



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **75899** (13) **C2**  
(51) МПК (2006)  
**C07D 401/00**  
**C07D 221/04** (2006.01)  
**A61P 25/00**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

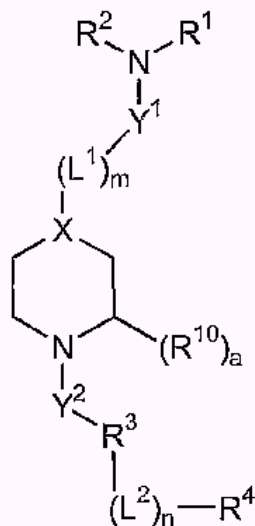
ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

**(54) ПОХІДНІ АМІДОАЛКІЛПІПЕРИДИНУ ТА АМІДОАЛКІЛПІПЕРАЗИНУ, КОРИСНІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РОЗЛАДІВ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ**

1

(21) 2003054763  
(22) 23.10.2001  
(24) 15.06.2006  
(86) PCT/US01/51096, 23.10.2001  
(31) 60/244,117  
(32) 27.10.2000  
(33) US  
(46) 15.06.2006, Бюл. № 6, 2006 р.  
(72) Кордік Шеріл П., US, Рейтц Аллен Б., US, Котс Стівен Дж., US, Луо Чі, US, Пан Кевін, US, Паркер Майкл Х., US  
(73) ОРТО-МАКНЕЙЛ ФАРМАСЬЮТИКЕЛ, ІНК., US  
(56) US 4 746 737  
EP 0 071 433  
EP 0 377 457  
US 5 525 623  
FR 2 744 449  
EP 0 496 378  
(57) 1. Сполука формули



де

a є від 0 до 1;

R<sup>10</sup> є вибраним із групи, яка складається з C<sub>1-4</sub>-алкілу та аралкілу;

2

X є вибраним із групи, яка складається з CH, C(метил) та N;

m є цілим числом, вибраним з 0 та 1;

L<sup>1</sup> є вибраним із групи, яка складається з C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілу;

Y<sup>1</sup> є C(O);

R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> є кожний незалежно вибраним з групи, яка складається з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілу, арилу, аралкілу, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкіл-C<sub>1-4</sub>-алкілу, гетероарилу та гетероциклоалкілу; де арил, аралкіл або гетероарил може бути при необхідності заміщеним одним або двома замісниками, незалежно вибраними з галогену, гідроксигрупи, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигрупи, трифторметилу, трифторметоксигрупи, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіламіногрупи, ді(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл)аміногрупи або гетероциклоалкілу;

як альтернативний варіант, R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> узяті разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, можуть утворювати п'яти – шестичленну моноциклічну кільцеву структуру, вибрану з групи, що складається з піролідинілу, піперидинілу, піперазинілу, морфолінілу та тіоморфолінілу;

Y<sup>2</sup> є C(O);

R<sup>3</sup> є вибраним з групи, яка складається з арилу та гетероарилу; де арил або гетероарил може бути при необхідності заміщеним одним або двома замісниками, незалежно вибраними з C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілу, трифторметилу або -(L<sup>2</sup>)<sub>n</sub>-R<sup>4</sup>;

n є цілим числом, вибраним з 0 або 1;

L<sup>2</sup> є вибраним із групи, яка складається з C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкінілу та (A)<sub>0-1</sub>-Q-(B)<sub>0-1</sub>;

де A та B є кожний незалежно вибраним із C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілу;

де Q є вибраним із групи, яка складається з NR<sup>5</sup>, O та S;

де R<sup>5</sup> є вибраним із групи, яка складається з гідрогену, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілу, C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, C(O)-арилу, C(O)-аралкілу, C(O)-гетероарилу, C(O)-гетероциклоалкілу та -CHR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; де арил, аралкіл, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл може бути при необхідності заміщеним одним або двома замісниками, незалежно вибраними з галогену, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигрупи, трифторметилу, трифторметоксигрупи, нітрогрупи, ціаног-

(13) **C2**

(11) **75899**

(19) **UA**

рупи, аміногрупи, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіламіногрупи або ді(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл)аміногрупи;

де R<sup>6</sup> та R<sup>7</sup> є кожний незалежно вибраним із групи, яка складається з гідрогену, C<sub>1-4</sub>-алкілу, арилу, аралкілу, C<sub>3-8</sub>-циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу, C(O)-C<sub>1-6</sub>-алкілу, C(O)арилу, C(O)-C<sub>3-8</sub>-циклоалкілу, C(O)-гетероарилу та C(O)-гетероциклоалкілу; де арил, аралкіл, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл може бути при необхідності заміщеним одним або двома замісниками, незалежно вибраними з галогену, гідроксигрупи, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигрупи, трифторметилу, трифторметоксигрупи, нітрогрупи, ціаногрупи, аміногрупи, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіламіногрупи або ді(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл)аміногрупи;

R<sup>4</sup> є вибраним з групи, яка складається з арилу, гетероарилу та гетероциклоалкілу; де арильна група може бути при необхідності заміщеною одним або двома замісниками, незалежно вибраними з галогену, гідроксигрупи, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигрупи, трифторметилу або аміногрупи; при умові, що, коли a є 0; X є CH; m є 1; L<sup>1</sup> є CH<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> є фенілом; n є 0; та R<sup>4</sup> є фенілом, де група фенілу може бути при необхідності заміщеною одним замісником, вибраним із галогену, гідроксигрупи, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигрупи, трифторметилу або аміногрупи; та де група R<sup>4</sup> є зв'язаною з групою R<sup>3</sup> у пара-положенні;

тоді R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> є кожний незалежно вибраним з групи, яка складається з гідрогену, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкілу, арилу, аралкілу, C<sub>3-8</sub>-циклоалкіл-C<sub>1-4</sub>-алкілу, гетероарилу та гетероциклоалкілу; де арил, аралкіл або гетероарил може бути при необхідності заміщеним одним або двома замісниками, незалежно вибраними з галогену, гідроксигрупи, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигрупи, трифторметилу, трифторметоксигрупи, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіламіногрупи, ді(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл)аміногрупи або гетероциклоалкілу;

як альтернативний варіант, R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> узяті разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, можуть утворювати п'яти – шестичленну моноциклічну кільцеву структуру, вибрану з групи, що складається з піролідінілу, піперидинілу, піперазинілу, морфолінілу та тіоморфолінілу;

при подальшій умові, що, коли a є 0; X є N; m є 1; L<sup>1</sup> є CH<sub>2</sub>; Y<sup>2</sup> є C(O); n є 1; L<sup>2</sup> є O; R<sup>4</sup> є фенілом, де феніл може бути при необхідності заміщеним одним або двома замісниками, незалежно вибраними з галогену, гідроксигрупи, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигрупи, трифторметилу або аміногрупи; а R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> є кожний незалежно вибраним із групи, яка складається з гідрогену та C<sub>1-4</sub>-алкілу;

тоді R<sup>3</sup> є вибраним з групи, яка складається з арилу та гетероарилу, іншого за тієнопіридиніл; де арил або гетероарил може бути при необхідності заміщеним одним або двома замісниками, незалежно вибраними з C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілу, трифторметилу або -(L<sup>2</sup>)<sub>n</sub>-R<sup>4</sup>;

при подальшій умові, що, коли R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> є кожний незалежно вибраним із групи, яка складається з гідрогену та C<sub>1-4</sub>-алкілу або R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup>, узяті разом з атомом нітрогену, з яким вони зв'язані, утворюють морфолініл або піролідініл; a є 0; X є N; m є 1; L<sup>1</sup> є CH<sub>2</sub>; Y<sup>2</sup> є C(O); n є 0; та R<sup>4</sup> є фенілом, де феніл може бути при необхідності заміщеним одним або

двома замісниками, незалежно вибраними з C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигрупи або трифторметилу; тоді R<sup>3</sup> є вибраним з групи, яка складається з арилу та гетероарилу; де арил або гетероарил може бути при необхідності заміщеним одним замісником, незалежно вибраним із C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілу або трифторметилу;

та її фармацевтично прийнятні солі.

