектрометрія і т.д.).

Приготування 1: 1-(5-Бромпіридин-2-іл)-4-ізопропілпіперазин

Розчин, який містить 12,1г 2,5-дибромпіридину (51,1ммоль), 8,8мл 1-ізопропіл-піперазину (61,5ммоль) і 9,2мл DBU (61,5ммоль) перемішують протягом ночі при 100°C. Температуру реакційної суміші повертають до температури навколишнього середовища і розчин розбавляють водою і екстрагують етилацетатом. Органічні фази збирають, промивають розсолем, висушують ($MgSO_4$) і випаровують під зниженим тиском. Залишок хроматографують на колонці SiO_2 , елюючи сумішшю $CH_2Cl_2/MeOH$ 98/2 і потім 96/4, для того, щоб одержати вказаний у заголовку продукт.

Точка плавлення: 76-78°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	Br
%, теоретично	50,72	6,38	14,79	28,12
%, експериментально	50,96	6,47	14,53	28,33

Приготування 2: 1-(5-Бромпіридин-2-іл)-4-циклопентилпіперазин

Аналогічно методиці, яка розкрита у Приготуванні 1, але 1-ізопропілпіперазин замінюють на 1-циклопентилпіперазин.

Точка плавлення: 127-128°C

Приготування 3: 1-(5-Бромпіридин-2-іл)-4-циклопропілпіперазин

Аналогічно методиці, яка розкрита у Приготуванні 1, але 1-ізопропілпіперазин замінюють на 1-циклопропілпіперазин.

Точка плавлення: 110-115°C

Приготування 4: 1-(5-Бромпіридин-2-іл)-4-етилпіперазин

Аналогічно методиці, яка розкрита у Приготуванні 1, але 1-ізопропілпіперазин замінюють на 1-етилпіперазин.

Точка плавлення: 66°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N
%, теоретично	48,90	5,97	15,15
%, експериментально	48,98	6,19	15,07

Приготування 5: 1-(5-Бромпіридин-2-іл)-4-циклобутилпіперазин

Аналогічно методиці, яка розкрита у Приготуванні 1, але 1-ізопропілпіперазин замінюють на 1-циклобутилпіперазин.

Точка плавлення: 98-102°C

Приготування 6: 1-(5-Бром-2-піридиніл)-4-метилпіперазин

Аналогічно методиці, яка розкрита у Приготуванні 1, але 1-ізопропілпіперазин замінюють на 4-метилпіперазин.

Точка плавлення: 71-73°C

Приготування 7: 1-(5-Бром-2-піридиніл)-4-ізобутилпіперазин

Аналогічно методиці, яка розкрита у Приготуванні 1, але 1-ізопропілпіперазин замінюють на 1-ізобутилпіперазин.

Точка плавлення: 80°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	Br
%, теоретично	52,36	6,76	14,09	26,79
%, експериментально	52,28	6,87	13,63	26,41

Приклад 1: 4-({4-[6-(4-Ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]феніл}-сульфоніл)морфолін дигідрохлорид

Стадія А: 4-[(4-Йодфеніл)сульфоніл]морфолін

До розчину 50г 4-йодбензолсульфоніл хлориду (0,165моль) в 500мл CH_2Cl_2 додають 46мл триетиламіну (0,33моль) і потім, краплями, 17мл морфоліну (0,198моль). Через те, що реакція є екзотермічною, колбу вміщують в льодяну баню доти, доки температура не повернеться до температури навколишнього середовища. Реакційну суміш перемішують протягом 1 години при температурі навколишнього середовища. Після промивання реакційної суміші близько 100мл 1N HCl і потім 100мл води, органічну фазу висушують (MgSO_4) і випаровують під зниженим тиском. Твердий залишок, який таким чином одержують, ресуспендують у невеликій кількості ізопропілового ефіру для того, щоб одержати вказаний у заголовку продукт після фільтрування і висушування у вакуумі.

Точка плавлення: 141-144°C

Стадія В: [4-(Морфолін-4-ілсульфоніл)феніл]боронова кислота

До розчину 25г сполуки, одержаної на Стадії А, (70,8ммоль) і 26мл триізопропіл борату в 400мл THF, який охолоджують до -60°C, додають, краплями, протягом 45 хвилин і під м'яким потоком азоту, 53мл 1,6М розчину BuLi (84,9ммоль) в гексані. Реакційний розчин потім перемішують протягом 1 години 30 хвилин при -60°C і згодом повертають до температури навколишнього середовища протягом 2 годин. Реакційну суміш обробляють близько 100мл 1N HCl і екстрагують 3 рази етилацетатом. Органічні фази збирають, промивають розсоллом, висушують (MgSO_4) і випаровують під зниженим тиском. Залишок, який одержують, хроматографують на SiO_2 колонці, елюючи з CH_2Cl_2 і потім сумішшю $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98/2 і потім 95/5. Після випаровування частинок, залишок порошокують в етиловому ефірі для того, щоб одержати вказаний у заголовку продукт після фільтрування.

Точка плавлення: 104-110°C

Стадія С: 4-({4-[6-(4-Ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]феніл}-сульфоніл)-морфолін дигідрохлорид

10,88г сполуки, одержаної у Приготуванні 1 (38,3ммоль), 13,5г сполуки, одержаної на Стадії В (49,8ммоль), 250мл діоксану і 190мл 0,4М Na_2CO_3 у воді вміщують у тригирлу колбу. Реакційну суміш дегазують за допомогою барботування азоту протягом 30 хвилин. Вміщують Pd(0) тетракістрифенілфосфін (2,21г, 1,91ммоль) і реакційну суміш перемішують при 100°C під м'яким потоком азоту протягом 3 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища, реакційну суміш розбавляють водою і екстрагують етиловим ефіром. В ході екстрагування утворюється осад, який

відфільтровують, промивають водою і невеликою кількістю етилацетату для того, щоб одержати, після висушування у вакуумі, першу партію вказаного у заголовку продукту у формі основи. Екстраговані фази об'єднують з фільтратом і органічну фазу відділяють і потім промивають розсоллом. Органічну фазу висушують (MgSO_4) і випаровують під зниженим тиском. Залишок після випаровування ресуспендують в етанолі і відфільтровують для того, щоб одержати, після висушування у вакуумі, другу партію вказаного у заголовку продукту у формі основи. Обидві партії об'єднують і суспендують в етанолі. Додають ефірну HCl і суспензію фільтрують для того, щоб одержати вказаний у заголовку продукт.

Точка плавлення: 254-256°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S	Cl
%, теоретично	52,48	6,41	11,13	6,37	14,08
%, експериментально	52,62	6,40	10,93	6,50	14,45

Приклад 2: 1-Ізопропіл-4-{5-[4-(піперидин-1-ілсульфоніл)феніл]піридин-2-іл}піперазин дигідрохлорид

Стадія А: 1-[(4-Йодфеніл)сульфоніл]піперидин

Аналогічно методиці Стадії А Прикладу 1, але морфолін замінюють на піперидин.