2. Сполука за п.1, яка **відрізняється** тим, що X є вибраним із групи, яка складається з CH та N; m є 1;

R<sup>1</sup> є вибраним з групи, яка складається з гідрогену та C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілу;

R<sup>2</sup> є вибраним з групи, яка складається C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілу, арилу, аралкілу, C<sub>3-8</sub>-циклоалкіл-C<sub>1-4</sub>-алкілу та гетероарилу; де арил або аралкіл може бути при необхідності заміщеним одним або двома замісниками, незалежно вибраними з галогену, гідроксигрупи, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигрупи, трифторметилу, трифторметоксигрупи, ді(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл)аміногрупи або гетероциклоалкілу; як альтернативний варіант, R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> узяті разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, можуть утворювати п'яти – шестичленну моноциклічну кільцеву структуру, вибрану з групи, що складається з піролідінілу, піперидинілу або морфолінілу;

R<sup>3</sup> є вибраним з групи, яка складається з арилу та гетероарилу; де арил або гетероарил може бути при необхідності заміщеним замісником, вибраним із C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілу або трифторметилу;

L<sup>2</sup> є вибраним із групи, яка складається з C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілу, NH-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілу та C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл-N(C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілу; при умові, що, коли a є 0; X є CH; m є 1; L<sup>1</sup> є CH<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> є фенілом; n є 0; та R<sup>4</sup> є фенілом, де група фенілу може бути при необхідності заміщеною одним замісником, вибраним із галогену, гідроксигрупи, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигрупи, трифторметилу або аміногрупи, та де група R<sup>4</sup> є зв'язаною з групою R<sup>3</sup> у пара-положенні;

тоді R<sup>1</sup> є вибраним з групи, яка складається з гідрогену та C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкілу;

R<sup>2</sup> є вибраним з групи, яка складається з C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкілу, арилу, аралкілу, C<sub>3-8</sub>-циклоалкіл-C<sub>1-4</sub>-алкілу та гетероарилу; де арил або аралкіл може бути при необхідності заміщеним одним або двома замісниками, незалежно вибраними з галогену, гідроксигрупи, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксигрупи, трифторметилу, трифторметоксигрупи, ді(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл)аміногрупи або гетероциклоалкілу;

як альтернативний варіант, R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> узяті разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, можуть утворювати п'яти – шестичленну моноциклічну кільцеву структуру, вибрану з групи, що складається з піролідінілу, піперидинілу та морфолінілу; та її фармацевтично прийнятні солі.

3. Сполука за п. 2, яка **відрізняється** тим, що R<sup>10</sup> є вибраним із групи, яка складається з метилу та бензилу;

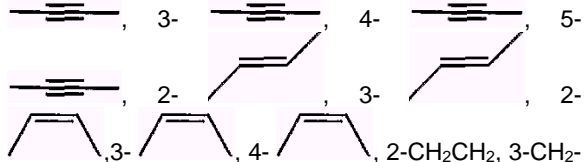
L<sup>1</sup> є вибраним із групи, яка складається з CH<sub>2</sub> та CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>;

R<sup>2</sup> є вибраним із групи, яка складається з -CH<sub>2</sub>-(3-трифторметилфеніл), -CH<sub>2</sub>-циклогексилу, -CH<sub>2</sub>-(3,5-диметоксифеніл), -CH<sub>2</sub>-(4-

трифторметилфеніл),  $-\text{CH}_2$ -(3,5-дифторметилфеніл), 3-трифторметоксифенілу,  $-\text{CH}_2$ -(4-диметиламінофеніл), фенілу, бензилу, 2-фторфенілу, 4-фторфенілу, 2,4-дифторфенілу, 2,6-дифторфенілу, 4-гідроксифенілу, 4-диметиламінофенілу, 2-піридилу, 3-піридилу, 4-піридилу, 4-піридилметилу, 4-морфолінілфенілу, 4-піперидинілфенілу, метилу, ізопропілу, 4-метоксифенілу, 4-трифторметилфенілу, 2-піримідинілу, 4-піримідинілу, 5-хінолінілу, 6-хінолінілу та 8-хінолінілу;

як альтернативний варіант,  $\text{R}^1$  та  $\text{R}^2$  узяті разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, можуть утворювати п'яти – шестичленну моноциклічну кільцеву структуру, вибрану з групи, що складається з піролідинілу, піперидинілу та морфолінілу;  $\text{R}^3$  є вибраним із групи, яка складається з фенілу, метилфенілу, трифторметилфенілу, 4-оксазолілу та 3-(2-трифторметилфурил);

$\text{L}^2$  є вибраним із групи, яка складається з 2-



$\text{CH}_2$ , 4- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ ,  $\text{NH}$ - $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2$ - $\text{N}(\text{CH}_3)$ - $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2$ - $\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{CH}_3)$ - $\text{CH}_2$  та  $\text{CH}_2$ - $\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{CH}_3)$ - $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ;

$\text{R}^4$  є вибраним із групи, яка складається з фенілу, 1-нафтилу, 2-піридилу, 3-піридилу, 4-піридилу, 3-гідроксифенілу, 2-метилфенілу, 3-амінофенілу, 4-метоксифенілу, 4-хлорфенілу, 2-тієнілу, 3-тієнілу, 3,5-ди(трифторметил)фенілу, 1-імідазолілу, 2-бензімідазолілу, 1-піролідинілу, 2-фурилу та 2-тетрагідрофурилу;

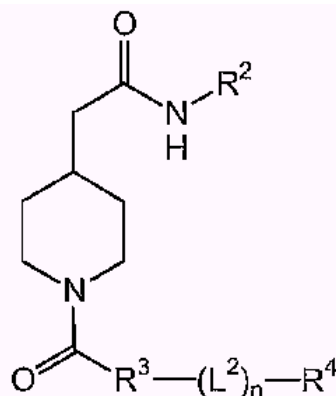
при умові, що, коли  $a \in 0$ ;  $\text{X} \in \text{CH}$ ;  $\text{L}^1 \in \text{CH}_2$ ;  $\text{R}^3$  є фенілом;  $n \in 0$ ; та  $\text{R}^4$  є фенілом, 4-хлорфенілом, 3-гідроксифенілом, 2-метилфенілом, 4-метоксифенілом або 3-амінофенілом; та де група  $\text{R}^4$  є зв'язаною з групою  $\text{R}^3$  у пара-положенні;

тоді  $\text{R}^1$  є вибраним з групи, яка складається з гідрогену та  $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ -алкілу;