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S	I
%, теоретично	37,62	4,02	3,99	9,13	36,13
%, експериментально	37,91	4,08	4,01	8,98	36,54

Стадія В: [4-(Піперидин-1-ілсульфоніл)феніл]боронова кислота

Аналогічно методиці Стадії В Прикладу 1, починаючи з продукту, одержаного на Стадії А.

Точка плавлення: 110°C

Стадія С: 1-Ізопропіл-4-{5-[4-(піперидин-1-ілсульфоніл)феніл]піридин-2-іл}-піперазин дигідрохлорид

Аналогічно методиці Стадії С Прикладу 1, починаючи з продукту, одержаного на Стадії В.

Точка плавлення: 249-252°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S	Cl
%, теоретично	55,08	6,83	11,17	6,39	14,14
%, експериментально	54,83	7,00	11,05	6,18	13,74

Приклад 3: 1-Циклопентил-4-{5-[4-(піперидин-1-ілсульфоніл)феніл]піридин-2-іл}піперазин дигідрохлорид

Аналогічно методиці Стадії С Прикладу 2, але продукт Приготування 1 замінюють на продукт, який одержують у Приготуванні 2.

Точка плавлення: 241-243°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S	Cl
%, теоретично	56,92	6,88	10,62	6,08	13,44
%, експериментально	56,65	7,11	10,37	6,13	13,07

Приклад 4: 1-Циклопропіл-4-{5-[4-(піперидин-1-ілсульфоніл)феніл]піридин-2-іл}піперазин дигідрохлорид

Продукт Стадії В Прикладу 2 піддають реакції зі сполукою, одержаною у Приготуванні 3, в умовах, які описані на Стадії С Прикладу 1.

Точка плавлення: 204-208°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S	Cl
%, теоретично	55,31	6,46	11,22	6,42	14,20
%, експериментально	56,01	6,74	11,14	5,81	13,99

Приклад 5: 1-Етил-4-{5-[4-(піперидин-1-ілсульфоніл)феніл]піридин-2-іл}-піперазин дигідрохлорид

Продукт, який одержують на Стадії В Прикладу 2, піддають реакції зі сполукою, одержаною у Приготуванні 4, в умовах, які описані на Стадії С Прикладу 1.

Точка плавлення: 245-247°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S	Cl
%, теоретично	54,20	6,62	11,49	6,58	14,54
%, експериментально	54,87	7,01	11,56	6,12	14,92

Приклад 6: 1-Циклобутил-4-{5-[4-(піперидин-1-ілсульфоніл)феніл]піридин-2-іл}-піперазин дигідрохлорид

Продукт, який одержують на Стадії В Прикладу 2, піддають реакції зі сполукою, одержаною у Приготуванні 5, в умовах, які описані на Стадії С Прикладу 1.

Точка плавлення: 250-253°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S	Cl
%, теоретично	57,77	6,79	11,23	6,43	13,81
%, експериментально	57,54	6,84	11,00	6,04	11,69

Приклад 7: 1-(5-{4-[(4,4-Дифторпіперидин-1-іл)сульфоніл]феніл}піридин-2-іл)-4-ізопропілпіперазин дигідрохлорид

Стадія А: 4,4-Дифтор-1-[(4-йодфеніл)сульфоніл]піперидин

Аналогічно методиці Стадії А Прикладу 1, але морфолін замінюють на 4,4-дифторпіперидин.

Точка плавлення: 148-150°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S	I
%, теоретично	34,12	3,12	3,62	8,28	32,78
%, експериментально	34,62	3,27	3,66	8,30	33,36

Стадія В: {4-[(4,4-Дифторпіперидин-1-іл)сульфоніл]феніл}боронова кислота

Аналогічно методиці Стадії В Прикладу 1, починаючи з продукту, одержаного на Стадії А.

Точка плавлення: 289°C

Стадія С: 1-(5-{4-[(4,4-Дифторпіперидин-1-іл)сульфоніл]феніл}піридин-2-іл)-4-ізопропілпіперазин дигідрохлорид

Аналогічно методиці Стадії С Прикладу 1, використовуючи продукт, який одержують на Стадії В.

Точка плавлення: 260-262°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S	Cl
%, теоретично	51,4	6,00	10,42	5,97	13,19
%, експериментально	51,07	5,85	10,03	6,07	13,84

Приклад 8: 4-({4-[6-(4-Циклопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]феніл}-сульфоніл)морфолін дигідрохлорид

Продукт Стадії В Прикладу 1 піддають реакції зі сполукою, одержаною у Приготуванні 3, в умовах, які описані на Стадії С Прикладу 1.

Точка плавлення: 220°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S	Cl
%, теоретично	52,69	6,03	11,17	6,39	14,14
%, експериментально	52,67	6,04	10,83	6,35	14,22

Приклад 9: 1-Ізопропіл-4-(5-{4-[(4-метилпіперазин-1-іл)сульфоніл]феніл}-піридин-2-іл)піперазин тригідрохлорид

Стадія А: 1-[(4-Йодфеніл)сульфоніл]-4-метилпіперазин

Аналогічно методиці Стадії А Прикладу 1, але морфолін замінюють на 4-метилпіперазин.

Точка плавлення: 181-182°C

Стадія В: 1-Метил-4-[(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-сульфоніл]піперазин

5,4г сполуки, одержаної на Стадії А, (14,75ммоль), 4,52г біс(пінаколато)диборану (19,18ммоль), 4,34г ацетату калію (44,25ммоль) і 50мл диметилформаміду вмішують в 100мл двогирлу колбу. Реакційну суміш дегазують за допомогою барботування потоку азоту протягом 30 хвилин; потім додають 165мг ацетату паладію (0,737ммоль). Реакційну суміш перемішують під м'яким потоком азоту протягом 2 годин 30 хвилин при 85°C. Після охолодження до температури навколишнього середовища, реакційну суміш розбавляють водою і екстрагують CH₂Cl₂. Органічні фази збирають, промивають розсолем, висушують і випаровують під зниженим тиском. Залишок, який одержують, хроматографують на SiO₂ (CH₂Cl₂/MeOH 95/5) для того, щоб одержати вказаний у заголовку продукт у формі твердої речовини кремово-білого кольору.

Точка плавлення: 126-136°C

Стадія С: 1-Ізопропіл-4-(5-{4-[(4-метилпіперазин-1-іл)сульфоніл]феніл}-піридин-2-іл)піперазин тригідрохлорид

Аналогічно методиці Стадії С Прикладу 1, починаючи з продукту, одержаного на Стадії В вище.

Точка плавлення: 254-258°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S	Cl
%, теоретично	49,96	6,56	12,66	5,80	19,23
%, експериментально	50,57	6,55	12,50	5,82	18,50

Приклад 10: 4-({4-[6-(4-Ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]феніл}-сульфоніл)тіоморфолін дигідрохлорид

Стадія А: 4-[(4-Йодфеніл)сульфоніл]тіоморфолін

Аналогічно методиці Стадії А Прикладу 1, але морфолін замінюють на тіоморфолін.

Точка плавлення: 131°C

Стадія В: [4-(Тіоморфолін-4-ілсульфоніл)феніл]боронова кислота

Аналогічно методиці Стадії В Прикладу 1, починаючи з продукту, одержаного на Стадії А.

Точка плавлення: >300°C

Стадія С: 4-({4-[6-(4-Ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]феніл}-сульфоніл)-тіоморфолін дигідрохлорид

Аналогічно методиці Стадії С Прикладу 1, починаючи з продукту, одержаного на Стадії В.

Точка плавлення: 248-253°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S	Cl
%, теоретично	50,86	6,21	10,78	12,34	13,65
%, експериментально	51,51	6,41	10,35	11,74	13,95

Приклад 11: 1-Циклопентил-4-{5-[4-(фенілсульфоніл)феніл]піридин-2-іл}-піперазин дигідрохлорид

Стадія А: 1-Бром-4-(фенілсульфоніл)бензол

До розчину 199мкл бромбензолу (1,88ммоль) і 361мкл бензолсульфоніл хлориду (2,83ммоль) в 4мл трифтороцтової кислоти додають, підряд, 83мг хлориду індію (0,376ммоль) і потім, краплями, 25мкл трифторметансульфонової кислоти. Реак-

ційну суміш перемішують протягом 2 годин при 70°C і потім повертають до температури навколишнього середовища і розбавляють льодяною водою. Після підлогування до pH 10 за допомогою додавання концентрованого розчину гідроксиду натрію, реакційну суміш екстрагують CH₂Cl₂. Органічні фази збирають, промивають насиченим NaCl, висушують (MgSO₄) і випаровують під зниженим тиском для того, щоб одержати вказаний у заголовку продукт у формі твердої речовини білого кольору.

Точка плавлення: 95-99°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	S	Br
%, теоретично	48,50	3,05	10,79	26,89
%, експериментально	48,21	3,21	11,17	27,32

Стадія В: [4-(Фенілсульфоніл)феніл]боронова кислота

Аналогічно методиці Стадії В Прикладу 1, починаючи з продукту, одержаного на Стадії А.

Точка плавлення: 287-290°C

Стадія С: 1-Циклопентил-4-{5-[4-(фенілсульфоніл)феніл]піридин-2-іл}-піперазин дигідрохлорид

Аналогічно методиці Стадії С Прикладу 1, починаючи з продукту, одержаного на Стадії В і замінюючи продукт Приготування 1 на продукт Приготування 2.

Точка плавлення: 155-159°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S	Cl
%, теоретично	59,99	6,00	8,07	6,16	13,62
%, експериментально	60,36	5,86	7,95	5,99	13,99

Приклад 12: 1-Циклопентил-4-{5-[3-(піперидин-1-ілсульфоніл)феніл]піридин-2-іл}піперазин дигідрохлорид

Стадія А: 1-[(3-Бромфеніл)сульфоніл]піперидин

Аналогічно методиці Стадії А Прикладу 1, починаючи з 3-бромбензолсульфоніл хлориду і піперидину.

Точка плавлення: 87°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S	Br
%, теоретично	43,43	4,64	4,60	10,54	26,27
%, експериментально	43,71	4,75	4,72	11,02	26,37

Стадія В: [3-(Піперидин-1-ілсульфоніл)феніл]боронова кислота

Аналогічно методиці Стадії В Прикладу 1, починаючи з продукту, одержаного на Стадії А.

Точка плавлення: 115-119°C

Стадія С: 1-Циклопентил-4-{5-[3-(піперидин-1-ілсульфоніл)феніл]піридин-2-іл}піперазин дигідрохлорид

Аналогічно методиці Стадії С Прикладу 1, починаючи з продукту, одержаного на Стадії В і замінюючи сполуку Приготування 1 на сполуку, одержану у Приготуванні 2.

Точка плавлення: 229-231°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S	Cl
%, теоретично	56,92	6,88	10,62	6,08	13,44
%, експериментально	56,76	6,92	10,42	5,91	13,47

Приклад 13: 1-Ізопропіл-4-{5-[4-(піролідин-1-ілсульфоніл)феніл]піридин-2-іл}піперазин дигідрохлорид

Стадія А: 1-[(4-Йодфеніл)сульфоніл]піролідин

Аналогічно методиці Стадії А Прикладу 1, але морфолін замінюють на піролідин.

Точка плавлення: 126°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S	I
%, теоретично	35,62	3,59	4,15	9,51	37,64
%, експериментально	37,13	3,80	4,19	9,29	36,89

Стадія В: [4-(Піролідин-1-ілсульфоніл)феніл]боронова кислота

Аналогічно методиці Стадії В Прикладу 1, починаючи з продукту, одержаного на Стадії А.

Точка плавлення: 306°C

Стадія С: 1-Ізопропіл-4-{5-[4-(піролідин-1-ілсульфоніл)феніл]піридин-2-іл}-піперазин дигідрохлорид

Аналогічно методиці Стадії С Прикладу 1, починаючи з продукту, одержаного на Стадії В.

Точка плавлення: 240°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S	Cl
%, теоретично	54,20	6,62	11,49	6,58	14,54
%, експериментально	54,32	6,54	11,18	6,57	15,23

Приклад 14: 4-[6-(4-Ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]-N,N-диметилбензолсульфонамід дигідрохлорид

Стадія А: 4-Йод-N,N-диметилбензолсульфонамід

Аналогічно методиці Стадії А Прикладу 1, але морфолін замінюють на диметиламін.

Точка плавлення: 128°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S	I
%, теоретично	30,88	3,24	4,50	10,31	40,79
%, експериментально	31,56	3,32	4,41	10,10	39,50

Стадія В: {4-[(Диметиламіно)сульфоніл]феніл}боронова кислота

Аналогічно методиці Стадії В Прикладу 1, починаючи з продукту, одержаного на Стадії А.

Точка плавлення: 306°C

Стадія С: 4-[6-(4-Ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]-N,N-диметилбензолсульфонамід дигідрохлорид

Аналогічно методиці Стадії С Прикладу 1, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії В.

Точка плавлення: 240°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S	Cl
%, теоретично	52,06	6,55	12,14	6,95	15,52
%, експериментально	52,39	6,68	11,69	6,91	15,74

Приклад 15: N-Циклопентил-4-[6-(4-ізопропіл-1-піперазиніл)-3-піридиніл]-бензолсульфонамід дигідрохлорид

Стадія А: N-Циклопентил-4-йодбензолсульфонамід

Аналогічно методиці Стадії А Прикладу 1, але морфолін замінюють на циклопентиламін.

Стадія В: N-Циклопентил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-бензолсульфонамід

Аналогічно методиці Стадії В Прикладу 9, починаючи з продукту, одержаного на Стадії А.