$\text{R}^2$  є вибраним із групи, яка складається з  $-\text{CH}_2$ -(3-трифторметилфеніл),  $-\text{CH}_2$ -циклогексилу,  $-\text{CH}_2$ -(3,5-диметоксифеніл),  $-\text{CH}_2$ -(4-трифторметилфеніл),  $-\text{CH}_2$ -(3,5-дифторметилфеніл), 3-трифторметоксифенілу,  $-\text{CH}_2$ -(4-диметиламінофеніл), фенілу, бензилу, 2-фторфенілу, 4-фторфенілу, 2,4-дифторфенілу, 2,6-дифторфенілу, 4-гідроксифенілу, 4-диметиламінофенілу, 2-піридилу, 3-піридилу, 4-піридилу, 4-піридилметилу, 4-морфолінілфенілу, 4-піперидинілфенілу, ізопропілу, 4-метоксифенілу, 4-трифторметилфенілу, 2-піримідинілу, 4-піримідинілу, 5-хінолінілу, 6-хінолінілу та 8-хінолінілу;

як альтернативний варіант,  $\text{R}^1$  та  $\text{R}^2$  узяті разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, можуть утворювати п'яти – шестичленну моноциклічну кільцеву структуру, вибрану з групи, що складається з піролідинілу, піперидинілу та морфолінілу; та її фармацевтично прийнятні солі.

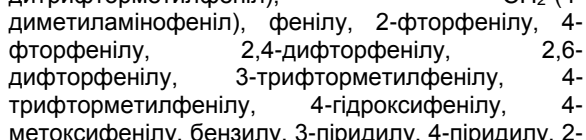
4. Сполука за п. 3 формули



де

$\text{R}^2$  є вибраним із групи, яка складається з  $-\text{CH}_2$ -(3-трифторметилфеніл),  $-\text{CH}_2$ -циклогексилу,  $-\text{CH}_2$ -(3,5-диметоксифеніл),  $-\text{CH}_2$ -(4-трифторметилфеніл),  $-\text{CH}_2$ -(3,5-дифторметилфеніл), фенілу, 2-фторфенілу, 4-фторфенілу, 2,4-дифторфенілу, 2,6-дифторфенілу, 3-трифторметилфенілу, 4-трифторметилфенілу, 4-гідроксифенілу, 4-метоксифенілу, бензилу, 3-піридилу, 4-піридилу, 2-піримідинілу, 4-піримідинілу, 5-хінолінілу, 6-хінолінілу, 8-хінолінілу, 4-(диметиламіно)фенілу, 4-морфолінілфенілу, 4-піридилметилу та 4-піперидилфенілу;

$\text{L}^2$  є вибраним із групи, яка складається з 2-

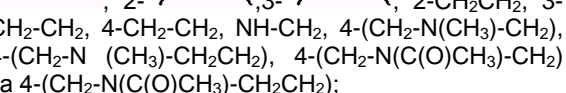


$\text{CH}_2$ , 4- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ ,  $\text{NH}$ - $\text{CH}_2$ , 4-( $\text{CH}_2$ - $\text{N}(\text{CH}_3)$ - $\text{CH}_2$ ), 4-( $\text{CH}_2$ - $\text{N}(\text{CH}_3)$ - $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 4-( $\text{CH}_2$ - $\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{CH}_3)$ - $\text{CH}_2$ ) та 4-( $\text{CH}_2$ - $\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{CH}_3)$ - $\text{CH}_2\text{CH}_2$ );

$\text{R}^4$  є вибраним із групи, яка складається з фенілу, 3-фенілу, 5-фенілу, 4-хлорфенілу, 3-гідроксифенілу, 3-(2-метилфеніл), 3-(3-амінофеніл), 2-піридилу, 3-піридилу, 3-(3-піридил), 4-піридилу, 3-(3-тієніл), 3,5-ди(трифторметил)фенілу, 1-піролідинілу, 2-фурилу, 1-нафтилу, 2-тієнілу, 1-імідазолілу, 2-бензімідазолілу та 2-тетрагідрофурилу;

та її фармацевтично прийнятні солі.

5. Сполука за п. 3 формули



де

$R^1$  є вибраним з групи, яка складається з гідрогену та метилу;

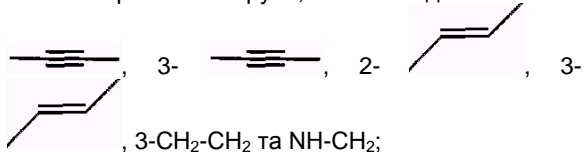
$R^2$  є вибраним із групи, яка складається з ізопропілу, фенілу, 2-фторфенілу, 4-фторфенілу, 2,4-дифторфенілу, 2,6-дифторфенілу, 3-піридилу, 4-піролідинілу, 4-(диметиламіно)фенілу та 4-морфолінілфенілу;

як альтернативний варіант,  $R^1$  та  $R^2$  узяті разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, можуть утворювати п'яти – шестичленну моноциклічну кільцеву структуру, вибрану з групи, що складається з 1-піролідинілу, 1-піперидинілу та 1-морфолінілу;

$R^3$  є вибраним із групи, яка складається з фенілу та 3-(2-трифторметилфурил);

$n$  є цілим числом від 0 до 1;

$L^2$  є вибраним із групи, яка складається з 2-



$R^4$  є вибраним із групи, яка складається з фенілу, 4-метоксифенілу, 4-хлорфенілу, 2-піридилу, 3-піридилу, 4-піридилу та 3,5-ди(трифторметил)фенілу;

та її фармацевтично прийнятні солі.

6. Сполука за п. 3, вибрана з групи, яка складається з:

N-феніл-1-[3-(2-піридинілетиніл)бензоїл]-4-піперидинацетаміду;

N-(2,4-дифторфеніл)-1-[3-(2-піридинілетиніл)бензоїл]-4-піперидинацетаміду;

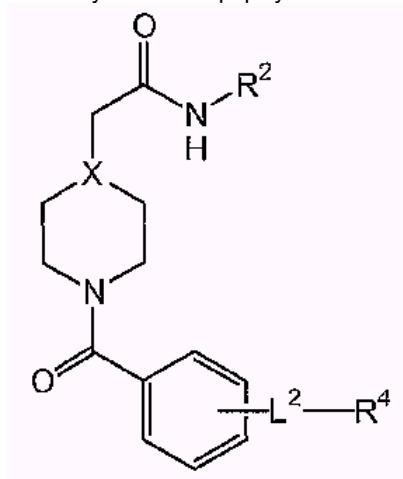
N-феніл-4-[2-[(E)-2-(2-піридиніл)етиніл]бензоїл]-1-піперидинацетаміду;

N-феніл-4-[3-(2-піридиніл)етиніл]бензоїл]-1-піперидинацетаміду;

N-(4-гідроксифеніл)-1-[3-(2-піридинілетиніл)бензоїл]-4-піперидинацетаміду;

та її фармацевтично прийнятні солі.

7. Сполука за п. 3 формули

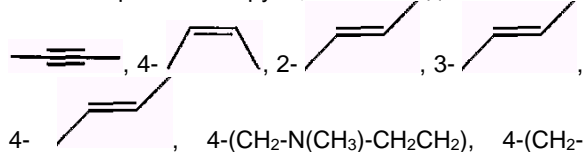


де

$X$  є вибраним із групи, яка складається з СН та N;

$R^2$  є вибраним із групи, яка складається з фенілу, 4-гідроксифенілу, 2-фторфенілу, 4-фторфенілу та 2,4-дифторфенілу;

$L^2$  є вибраним із групи, яка складається з 3-



$R^4$  є вибраним із групи, яка складається з 2-піридилу, 4-піридилу, 4-піролідинілу, 2-фурилу, 1-нафтилу та 3,5-ди(трифторметил)фенілу;

та її фармацевтично прийнятні солі.

8. Сполука за п. 7, яка **відрізняється** тим, що  $X$  є

СН,  $R^2$  є фенілом,  $L^2$  є 3- ,  $R^4$  є 2-піридилом, та її фармацевтично прийнятні солі.

9. Фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятний носій та сполуку за п. 1.

10. Спосіб отримання фармацевтичної композиції, при якому змішують сполуку за п. 1 та фармацевтично прийнятний носій.

11. Спосіб лікування захворювання нервової системи у пацієнта, що потребує його, при якому вводять пацієнту терапевтично ефективну кількість сполуки за п. 1.

12. Спосіб за п. 11, який **відрізняється** тим, що захворювання нервової системи є вибраним із групи, що складається з депресії, слабоумства, шизофренії, біполярного розладу, занепокоєння, блювання, мігрені, сверблячки, гострого болю, невропатичного болю та порушень руху.

13. Спосіб лікування захворювання нервової системи у пацієнта, що потребує його, при якому вводять пацієнту терапевтично ефективну кількість фармацевтичної композиції за п. 9.

14. Спосіб лікування захворювання нервової системи, вибраного з групи, яка складається з депресії та занепокоєння, у пацієнта, що потребує його, при якому вводять пацієнту терапевтично ефективну кількість сполуки за п. 1.

15. Спосіб лікування захворювання нервової системи, вибраного з групи, яка складається з депресії та занепокоєння, у пацієнта, що потребує його, при якому вводять пацієнту терапевтично ефективну кількість фармацевтичної композиції за п. 9.

16. Спосіб лікування захворювання нервової системи, вибраного з групи, яка складається з депресії та занепокоєння, у пацієнта, що потребує його, при якому вводять пацієнту терапевтично ефективну кількість сполуки за п. 8.

Даний винахід стосується нових похідних амідокіл-піперидину та амідокіл-піперазину, фармацевтичних композицій, які їх вміщують, та їх застосування для лікування захворювань нервової системи, таких як депресія, слабоще, занепокоєння, біполярний розлад, шизофренія, блювота, мігрень, сверблячка, гострий біль, невропатичний біль та порушення руху.

Сучасні фармакологічні терапії для лікування порушення спокою включають бензодіазепіни, модулятори рецептора серотоніну, СІПС (селективні інгібітори поглинання серотоніну) та інші. Жоден із цих класів лікарських засобів, за різними причинами, не може розглядатися як ідеальний. Бензодіазепіни є ліками, які найчастіше призначаються проти занепокоєння; вони демонструють відмінну ефективність та швидкий початок дії, але можуть викликати когнітивне погіршення, впливають на добову активність, та мають значний потенціал до звикання та неправильного застосування. Модулятори рецептора серотоніну, такі як азаперони, є, по суті, прийнятними, але не такими ефективними, як бензодіазепіни. Селективні інгібітори поглинання серотоніну є ефективними для послаблення симптомів депресії та занепокоєння та є, по суті, прийнятними, але мають більш затриманий початок дії, ніж бензодіазепіни.

Ідеальним засобом для лікування порушень спокою міг би бути той, що здатен впливати на патофізіологічні процеси, які лежать в основі порушень спокою. Він повинен швидко діяти та ефективно послаблювати симптоми занепокоєння, а також розладу паничного типу. Ідеальний засіб повинен також ефективно лікувати специфічні порушення спокою, такі як порушення, пов'язане з пост-травматичним стресом або генералізоване порушення спокою. Він повинен мати добрі сукупні показники побічних ефектів та мати низький потенціал до звикання, неправильного застосування та взаємодії ліків.

Сучасні прийнятні опції фармакологічного лікування депресії, які включають модулятори серотоніну, селективні інгібітори поглинання серотоніну, трициклічні антидепресанти та інгібітори тірамінази, також не є ідеально обґрунтованими. Селективні інгібітори поглинання серотоніну, трициклічні антидепресанти та інгібітори моноаміноксидази призначаються найчастіше; вони пропонують хорошу ефективність, але мають повільний початок дії та значні побічні ефекти. Модулятори рецептора серотоніну, такі як азаперони, є по суті припустимими, але вони показують на виході тільки обмежений ефект антидепресантів у клінічних умовах. Хоча селективні інгібітори поглинання серотоніну взагалі є по суті припустимими та є ефективними для послаблення симптомів депресії та занепокоєння, селективні інгібітори поглинання серотоніну часто асоціюються зі значними побічними ефектами, такими як статеві дисфункції та збільшення ваги тіла, що часто у результаті приводять до невідповідності та до самозупинення. Базуючись на попередніх клінічних дослідженнях, очікується, що антагоністи рецептора нейрокініну-1 мають відносно швидкий початок фармакологічної дії, а також низький потенціал до побічних

ефектів. Ідеальний засіб - антидепресант повинен бути таким, що лікує основну патофізіологію афективних захворювань. Він повинен давати швидкий початок дії та ефективно полегшення симптомів депресії. Він повинен мати добрі сукупні показники побічних ефектів та мати низький потенціал до звикання, неправильного застосування та взаємодії ліків. Потрібно, щоб при його застосуванні були відсутні седативний ефект, антихолінергічні ефекти, схильність до серцево-судинних захворювань, просудомна активність, і він не повинен стимулювати збільшення ваги тіла або статеву дисфункцію.

Ефективність хімічних сполук для лікування порушень спокою та/або депресії може визначатися за допомогою тестування у природних умовах. Більш особливо, ефективність хімічних сполук для лікування порушень спокою та/або депресії може визначатися за допомогою вимірювання поведінкового ефекту (тремтіння голови) викликаного 1-[2,5-диметокси-4-йодофеніл]-2-амінопропаном (DOI), ліками з дуже високим афінітетом як агоніст рецепторів 5-HT<sub>2A/2C</sub> [Willins, D. L. та Meltzer, H. Y. J. Pharmacol. Exp. Ther. (1997), 282 стор.699-706], у мишей, яких обробляли хімічною сполукою, у порівнянні з мишами, яких обробляли індивідуальною речовиною. Це тестування у природних умовах особливо корисно тому, що чуттєве до ліків, які регулюють провідні шляхи серотоніну або безпосередньо, або опосередковано. Дослідження [Sibille, E., та інші в Mol. Pharmacol. (1997), 52 стор.1056-1063] розкрили, що антидепресанти діють за допомогою знижувальної регуляції рецепторів 5-HT<sub>2A</sub> та 5-HT<sub>2C</sub> та, що інгібування антисенсифікації у мишей пов'язано з ефектами антидепресантів. Таким чином, очікується, що сполуки, які інгібують тремтіння голови, мають терапевтичну корисність при лікуванні психіатричних захворювань, включаючи депресію, занепокоєння та шизофренію.