Стадія С: N-Циклопентил-4-[6-(4-ізопропіл-1-піперазиніл)-3-піридиніл]-бензолсульфонамід дигідрохлорид

Аналогічно методиці Стадії С Прикладу 1, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії В.

Приклад 16: 1-Циклопентил-4-{5-[4-(піперидин-1-ілкарбоніл)феніл]піридин-2-іл}піперазин дигідрохлорид

Стадія А: 1-(4-Йодбензоїл)піперидин

До суспензії 4,0г 4-йодбензойної кислоти (16,13ммоль) в 40мл CH_2Cl_2 додають 3,65мл діізопропілетиламіну (20,97ммоль) і потім, через 10 хвилин, 5,18г TBUTU (16,13ммоль). Після перемішування протягом ще 10 хвилин, додають 1,60мл піперидину (16,13ммоль) і реакційну суміш перемішують протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш промивають 3 рази водою і потім один раз насиченим NaCl . Після висушування (MgSO_4) і випаровування під зниженим тиском, залишок хроматографують на силікагелі (CH_2Cl_2 /ацетон 9/1) для того, щоб одержати вказаний у заголовку продукт.

Точка плавлення: 115-118°C

Стадія В: [4-(Піперидин-1-ілкарбоніл)феніл]боронова кислота

Аналогічно методиці Стадії В Прикладу 1, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії А.

Точка плавлення: 135-140°C

Стадія С: 1-Циклопентил-4-{5-[4-(піперидин-1-ілкарбоніл)феніл]піридин-2-іл}піперазин дигідрохлорид

Аналогічно методиці Стадії С Прикладу 1, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії В, і сполуки, одержаної у Приготуванні 2.

Точка плавлення: 227-230°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	Cl
%, теоретично	63,54	7,38	11,40	14,43
%, експериментально	63,45	7,42	11,31	14,46

Приклад 17: 1-Ізопропіл-4-{5-[4-(піперидин-1-ілкарбоніл)феніл]піридин-2-іл}піперазин дигідрохлорид

Аналогічно методиці Стадії С Прикладу 16, але продукт, який одержують у Приготуванні 2, замінюють на сполуку, одержану у Приготуванні 1.

Точка плавлення: 240-243°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	Cl
%, теоретично	61,93	7,36	12,04	15,23
%, експериментально	62,14	7,35	11,62	15,33

Приклад 18: 1-Метил-4-{5-[4-(піперидин-1-ілсульфоніл)феніл]піридин-2-іл}піперазин дигідрохлорид

Продукт Стадії В Прикладу 2 піддають реакції зі сполукою, одержаною у Приготуванні 6, в умовах, які описані на Стадії С Прикладу 1.

Точка плавлення: 250-255°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S	Cl
%, теоретично	53,27	6,39	11,83	6,77	14,98
%, експериментально	53,51	6,40	11,82	6,71	15,16

Приклад 19: N-Циклопропіл-4-[6-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]-бензолсульфонамід дигідрохлорид

Стадія А: N-Циклопропіл-4-йодбензолсульфонамід

Аналогічно методиці Стадії А Прикладу 1, але морфолін замінюють на циклопропіламін.

Стадія В: N-Циклопропіл-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-бензолсульфонамід

Аналогічно методиці Стадії В Прикладу 9, починаючи з продукту, одержаного на Стадії А.

Точка плавлення: 99°C

Стадія С: N-Циклопропіл-4-[6-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]-бензолсульфонамід дигідрохлорид

Аналогічно методиці Стадії С Прикладу 1, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії В.

Точка плавлення: 269°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S	Cl
%, теоретично	53,27	6,39	11,83	6,77	14,98
%, експериментально	53,22	6,44	11,66	6,51	14,98

Приклад 20: N-(трет-Бутил)-4-[6-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]-бензолсульфонамід дигідрохлорид

Стадія А: N-(трет-Бутил)-4-йодбензолсульфонамід

Аналогічно методиці Стадії А Прикладу 1, але морфолін замінюють на трет-бутиламін.

Точка плавлення: 121°C

Стадія В: N-(трет-Бутил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-бензолсульфонамід

Аналогічно методиці Стадії В Прикладу 9, починаючи з продукту, одержаного на Стадії А.

Стадія С: N-(трет-Бутил)-4-[6-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]-бензолсульфонамід дигідрохлорид

Аналогічно методиці Стадії С Прикладу 1, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії В.

Точка плавлення: 215-230°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S	Cl
%, теоретично	53,98	7,00	11,45	6,55	14,48
%, експериментально	54,19	7,05	11,16	5,25	14,52

Приклад 21: 4-({4-[6-(4-ізобутилпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]феніл}-сульфоніл)морфолін дигідрохлорид

Продукт, який одержують на Стадії В Прикладу 1, піддають реакції зі сполукою, одержаною у Приготуванні 7, в умовах, які описані на Стадії С Прикладу 1.

Точка плавлення: 137°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S	Cl
%, теоретично	53,76	6,65	10,90	6,24	13,11
%, експериментально	54,14	6,57	10,74	6,06	13,04

Приклад 22: 1-Ізопропіл-4-({4-[6-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]феніл}сульфоніл)піперазин тригідрохлорид

Стадія А: 1-({4-Йодфеніл}сульфоніл)-4-ізопропілпіперазин

Аналогічно методиці Стадії А Прикладу 1, але морфолін замінюють на 1-ізопропілпіперазин.

Точка плавлення: 139°C

Стадія В: 1-Ізопропіл-4-({4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-феніл}сульфоніл) піперазин

Аналогічно методиці Стадії В Прикладу 9, починаючи з продукту, одержаного на Стадії А.

Стадія С: 1-Ізопропіл-4-({4-[6-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]-феніл}сульфоніл)піперазин тригідрохлорид

Аналогічно методиці Стадії С Прикладу 1, починаючи з продукту, одержаного на Стадії В.

Точка плавлення: 290°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S	Cl
%, теоретично	51,68	6,94	12,05	5,52	18,3
%, експериментально	51,35	7,39	11,77	5,35	18,5

Приклад 23: 4-[6-(4-Ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]бензолсульфонамід дигідрохлорид

Стадія А: 4-Йодбензолсульфонамід

Аналогічно методиці Стадії А Прикладу 1, але морфолін замінюють на газоподібний аміак.

Точка плавлення: 173°C

Стадія В: 4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)бензолсульфонамід

Аналогічно методиці Стадії В Прикладу 9, починаючи з продукту, одержаного на Стадії А.

Стадія С: 4-[6-(4-Ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]бензолсульфонамід дигідрохлорид

Аналогічно методиці Стадії С Прикладу 1, починаючи з продукту, одержаного на Стадії В.