Альтернативним варіантом, який широко застосовується у природних умовах для визначення ефективності хімічної сполуки для лікування порушень спокою та/або депресії, є піднесений хрестоподібний лабіринт (ПХЛ). Повністю кількісний комп'ютеризований піднесений хрестоподібний лабіринт має адекватність як модель занепокоєння з теоретичною основою та фармакологічними відкликами відомих транквілізаторів. Піднесений хрестоподібний лабіринт також має високу екологічну застосовність, тому що він вимірює безпосередні стереотипи поведінки у відповідь на взаємодію з навколишнім середовищем. Процедура для проведення дослідження з використанням піднесеного хрестоподібного лабіринту базується на природній відразі гризунів досліджувати відкриті та високі місця, а також їх уроджені тенденції до тігмотаксису. Коли пацюків вміщували у піднесений хрестоподібний лабіринт, вони мали нормальну тенденцію залишитися у закритих відгалуженнях лабіринту та уникали можливості потрапити до відкритих відгалужень. Тварини, яких обробляли типовими або атипичними транквілізаторами, показували підвищення затраченого часу (% Часу) у відсотковому відношенні та відсоток входжень (%

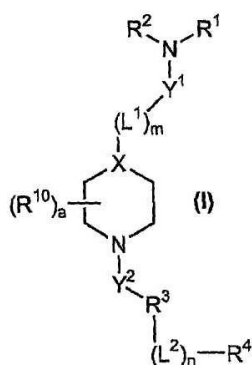
Входжень) до відкритих відгалужень. Таким чином, очікується, що сполуки, які індують підвищення % Часу та % Входжень у порівнянні з індіферентною речовиною, мають терапевтичну корисність при лікуванні психіатричних захворювань, включаючи депресію та занепокоєння.

Shue та інші у Патенті США US №5,892,039 розкривають похідні піперазину, корисні як антагоністи нейрокініну для лікування хронічних хвороб дихальних шляхів, таких як астма. Таке та інші у міжнародній РСТ заявці W00/35915 розкривають похідні піперазину, корисні для лікування та запобігання хвороб, опосередкованих тахікініном.

Himmelsbach та інші у Європейському Патенті EP496378, Патенті США US №5,597,825, Патенті США US № 5,736,559 та Патенті США №5,922,763, розкривають біфенільні похідні, які мають інгібуючі ефекти на агрегацію клітин. Francowski та інші у Патенті США US №4,753,936 розкривають ряд піперазинів 1,4-дигідропіридин-3-карбонової кислоти, як активних сполук кровообігу. Mase та інші у Європейському Патенті EP350154 розкривають ряд похідних піридилтіазолідин карбоксаміду, які мають дію, спрямовану проти фактора активації тромбоцитів, корисну при лікуванні астми, запалення, тромбозу, шоку та інших захворювань. Takasugi та інші у Європейському Патенті EP377457 розкривають сполуки тіазолу, які мають протитромбоцитну, судинорозширювальну, протиприступну, протизапалювальну інгібуючу активність та інгібуючу активність 5-ліпоксигенази.

Даний винахід спрямовано на створення нових похідних амідокіліп-піперидину та амідокіліп-піперазину, фармацевтичних композицій, які їх вміщують, та їх застосування для лікування захворювань нервової системи, таких як депресія, слабкість, занепокоєння, біполярний розлад, шизофренія, блювота, мігрень, сверблячий, гострий біль, невропатичний біль та порушення руху.

Більш особливо, даний винахід спрямовано на створення сполук Формули (I)



де

a є цілим числом, вибраним із діапазону від 0 до 2;

$R^{10}$  є вибраним із групи, яка складається з  $C_{1-6}$  алкілу, арилу,  $C_{3-8}$ -циклоалкілу, аралкілу, гетероарилу, гетероарил- $C_{1-6}$ -алкілу, гетероциклоалкілу та гетероциклоалкіл- $C_{1-6}$ -алкілу; де група арилу, циклоалкілу, аралкілу, гетероарилу або гетероциклоалкілу може бути при необхідності заміщеною замісниками, у кількості від одного до чотирьох,

незалежно вибраними з галогену, гідрокси групи,  $C_{1-6}$ -алкілу, галогенованого  $C_{1-6}$ -алкілу,  $C_{1-6}$ -алкокси групи, галогенованої  $C_{1-6}$ -алкокси групи, нітро групи, ціано групи, аміно групи,  $C_{1-4}$ -алкіламіно групи, ди( $C_{1-4}$ -алкіл)аміно групи,  $C_{1-6}$ -алкілсульфонілу,  $C_{1-6}$ -алкокси-сульфонілу або галогенованого  $C_{1-6}$ -алкілсульфонілу;

X є вибраним із групи, яка складається з СН, С ( $C_{1-6}$ -алкіл) та N;

m є цілим числом, вибраним з 0 та 1;

$L^1$  є вибраним із групи, яка складається з  $C_{1-6}$ -алкілу;

$Y^1$  є вибраним із групи, яка складається з С (O) та С (S);

$R^1$  та  $R^2$  є кожний незалежно вибраним із групи, яка складається з гідрогену,  $C_{1-6}$ -алкілу, арилу, аралкілу,  $C_{3-8}$ -циклоалкілу,  $C_{3-8}$ -циклоалкіл- $C_{1-6}$ -алкілу, гетероарилу, гетероарил- $C_{1-6}$ -алкілу, гетероциклоалкілу та гетероциклоалкіл- $C_{1-6}$ -алкілу; де арил, аралкіл, циклоалкіл, гетероарил або гетеро-циклоалкіл може бути при необхідності заміщеним одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних із галогену, гідрокси групи,  $C_{1-6}$ -алкілу,  $C_{1-6}$ -алкокси групи, галогенованого  $C_{1-6}$ -алкілу, галогенованої  $C_{1-6}$ -алкокси групи, нітро групи, ціано групи, аміно групи,  $C_{1-4}$ -алкіламіно групи, ди( $C_{1-4}$ -алкіл)аміно групи, гетероарилу або гетероциклоалкілу;

як альтернативний варіант,  $R^1$  та  $R^2$  узяті разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, можуть утворювати п'яти - шестичленну моноциклічну кільцеву структуру, вибрану з групи, що складається з піролідинілу, піперидинілу, піперазинілу, морфолінілу та тіоморфолінілу;

$Y^2$  є вибраним із групи, яка складається з  $CH_2$ , С (O), С (S) та  $SO_2$ ;

$R^3$  є вибраним із групи, яка складається з арилу, аралкілу,  $C_{3-8}$ -циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу,  $C_{3-8}$ -циклоалкіл- $C_{1-6}$ -алкілу та гетероциклоалкіл- $C_{1-6}$ -алкілу; де арил, аралкіл, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл може бути при необхідності заміщеним одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних із галогену, гідрокси групи,  $C_{1-6}$ -алкілу,  $C_{1-6}$ -алкокси групи, галогенованого  $C_{1-6}$ -алкілу, галогенованої  $C_{1-6}$ -алкокси групи, нітро групи, ціано групи, аміно групи,  $C_{1-4}$ -алкіламіно групи, ди ( $C_{1-4}$ -алкіл) аміно групи або  $-(L^2)_n-R^4$ ;

n є цілим числом, вибраним з 0 та 1;