Точка плавлення: 297-301°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S	Cl
%, теоретично	49,88	6,05	12,93	7,4	16,36
%, експериментально	50,05	6,21	12,58	7,39	16,46

Приклад 24: 4-({4-[6-(4-Ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]феніл}-сульфоніл)тіоморфолін 1,1-діоксид дигідрохлорид

До суспензії 400мг продукту, який одержують у Прикладі 10, (0,76ммоль) в суміші 3мл ацетону і 12мл води додають 266мг 4-метилморфолін N-оксиду (2,27ммоль) і 34мкл 2,5% розчину тетроксиду осмію в трет-бутанолі. Після перемішування протягом 16 годин при температурі навколишнього середовища, реакційну суміш обробляють насиченим бісульфітом натрію і 10% розчином гідрокарбонату натрію. Суміш екстрагують CH_2Cl_2 , і органічні фази висушують над MgSO_4 і випаровують під зниженим тиском. Залишок обробляють метанольною HCl для того, щоб одержати, після фільтрування, вказаний у заголовку продукт у формі твердої речовини білого кольору.

Точка плавлення: 278-280°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S	Cl
%, теоретично	47,91	5,85	10,16	11,63	12,86
%, експериментально	48,57	5,68	10,08	11,73	13,58

Приклад 25: 1-Етил-4-({4-[6-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]феніл}-сульфоніл)піперазин тригідрохлорид

Стадія А: 1-({4-Йодфеніл}сульфоніл)-4-етилпіперазин

Аналогічно методиці Стадії А Прикладу 1, але морфолін замінюють на 1-етил-піперазин.

Точка плавлення: 148°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S	I
%, теоретично	37,90	4,51	7,37	8,43	33,37
%, експериментально	37,74	4,50	7,16	8,22	31,85

Стадія В: 1-Етил-4-{{4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)феніл}-сульфоніл}піперазин

Аналогічно методиці Стадії В Прикладу 9, починаючи з продукту, одержаного на Стадії А.

Стадія С: 1-Етил-4-{{4-[6-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]феніл}-сульфоніл}піперазин тригідрохлорид

Аналогічно методиці Стадії С Прикладу 1, починаючи з продукту, одержаного на Стадії В.

Точка плавлення: 249°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S	Cl
%, теоретично	50,84	6,75	12,35	5,66	18,76
%, експериментально	50,33	6,53	11,84	5,26	18,76

Приклад 26: 4-({4-[6-(4-Ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]феніл}-сульфоніл)тіоморфолін 1-оксид дигідрохлорид

До розчину 183мл NaIO_4 (0,86ммоль) в 8мл води додають 424мг продукту Прикладу 10, і реакційну суміш перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі. Суміш екстрагують CH_2Cl_2 , і органічні фази висушують над MgSO_4 . Після випаровування під зниженим тиском, залишок обробляють метанольною HCl для того, щоб одержати, після фільтрування, вказаний у заголовку продукт у формі твердої речовини білого кольору.

Точка плавлення: 265°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S	Cl
%, теоретично	49,68	6,04	10,53	12,06	12,66
%, експериментально	49,91	6,14	10,03	11,95	12,39

Приклад 27: 1-{5-[4-(Азиридин-1-ілсульфоніл)феніл]піридин-2-іл}-4-ізопропілпіперазин дигідрохлорид

Стадія А: 1 -Циклопропіл-4-{{4-йодфеніл}сульфоніл}піперазин

Аналогічно методиці Стадії А Прикладу 1, але морфолін замінюють на 1-циклопропілпіперазин.

Точка плавлення: 169°C

Стадія В: 14Диклопропіл-4-{{4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-феніл}сульфоніл}піперазин

Аналогічно методиці Стадії В Прикладу 9, починаючи з продукту, одержаного на Стадії А.

Стадія С: 1-Ізопропіл-4-{{4-[6-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл] феніл} сульффоніл}піперазин тригідрохлорид

Аналогічно методиці Стадії С Прикладу 1, починаючи з продукту, одержаного на Стадії В.

Точка плавлення: 149°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S	Cl
%, теоретично	55,34	6,87	12,91	5,91	13,07
%, експериментально	55,22	7,01	12,52	5,99	12,98

Приклад 28: 1-Ізопропіл-4-(5-{4-[(2-метилпіролідін-1-іл)сульфоніл]феніл}-піридин-2-іл)піперазин дигідрохлорид

Стадія А: 1 -{{4-Йодфеніл}сульфоніл}-2-метилпіролідін

Аналогічно методиці Стадії А Прикладу 1, але морфолін замінюють на 2-метилпіролідін.

Точка плавлення: 76°C

Стадія В: {4-[(2-Метилпіролідін-1-іл)сульфоніл]феніл}боронова кислота

Аналогічно методиці Стадії В Прикладу 1, починаючи з продукту, одержаного на Стадії А.

Точка плавлення: 125-128°C

Стадія С: 1-Ізопропіл-4-(5-{4-[(2-метилпіролідін-1-іл)сульфоніл]феніл}-піридин-2-іл)піперазин дигідрохлорид

Аналогічно методиці Стадії С Прикладу 1, починаючи з продукту, одержаного на Стадії А.

Точка плавлення: 208-213°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S	Cl
%, теоретично	55,08	6,83	11,17	6,39	14,14
%, експериментально	55,27	6,77	10,95	6,27	14,47

Приклад 29: 1-Ізопропіл-4-{5-[4-(піперазин-1-ілсульфоніл)феніл]піридин-2-іл}піперазин тригід-рохлорид

Стадія А: трет-Бутил 4-[(4-йодфеніл)сульфоніл]піперазин-1-карбоксилат

Аналогічно методиці Стадії А Прикладу 1, але морфолін замінюють на трет-бутилпіперазин-1-карбоксилат.

Стадія В: (4-[(4-(трет-Бутоксикарбоніл)піперазин-1-іл)сульфоніл]феніл)-боронова кислота

Аналогічно методиці Стадії В Прикладу 1, починаючи з продукту, одержаного на Стадії А.

Стадія С: трет-Бутил 4-[(4-[6-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]феніл)-сульфоніл]піперазин-1-карбоксилат

Аналогічно методиці Стадії С Прикладу 1, починаючи з продукту, одержаного на Стадії А.

Точка плавлення: 194°C

Стадія D: 1-Ізопропіл-4-{5-[4-(піперазин-1-ілсульфоніл)феніл]піридин-2-іл}-піперазин тригід-рохлорид

Зняття захисту проводять в 1/1 суміші діоксану і метанольної HCl.

Точка плавлення: 265-273°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S	Cl
%, теоретично	49,03	6,36	12,99	5,95	19,73
%, експериментально	49,63	6,49	12,86	6,2	20,39

Приклад 30: 1-Циклогексил-4-{4-[6-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]феніл}сульфоніл)піперазин дигідрохлорид

Стадія А: 1-Циклогексил-4-[(4-йодфеніл)сульфоніл]піперазин

Аналогічно методиці Стадії А Прикладу 1, але морфолін замінюють на 1-циклогексилпіперазин.

Точка плавлення: 174-177°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S	I
%, теоретично	44,25	5,34	6,45	7,38	29,22
%, експериментально	44,16	5,33	6,37	7,00	29,07

Стадія В: 1-Циклогексил-4-{4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborolan-2-іл)-феніл}сульфоніл)піперазин

Аналогічно методиці Стадії В Прикладу 9, починаючи з продукту, одержаного на Стадії А.

Стадія С: 1-Циклогексил-4-[(4-[6-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]-феніл)сульфоніл]піперазин дигідрохлорид

Аналогічно методиці Стадії С Прикладу 1, починаючи з продукту, одержаного на Стадії В.

Точка плавлення: 276-281°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S	Cl
%, теоретично	57,52	7,41	11,98	5,48	12,13
%, експериментально	58,01	7,32	12,18	5,2	12,86

Приклад 31: 1-{4-[6-(4-Ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]феніл}-сульфоніл)-піперидин-4-ондигідрохлорид

Стадія А: 8-[(4-Йодфеніл)сульфоніл]-1,4-діокса-8-азаспіро[4.5]декан

Аналогічно методиці Стадії А Прикладу 1, але морфолін замінюють на 1,4-діокса-8-азаспіро[4.5]декан.

Точка плавлення: 166-169°C

Стадія В: [4-(1,4-Діокса-8-азаспіро[4.5]дец-8-илсульфоніл)феніл]боронова кислота

Аналогічно методиці Стадії В Прикладу 1, починаючи з продукту, одержаного на Стадії А.

Точка плавлення: 146-148°C

Стадія С: 8-[(4-[6-(4-Ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]феніл)сульфоніл]-1,4-діокса-8-азаспіро[4.5]декан

Аналогічно методиці Стадії С Прикладу 1, починаючи з продукту, одержаного на Стадії В.

Точка плавлення: 215°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S
%, теоретично	61,70	7,04	11,51	6,58
%, експериментально	61,28	7,05	11,54	6,59

Стадія D: 1-{4-[6-(4-Ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]феніл}сульфоніл)-піперидин-4-ондигідрохлорид

Суспензію 400мг продукту, який одержують на Стадії С, (0,82ммоль) в 5мл 1N HCl перемішують протягом 1 години при 80°C. Після нейтралізації реакційної суміші, використовуючи 10% KaHCO₃, осад відфільтровують, промивають водою і висушують. Тверду речовину білого кольору суспендують в етанолі і розчиняють за допомогою додавання метанольної HCl. Розчин випаровують досуха і залишок виливають в етанол/етил ефірну суміш для того, щоб одержати очікуваний продукт після фільтрування.

Точка плавлення: >260°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S	Cl
%, теоретично	53,59	6,26	10,87	6,22	13,75
%, експериментально	54,25	6,25	10,84	6,51	13,48

Приклад 32: 1-Ізопропіл-4-(5-{4-[(2-метилпіролідин-1-іл)сульфоніл]феніл}-піридин-2-іл)піперазин дигідрохлорид, енантіомер 1

Два енантіомери сполуки, описаної у Прикладі 28, (у формі вільної основи) розділяють хіральною хроматографією на колонці Chiralpak AD, використовуючи суміш метанол/ацетонітрил/діетиламін 150/850/1 як елюент. Гідрохлориди одержують шляхом обробки метанольною HCl.

Енантіомер 1:

Точка плавлення: 243-247°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S	Cl
%, теоретично	55,08	6,83	11,17	6,39	14,14
%, експериментально	55,31	6,84	10,96	6,37	14,58

Приклад 33: 1-Ізопропіл-4-(5-{4-[(2-метилпіролідин-1-іл)сульфоніл]феніл}-піридин-2-іл)піперазин дигідрохлорид, енантіомер 2

Два енантіомери сполуки, описаної у Прикладі 28, (у формі вільної основи) розділяють хіральною хроматографією на колонці Chiralpak AD, використовуючи суміш метанол/ацетонітрил/діетиламін 150/850/1 як елюент. Гідрохлориди одержують шляхом обробки метанольною HCl.

Енантіомер 2:

Точка плавлення: 245-249°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S	Cl
%, теоретично	55,08	6,83	11,17	6,39	14,14
%, експериментально	55,41	6,75	11,12	6,32	14,85

Приклад 34: 2-({4-[6-(4-Ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]феніл}-сульфоніл)-5-метил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан

Стадія А: 2-({4-Йодфеніл}-сульфоніл)-5-метил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан

Аналогічно методиці Стадії А Прикладу 1, але морфолін замінюють на 2-метил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан.

Точка плавлення: 149-152°C

Стадія В: 2-Метил-5-{{4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл}-сульфоніл}-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан

Аналогічно методиці Стадії В Прикладу 9, починаючи з продукту, одержаного на Стадії А.

Стадія С: 2-({4-[6-(4-Ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]феніл}-сульфоніл)-5-метил-2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан

Аналогічно методиці Стадії С Прикладу 1, починаючи з продукту, одержаного на Стадії В.

Точка плавлення: 194-198°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S
%, теоретично	63,27	7,30	15,37	7,04
%, експериментально	63,09	7,36	14,73	6,76

Приклад 35: 1-({4-[6-(4-Ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]феніл}-сульфоніл)-N,N-диметилпіперидин-4-амін тригідрохлорид

До суспензії 242мг продукту, одержаного у Прикладі 32, (0,54ммоль) в 2мл етанолу додають 89мг диметиламін гідрохлориду (1,09ммоль), 153мкл Et₃N (1,09ммоль) і 323мкл ізопропоксиду титану(IV) (1,08ммоль). Після перемішування протягом 16 годин при температурі навколишнього середовища додають 52мг NaCNBH₄ (0,82ммоль) і перемішування продовжують протягом 5 годин при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш обробляють шляхом додавання 28% розчину гідроксиду амонію і суміш екстрагують CH₂Cl₂. Органічні фази висушують над MgSO₄ і, після випаровування під зниженим тиском, залишок очищують хроматографією на колонці силікагелю, елюючи 96/4 сумішшю CH₂Cl₂/MeOH. Тригідрохлорид одержують за допомогою обробки основи метанольною HCl для того, щоб одержати, після фільтрування, вказаний у заголовку продукт у формі твердої речовини білого кольору.

Точка плавлення: 283-286°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S	Cl
%, теоретично	51,68	6,94	12,05	5,52	18,3
%, експериментально	51,81	7,08	12,08	4,81	17,86

Приклад 36: 1-Циклопентил-4-(5-{4-[(4-метилпіперазин-1-іл)сульфоніл]-феніл}піридин-2-іл)піперазин тригідрохлорид

Стадія А: трет-Бутил 4-({4-[6-(4-циклопентилпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]феніл}-сульфоніл)піперазин-1-карбоксилат

Продукт, який одержують на Стадії В Прикладу 29, піддають реакції зі сполукою, одержаною у Приготуванні 2, в умовах, які описані на Стадії С Прикладу 1.