$L^2$  є вибраним із групи, яка складається з  $C_{1-8}$ -алкілу,  $C_{2-8}$ -алкенілу,  $C_{2-8}$ -алкінілу, С(O), С(S),  $SO_2$  та  $(A)_{0-1}-Q-(B)_{0-1}$ ;

де A та B є кожний незалежно вибраним із  $C_{1-6}$ -алкілу,  $C_{2-6}$ -алкенілу та  $C_{2-6}$ -алкінілу;

де Q є вибраним із групи, яка складається з  $NR^5$ , O та S;

де  $R^5$  є вибраним із групи, яка складається з гідрогену,  $C_{1-6}$ -алкілу, арилу, аралкілу,  $C_{3-8}$ -циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу, С(O)- $C_{1-6}$ -алкілу, С(O)-арилу, С(O)-аралкілу, С(O)-гетероарилу, С(O)-гетероциклоалкілу,  $SO_2$ - $C_{1-6}$ -алкілу,  $SO_2$ -арилу,  $SO_2$ -аралкілу,  $SO_2$ -гетероарилу,  $SO_2$ -гетероциклоалкілу та  $-CHR^6R^7$ ;

де арил, аралкіл, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл може бути при необхідності заміщеним одним або більшою кількістю замісників,

незалежно вибраних із галогену, гідрокси групи, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси групи, галогенованого C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, галогенованої C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси групи, нітро групи, ціано групи, аміно групи, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіламіно групи або ди(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл)аміно групи;

де R<sup>6</sup> та R<sup>7</sup> є кожний незалежно вибраним із групи, яка складається з гідрогену, C<sub>1-6</sub>-алкілу, арилу, аралкілу, C<sub>3-8</sub>-циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу, C(O)-C<sub>1-6</sub>-алкілу, C(O)арилу, C(O)-C<sub>3-8</sub>-циклоалкілу, C(O)-гетероарилу та C(O)-гетероциклоалкілу; де арил, аралкіл, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл може бути при необхідності заміщеним одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних з галогену, гідрокси групи, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси групи, галогенованого C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, галогенованої C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси групи, нітро групи, ціано групи, аміно групи, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіламіно групи або ди(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл)аміно групи;

R<sup>4</sup> є вибраним із групи, яка складається з арилу, аралкілу, C<sub>3-8</sub>-циклоалкілу, гетероарилу та гетероциклоалкілу; де арил, аралкіл, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл може бути при необхідності заміщеним одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних з галогену, гідрокси групи, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси групи, галогенованого C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, галогенованої C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси групи, нітро групи, ціано групи, аміно групи, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіламіно групи або ди(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл)аміно групи;

при умові, що, коли a є O; X є CH; m є 1; L<sup>1</sup> є CH<sub>2</sub>; R<sup>3</sup> є фенілом; n є 0; та R<sup>4</sup> є фенілом, де група фенілу може бути при необхідності заміщеною одним замісником, вибраним із галогену, гідрокси групи, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси групи, галогенованого C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, галогенованої C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси групи, нітро групи, ціано групи, аміно групи, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіламіно групи або ди(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл)аміно групи; та де група R<sup>4</sup> є зв'язаною з групою R<sup>3</sup> у парapoложенні (тобто, коли R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> разом утворюють біфеніл або монозаміщений біфеніл);

тоді R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> є кожний незалежно вибраним із групи, яка складається з гідрогену, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу (не C<sub>1</sub>-алкілу), арилу, аралкілу, C<sub>3-8</sub>-циклоалкілу, C<sub>3-8</sub>-циклоалкіл-C<sub>1-6</sub>-алкілу, гетероарилу, гетероарил-C<sub>1-6</sub>-алкілу, гетероцикло-алкілу та гетероциклоалкіл-C<sub>1-6</sub>-алкілу; де арил, аралкіл, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл може бути при необхідності заміщеним одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних з галогену, гідрокси групи, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси групи, галогенованого C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, галогенованої C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси групи, нітро групи, ціано групи, аміно групи, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіламіно групи, ди(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл)аміно групи, гетероарилу або гетероциклоалкілу;

як альтернативний варіант, R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> узяті разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, можуть утворювати п'яти - шестичленну моноциклічну кільцеву структуру, вибрану з групи, що складається з піролідінілу, піперидинілу, піперазинілу, морфолінілу та тіоморфолінілу;

при подальшій умові, що, коли a є O; X є N; m є 1; L<sup>1</sup> є CH<sub>2</sub>; Y<sup>2</sup> є C (O) або C (S); n є 1; L<sup>2</sup> є O; R<sup>4</sup> є фенілом, де феніл може бути при необхідності заміщеним одним або більшою кількістю замісників, вибраних з галогену, гідрокси групи, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-

алкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси групи, галогенованого C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, галогенованої C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси групи, нітро групи, ціано групи, аміно групи, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіламіно групи або ди(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл)аміно групи; та R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> є кожний незалежно вибраним із групи, яка складається з гідрогену та C<sub>1-6</sub>-алкілу;

тоді R<sup>3</sup> є вибраним із групи, яка складається з арилу, аралкілу, C<sub>3-8</sub>-циклоалкілу, гетероарилу, іншого ніж тієнопіридиніл, гетероциклоалкілу, C<sub>3-8</sub>-циклоалкіл-C<sub>1-6</sub>-алкілу та гетероциклоалкіл-C<sub>1-6</sub>-алкілу; де арил, аралкіл, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл може бути при необхідності заміщеним одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних з галогену, гідрокси групи, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси групи, галогенованого C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, галогенованої C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси групи, нітро групи, ціано групи, аміно групи, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіламіно групи, ди(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл)аміно групи або -(L<sup>2</sup>)<sub>n</sub>-R<sup>4</sup>;

при подальшій умові, що, коли a є O; X є N; m є 1; L<sup>1</sup> є CH<sub>2</sub>; Y<sup>2</sup> є C (O) або C (S); n є 0; R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> узяті разом з атомом нітрогену, із яким вони зв'язані, утворюють піролідініл; а R<sup>4</sup> є піридиллом;

тоді R<sup>3</sup> є вибраним із групи, яка складається з арилу, аралкілу, C<sub>3-8</sub>-циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу, іншого ніж тіазолідиніл; C<sub>3-8</sub>-циклоалкіл-C<sub>1-6</sub>-алкілу та гетероциклоалкіл-C<sub>1-6</sub>-алкілу; де арил, аралкіл, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл може бути при необхідності заміщеним одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраних з галогену, гідрокси групи, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси групи, галогенованого C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, галогенованої C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси групи, нітро групи, ціано групи, аміно групи, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіламіно групи, ди(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл)аміно групи або -(L<sup>2</sup>)<sub>n</sub>-R<sup>4</sup>;

при подальшій умові, що, коли R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> є кожний незалежно вибраним із групи, яка складається з гідрогену та C<sub>1-6</sub>-алкілу, або R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> узяті разом з атомом нітрогену, із яким вони зв'язані, утворюють морфолініл або піролідініл; a є O; X є N; m є 1; L<sup>1</sup> є CH<sub>2</sub>; Y<sup>2</sup> є C (O) або C (S); n є 0; та R<sup>4</sup> є фенілом, де феніл може бути при необхідності заміщеним одним або більшою кількістю замісників, вибраних з C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси групи, галогенованого C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, галогенованої C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси групи або нітро групи;

тоді R<sup>3</sup> є вибраним із групи, яка складається з арилу, аралкілу, (ні C<sub>3-8</sub>-циклоалкілу), гетероарилу, гетероциклоалкілу, C<sub>3-8</sub>-циклоалкіл-C<sub>1-6</sub>-алкілу та гетероциклоалкіл-C<sub>1-6</sub>-алкілу; де арил, аралкіл, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл може бути при необхідності заміщеним одним замісником (ні одним або більшою кількістю), вибраним із галогену, гідрокси групи, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси групи, галогенованого C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, галогенованої C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси групи, нітро групи, ціано групи, аміно групи, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіламіно групи або ди(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл)аміно групи;

та їх фармацевтично прийнятних солей.

Ілюстрацією даного винаходу є фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятний носій та будь-яку з описаних вище сполук. Ілюстрацією даного винаходу є фармацевтична композиція, отримана за допомогою змішування будь-якої з описаних вище сполук та фармацевти-



чно прийнятного носія. Ілюстрацією даного винаходу є спосіб отримання фармацевтичної композиції, який містить змішування будь-якої з описаних вище сполук та фармацевтично прийнятного носія.

Ілюстрацією даного винаходу є способи лікування захворювань нервової системи у пацієнтів, які потребують такого лікування, що містять введення пацієнту терапевтично ефективної кількості будь-якої з описаних вище сполук або фармацевтичних композицій.

Подальшою ілюстрацією даного винаходу є способи лікування станів, вибраних із групи, що містить депресію, шизофренію, біполярні розлади, занепокоєння, блювоту, гострий біль, невропатичний біль, сверблячку, мігрень та порушення руху, у пацієнтів, які потребують такого лікування, що містять введення пацієнту терапевтично ефективної кількості будь-якої з описаних вище сполук або фармацевтичних композицій.

Прикладом даного винаходу є спосіб лікування захворювання нервової системи, вибране з групи, що містить депресію та занепокоєння.

Іншим прикладом даного винаходу є використання будь-якої з описаних у цьому опису сполук для виготовлення ліків для лікування: (a) депресії, (b) занепокоєння, (c) біполярного розладу, (d) шизофренії, (e) блювоти, (f) гострого болю, (g) невропатичного болю, (h) сверблячки, (i) мігрені, (j) слабощумства або (k) порушень руху, у пацієнтів, які потребують такого лікування.

Даний винахід спрямований на створення нових похідних амідолалкіл-піперидину та амідолалкіл-піперазину, корисних для лікування захворювань нервової системи, включаючи психіатричні захворювання, такі як глибокі депресивні захворювання з занепокоєнням або без нього, захворювання, пов'язані зі втратою спокою, включаючи узагальнене занепокоєння, передчасне занепокоєння у фобічному розладі (ситуативне), занепокоєння, а також лікування компоненту занепокоєння розладу панічного типу та нав'язливого неврозу, розлад, пов'язаний зі стресом, шизофренічні захворювання та психози, зловживання алкоголем або наркотиками та абстиненція, біполярний розлад, статева дисфункція, розлади, пов'язані з прийомом їжі; неврологічні захворювання, такі як нудота та блювота; запобігання та контроль, сильні та відстрочені компоненти блювоти, викликані хіміотерапією та радіотерапією, нудота та блювота, викликані ліками, післяопераційні нудота та блювота, циклічний синдром блювоти, психогенічна блювота, морська хвороба, апное у ві сні, порушення руху, такі як синдром Туретте, когнітивні розлади, як нейропротективний засіб, церебрально-васкулярне захворювання, нейро-дегенеративні хвороби (наприклад, хвороба Паркінсона, аміотрофічний бічний склероз), біль, гострий біль, наприклад, післяопераційний, зубний біль, скелетно-м'язовий, ревматологічний біль, невропатичний біль, хвороблива периферійна невропатія, післягерпетична невралгія, хронічний онкологічний біль та біль, пов'язаний із ВІЛ, нейрогенічний, запалювальний біль, мігрень; шлунково-кишкові захворювання, такі як гастроінтестинальні порушення перистальтики та рухомості, запалювальні

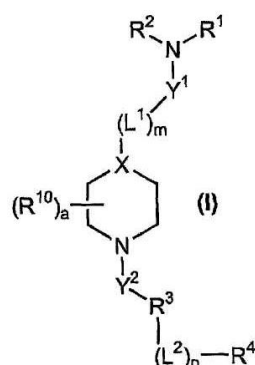
захворювання кишечника, включаючи як неспецифічний виразковий коліт, так й хворобу Крона, гостра діарея (викликана інфекціями, ліками), хронічна діарея (запалювальні захворювання, наприклад, неспецифічний виразковий коліт, пов'язані з ВІЛ, гастроентерит, радіаційний ентероколіт; хвороблива моторика кишечника, наприклад, неврологічна; наркотична, ідіопатична), синдром підвищеної подразливості кишечника, енкопрез, гострий панкреатит; урологічні захворювання, такі як енурез, внутрішньотканевий цистит; дерматологічні захворювання, такі як запалювальні/імунологічні хвороби шкіри (наприклад, герпетичний дерматит, пемфігус), алергічний дерматит, сверблячка, кропивна лихоманка та псоріаз.

Більш особливо, даний винахід спрямований на створення нових похідних амідолалкіл-піперидину та амідолалкіл-піперазину, корисних для лікування депресії, слабощумства, шизофренії, біполярного розладу, занепокоєння, блювоти, гострого або невропатичного болю, сверблячки, мігрені та порушень руху.

Переважаю, даний винахід спрямований на створення нових похідних амідолалкіл-піперидину та амідолалкіл-піперазину, корисних для лікування депресії та занепокоєння.

Спочатку вважали, що сполуки даного винаходу діють за допомогою модуляції рецептора нейрокініну, більш особливо, рецептора нейрокініну-1. Подальші дослідження показали, що хоча сполуки даного винаходу мають деяку активність як модулятори рецептора нейрокініну-1, активність сполук може також поширюватися на модуляцію інших рецепторів та/або біологічних шляхів метаболізму, включаючи модуляцію нейрокініну-2, нейрокініну-3 та нервових шляхів серотоніну. У цей час точний механізм (механізми) дії сполук даного винаходу ще не визначені.

Сполуками даного винаходу є сполуки формули (I):



де,  $a$ ,  $R^{10}$ ,  $X$ ,  $m$ ,  $L^1$ ,  $Y^1$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $Y^2$ ,  $R^3$ ,  $n$ ,  $L^2$ ,  $R^4$  є такими, як визначено вище.

Переважаю,  $X$  є вибраним із групи, яка складається з  $CH$ ,  $C$  (метил) та  $N$ . Більш переважно,  $X$  є вибраним із групи, яка складається з  $CH$  та  $N$ .

Переважаю,  $L^1$  є вибраним із групи, яка складається з  $C_{1-4}$ -алкілу, більш переважно  $L^1$  є  $CH_2$  та  $CH_2CH_2$ , найбільш переважно  $L^1$  є  $CH_2$ .