Точка плавлення: 235-238°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S
%, теоретично	62,68	7,44	12,60	5,77
%, експериментально	62,56	7,46	12,36	5,89

Стадія В: 1-Циклопентил-4-(5-{4-(піперазин-1-іл)сульфоніл}феніл)піридин-2-іл)піперазин

Зняття захисту проводять в 1/1 суміші діоксану і метанольної HCl. Основу перетворюють шляхом обробки 10% NaHCO₃.

Стадія С: 1-Циклопентил-4-(5-{4-[(4-метилпіперазин-1-іл)сульфоніл]феніл}-піридин-2-іл)піперазин тригідрохлорид

Суспензію 500мг продукту, який одержують на Стадії В, (1,10ммоль), 270мг ацетату натрію (3,29ммоль) і 66мг параформальдегіду (2,19ммоль) в 10мл етанолі перемішують протягом ночі при температурі навколишнього середовища. 138мг NaCNBH₃ (2,19ммоль), декількома порціями, потім додають до реакційної суміші і перемішування продовжують протягом 6 годин при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш концентрують під зниженим тиском, залишок вміщують в 1N HCl і суміш перемішують протягом 30 хвилин при температурі навколишнього середовища. Суміш потім підлюговують за допомогою додавання 1N NaOH і осад білого кольору, який утворюється, відфільтровують. Осад ресуспендують в теплому етанолі і, після додавання ефірної HCl, одержують розчин, який приводить до кристалізації вказаного у заголовку продукту при температурі навколишнього середовища.

Точка плавлення: 263-267°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S	Cl
%, теоретично	51,86	6,61	12,09	5,54	18,37
%, експериментально	52,25	6,68	11,96	5,33	18,94

Приклад 37: 1-({4-[6-(4-Ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]феніл}-сульфоніл)піридин-4-ол дигідрохлорид

До суспензії 1г продукту, який одержують у Прикладі 32, (2,26ммоль) в 20мл метанолу додають, декількома порціями, 257мг NaBH₄ і реакційну суміш перемішують протягом 2 годин при температурі навколишнього середовища. Після додавання 40мл води, реакційну суміш екстрагують CH₂Cl₂, і органічні фази об'єднують, висушують над MgSO₄ і випаровують під зниженим тиском. Залишок повторно суспендують в етанолі і відфільтровують. Тверду речовину розчиняють в метанольній HCl, розчин випаровують досуха і залишок порошкують в етиловому ефірі для того, щоб одержати вказаний у заголовку продукт після фільтрування.

Точка плавлення: 162°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S	Cl
%, теоретично	53,38	6,62	10,83	6,2	13,7
%, експериментально	53,64	6,79	10,88	6,03	12,63

Приклад 38: 1-Ізопропіл-4-(5-{3-[(4-метилпіперазин-1-іл)сульфоніл]феніл}-піридин-2-іл)піперазин тригідрохлорид

Стадія А: трет-Бутил 4-[(3-бромфеніл)сульфоніл]піперазин-1-карбоксилат

Аналогічно методиці Стадії А Прикладу 1, але морфолін замінюють на трет-бутил піперазин-1-карбоксилат і 4-йодбензолсульфоніл хлорид на 3-бромбензол-сульфоніл хлорид.

Стадія В: (3-[(4-(трет-Бутоксикарбоніл)піперазин-1-іл)сульфоніл]феніл)-боронова кислота

Аналогічно методиці Стадії В Прикладу 1, починаючи з продукту, одержаного на Стадії А.

Точка плавлення: 225°C

Стадія С: трет-Бутил 4-[(3-[6-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]феніл)-сульфоніл]піперазин-1-карбоксилат

Аналогічно методиці Стадії С Прикладу 1, починаючи з продукту, одержаного на Стадії В.

Стадія D: 1-Ізопропіл-4-{5-[3-(піперазин-1-іл)сульфоніл]феніл}піридин-2-іл)піперазин

Аналогічно методиці Стадії В Прикладу 37, починаючи з продукту, одержаного на Стадії С

Стадія Е: 1-Ізопропіл-4-(5-{3-[(4-метилпіперазин-1-іл)сульфоніл]феніл}-піридин-2-іл)піперазин тригідроклорид

Аналогічно методиці Стадії С Прикладу 37, починаючи з продукту, одержаного на Стадії D.

Точка плавлення: 168°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S	Cl
%, теоретично	49,96	6,56	12,66	5,8	19,23
%, експериментально	50,07	6,14	12,55	5,67	19,47

Приклад 39: 1-(5-{4-[(4-Фторпіперидин-1-іл)сульфоніл]феніл}піридин-2-іл)-4-ізопропілпіперазин дигідроклорид

Стадія А: 4-Фтор-1-[(4-йодфеніл)сульфоніл]піперидин

Аналогічно методиці Стадії А Прикладу 1, але морфолін замінюють на 4-фторпіперидин.

Точка плавлення: 130-133°C

Стадія В: {4-[(4-Фторпіперидин-1-іл)сульфоніл]феніл}боронова кислота

Аналогічно методиці Стадії В Прикладу 1, починаючи з продукту, одержаного на Стадії А.

Стадія С: 1-(5-{4-[(4-Фторпіперидин-1-іл)сульфоніл]феніл}піридин-2-іл)-4-ізопропілпіперазин дигідроклорид

Аналогічно методиці Стадії С Прикладу 1, починаючи з продукту, одержаного на Стадії В.

Точка плавлення: 243-247°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S	Cl
%, теоретично	53,18	6,4	10,78	6,17	13,65
%, експериментально	52,91	6,4	10,6	5,79	13,46

Приклад 40: 4-{4-[6-(4-Ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]бензоіл}-морфолін дигідроклорид

Стадія А: 4-(4-Йодбензоіл)морфолін

Аналогічно методиці Стадії А Прикладу 16, але піперидин замінюють на морфолін.

Стадія В: [4-(Морфолін-4-ілкарбоніл)феніл]боронова кислота

Аналогічно методиці Стадії В Прикладу 1, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії А.

Точка плавлення: 116°C

Стадія С: 4-{4-[6-(4-Ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]бензоіл}морфолін дигідроклорид

Аналогічно методиці Стадії С Прикладу 1, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії В.

Точка плавлення: 224°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	C
%, теоретично	59,1	6,9	11,99	15,17
%, експериментально	58,68	6,91	11,6	15,05

Приклад 41: 1-Ізопропіл-4-(5-{4-[(4-метилпіперазин-1-іл)карбоніл]феніл}-піридин-2-іл)піперазин тригідроклорид

Стадія А: 1-(4-Йодбензоіл)-4-метилпіперазин Аналогічно методиці Стадії А Прикладу 16, але піперидин замінюють на 1-метилпіперазин.

Стадія В: 1-Метил-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензоіл]-піперазин

Аналогічно методиці Стадії В Прикладу 9, починаючи з продукту, одержаного на Стадії А.

Точка плавлення: 92°C

Стадія С: 1-Ізопропіл-4-(5-{4-[(4-метилпіперазин-1-іл)карбоніл]феніл}-піридин-2-іл)піперазин тригідроклорид

Аналогічно методиці Стадії С Прикладу 1, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії В.

Точка плавлення: 288°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	Cl
%, теоретично	55,76	7,02	13,55	20,57
%, експериментально	55,40	7,02	13,08	20,13

Приклад 42: 1-({4-[6-(4-Ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]феніл}-сульфоніл)-N-метилпіперидин-4-амінтригідроклорид

Аналогічно методиці Прикладу 35, але диметиламін гідроклорид замінюють на 2М метиламін в метанолі.

Точка плавлення: 284-288°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S	Cl
%, теоретично	50,84	6,75	12,35	5,66	18,76
%, експериментально	50,87	6,81	12,13	5,23	18,91

Приклад 43: (1S,4S)-5-({4-[6-(4-Ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]феніл}-сульфоніл)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан дигідроклорид

Стадія А: (1S,4S)-5-[(4-Йодфеніл)сульфоніл]-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан

Аналогічно методиці Стадії А Прикладу 1, але морфолін замінюють на (1S,4S)-2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан.

Точка плавлення: 146-148°C

Стадія В: {4-[(18,48)-2-Окса-5-азабіцикло[2.2.1]гепт-5-илсульфоніл]феніл}-боронова кислота

Аналогічно методиці Стадії В Прикладу 1, починаючи з продукту, одержаного на Стадії А.

Стадія С: 1-(5-{4-[(4-Фторпіперидин-1-іл)сульфоніл]феніл}піридин-2-іл)-4-ізопропілпіперазин дигідроклорид

Аналогічно методиці Стадії С Прикладу 1, починаючи зі сполуки, одержаної на Стадії В.

Точка плавлення: 238-242°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S	Cl
%, теоретично	53,59	6,26	10,87	6,22	13,75
%, експериментально	53,36	6,34	10,62	5,86	13,80

Приклад 44: 1-({4-[6-(4-Ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]феніл}-сульфоніл)піперидин-4-амін тригідроклорид

Аналогічно методиці Прикладу 35, але диметиламін гідроклорид замінюють на NaNH_3 .

Точка плавлення: 293-294°C

Елементний мікроаналіз:

	C	H	N	S	Cl
%, теоретично	49,96	6,56	12,66	5,80	19,23
%, експериментально	49,68	6,84	12,34	5,76	19,18

Фармакологічні дослідження сполук за даним винаходом

Приклад А: Церебральні рівні N^T -метилгістаміну у миші NMRI Метою цього дослідження, яке було проведене відповідно до способу Taylor et al. [Biochem. Pharm., 1992, 44, 1261-1267], є оцінити ex vivo активність сполук за даним винаходом як антагоністів центральних гістамінових рецепторів типу H_3 . Цю активність виявляють за допомогою вимірювання, після лікування інтраперітонеально тестованими сполуками, центральних рівнів N^T -метилгістаміну, що являє собою головний метаболіт гістаміну. Зростання у церебральних концентраціях N^T -метилгістаміну вказує на зростання в обороті гістаміну шляхом блокування центральних гістамінових рецепторів типу H_3 .

NMRI мишей (18-20г) обробляють інтраперітонеально або орально сполуками за даним винаходом або їх носієм (20мл/кг). Через одну годину після фармакологічного лікування, тварин умертвляють, і їх мозки виділяють, заморожують у рідкому азоті, зважують і гомогенізують в 0,1N $HClO_4$ при 4°C. Гомогенізовані продукти центрифугують (15000г, 17хв., 4°C). Супернатанти відновлюють і розділяють на аліквоти. Аліквоти заморожують у рідкому азоті і зберігають при -80°C до аналізу.

Визначення церебральних рівнів N^T -метилгістаміну проводять шляхом радіоімунологічного аналізу (RIA), використовуючи набір реактивів. Тканинні рівні N^T -метилгістаміну виражають в мкг/г свіжого мозку. Порівняння церебральних рівнів N^T -метилгістаміну між тваринами, обробленими носієм (контролі), і тваринами, обробленими сполуками за даним винаходом, проводять шляхом однофакторного дисперсійного аналізу з наступним, якщо необхідно, додатковим аналізом (тест Дунетта).

Результати показують, що при дозах від 1 до 10мг/кг РО сполуки за даним винаходом здатні до зростання ендogenous церебральних концентрацій N^T -метилгістаміну на 100%.

З метою прикладу, сполуки Прикладів 1, 5 і 9, введені при дозах 10мг/кг РО, і сполука Прикладу 21, введена при дозі 3мг/кг РО, дозволяють одержати зростання ендogenous церебральних концентрацій N^T -метилгістаміну на 105%, 197%, 121% і 168%, відповідно. Ці результати демонструють, що сполуки за даним винаходом є потужними антаго-

ністами центральних гістамінових рецепторів типу H_3 .

Приклад В: Електроенцефалографічні записи на щурах, які вільно рухаються

Дорослим самцям щурів Wistar постійно імплантують електроди, які розміщують над фронтальною і тім'яною корою. Кортикальну електроенцефалограму (ЕЕС) реєструють у щурів, яких вміщують в клітки в шумоізовованій кімнаті. Сполуки і носії дають у довільному порядку о 10:00 ранку в ті ж дні з проміжком мінімум у 3 дні між кожним, дозволяючи кожному щуру самому контролювати поїдання сполуки/носія. Абсолютна потужність повільнохвильової активності дельта-смуги (1-4Гц), що переважає протягом повільнохвильового сну і зникає під час неспання і швидкого сну, була усереднена протягом послідовних періодів у 30хв. Протягом 30хв. низькі і високі значення повільнохвильової дельта потужності являють собою свідчення пробудження і сну, відповідно.

Результати вказують, що сполуки за даним винаходом збільшують пробудження (зниження активності дельта-смуги) для доз, які варіюють від 0,3 до 3мг/кг ІР.

З метою Прикладу, сполука Прикладу 1, яку вводять при дозі 0,3мг/кг, суттєво зменшує повільнохвильову дельта потужність протягом 150 хвилин, свідчення кортикальної активації і пробудження. При дозі 3мг/кг до того ж спостерігається значна затримана латентність сну: перший повільнохвильовий епізод сну з'являється через 73±5 хвилин після введення сполуки Прикладу 1, тоді як в контрольній групі цей перший повільнохвильовий епізод сну з'являється при 45 ± 5 хвилинах.

Приклад С: Фармацевтична композиція

Формула приготування для 1000 таблеток, кожна з яких містить дозу 100мг

4-({4-[6-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)піридин-3-іл]феніл}сульфоніл)морфолін дигідрохлориду (Приклад 1)	100г
Гідроксипропілцелюлоза	2г
Пшеничний крохмаль	10г
Лактоза	100г
Стеарат магнію	3г
Тальк	3г