Переважаю,  $Y^1$  є  $C$  (O). Переважаю,  $Y^2$  є  $C$  (O). Більш переважно  $Y^1$  є  $C$  (O) та  $Y^2$  є  $C$  (O).



Переважно,  $R^1$  та  $R^2$  є кожний незалежно вибраним із групи, яка складається з гідрогену,  $C_{1-4}$ -алкілу, арилу, аралкілу,  $C_{3-8}$ -циклоалкіл- $C_{1-4}$ -алкілу, гетероарилу та гетероциклоалкілу; де арил, аралкіл або гетероарил може бути при необхідності заміщеним одним або двома замісниками, незалежно вибраними з галогену, гідрокси групи,  $C_{1-4}$ -алкілу,  $C_{1-4}$ -алкокси групи, трифторметилу, трифторметокси групи,  $C_{1-4}$ -алкіламіно групи, ди( $C_{1-4}$ -алкіл)аміно групи або гетероциклоалкілу. Більш переважно,  $R^1$  є гідрогеном або метилом, а  $R^2$  є вибраним із групи, яка складається з  $C_{1-4}$ -алкілу, арилу, аралкілу,  $C_{3-8}$ -циклоалкіл- $C_{1-4}$ -алкілу та гетероарилу; де арил або аралкіл може бути при необхідності заміщеним одним або двома замісниками, незалежно вибраними з галогену, гідрокси групи,  $C_{1-4}$ -алкілу,  $C_{1-4}$ -алкокси групи, трифторметилу, трифторметокси групи, ди( $C_{1-4}$ -алкіл)аміно групи або гетероциклоалкілу. Найбільш переважно,  $R^1$  є гідрогеном, а  $R^2$  є вибраним із групи, яка складається з  $-CH_2-(3\text{-трифторметилфеніл})$ ,  $-CH_2-$  циклогексилу,  $-CH_2-(3,5\text{-диметоксифеніл})$ ,  $-CH_2-(4\text{-трифторметилфеніл})$ ,  $-CH_2-(3,5\text{-дитрифторметилфеніл})$ ,  $3\text{-трифторметоксифеніл}$ ,  $-CH_2-(4\text{-диметиламінофеніл})$ , фенілу, бензилу,  $2\text{-фторфеніл}$ ,  $4\text{-фторфеніл}$ ,  $2,4\text{-дифторфеніл}$ ,  $2,6\text{-дифторфеніл}$ ,  $4\text{-гідроксифеніл}$ ,  $4\text{-диметиламінофеніл}$ ,  $3\text{-піридилу}$ ,  $4\text{-морфолінілфеніл}$ ,  $4\text{-піперидинілфеніл}$ , метилу, ізопропілу,  $4\text{-метоксифеніл}$ ,  $4\text{-трифторметилфеніл}$ ,  $2\text{-піримідиніл}$ ,  $4\text{-піримідиніл}$ ,  $2\text{-піридилу}$ ,  $4\text{-піридилу}$ ,  $4\text{-піридилметилу}$ ,  $5\text{-хінолінілу}$ ,  $6\text{-хінолінілу}$  та  $8\text{-хінолінілу}$ .

Як альтернативний варіант,  $R^1$  та  $R^2$  узяті разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, можуть утворювати п'яти - шестичленну моноциклічну кільцеву структуру, вибрану з групи, що складається з піролідинілу, піперидинілу та морфолінілу.

Переважно,  $R^3$  є вибраним із групи, яка складається з арилу та гетероарилу; де арил або гетероарил може бути при необхідності заміщеним одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $C_{1-4}$ -алкілу, трифторметилу або  $-(L^2)_n-R^4$ . Більш переважно,  $R^3$  є арилом або гетероарилом, де арил або гетероарил може бути при необхідності заміщеним одним або двома замісниками, незалежно вибраними з  $C_{1-4}$ -алкілу або трифторметилу. Найбільш переважно,  $R^3$  є вибраним із групи, яка складається з фенілу, метилфенілу, трифторметилфенілу,  $4\text{-оксазолілу}$  та  $3\text{-(2-трифторметилфурил)}$ .

Переважно,  $L^2$  є вибраним із групи, яка складається з  $C_{1-6}$ -алкілу,  $C_2-C_6$ -алкенілу,  $C_2-C_6$ -алкінілу та  $(A)_{0-1}-Q-(B)_{0-1}$ ;

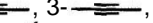

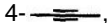


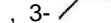
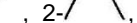
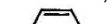

де А та В є кожний незалежно вибраним із  $C_{1-4}$ -алкілу;

де Q є вибраним із групи, яка складається з  $NR^5$ , O та S;

де  $R^5$  є вибраним із групи, яка складається з гідрогену,  $C_{1-4}$ -алкілу,  $C(O)-C_{1-6}$ -алкілу,  $C(O)$ -арилу,  $C(O)$ -аралкілу,  $C(O)$ -гетероарилу,  $C(O)$ -гетероциклоалкілу та  $-CHR^6R^7$ ; де арил, аралкіл, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл може бути при необхідності заміщеним одним або






двома замісниками, незалежно вибраними з галогену,  $C_{1-4}$ -алкілу,  $C_{1-4}$ -алкокси групи, трифторметилу, трифторметокси групи, нітро групи, ціано групи, аміно групи,  $C_{1-4}$ -алкіламіно групи або ди( $C_{1-4}$ -алкіл)аміно групи;

де  $R^6$  та  $R^7$  є кожний незалежно вибраним із групи, яка складається з гідрогену,  $C_{1-4}$ -алкілу, арилу, аралкілу,  $C_{3-8}$ -циклоалкілу, гетероарилу, гетероциклоалкілу,  $C(O)-C_{1-6}$ -алкілу,  $C(O)$ -арилу,  $C(O)-C_{3-8}$ -циклоалкілу,  $C(O)$ -гетероарилу та  $C(O)$ -гетероциклоалкілу; де арил, аралкіл, циклоалкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл може бути при необхідності заміщеним одним або двома замісниками, незалежно вибраними з галогену, гідрокси групи,  $C_{1-4}$ -алкілу,  $C_{1-4}$ -алкокси групи, трифторметилу, трифторметокси групи, нітро групи, ціано групи, аміно групи,  $C_{1-4}$ -алкіламіно групи або ди( $C_{1-4}$ -алкіл)аміно групи.

Більш переважно,  $L^2$  є вибраним із групи, яка складається з  $C_{1-4}$ -алкілу,  $C_2-C_6$ -алкенілу,  $C_2-C_6$ -алкінілу,  $NH-C_{1-4}$ -алкілу,  $C_{1-4}$ -алкіл- $N(C_{1-4}\text{-алкіл})-C_{1-4}$ -алкілу та  $C_{1-4}$ -алкіл- $N(C(O)C_{1-4}\text{-алкіл})-C_{1-4}$ -алкілу. У подальшому класі даного винаходу  $L^2$  є вибраним із групи, яка складається з  $2-$  ,  $3-$  ,  $4-$  ,  $5-$  ,  $2-$  ,  $3-$  ,  $2-$  ,  $3-$  ,  $4-$  ,  $2-CH_2CH_2$ ,  $3-CH_2CH_2$ ,  $4-CH_2CH_2$ ,  $NH-CH_2$ ,  $CH_2-N(CH_3)-CH_2$ ,  $CH_2-N(CH_3)-CH_2CH_2$ ,  $CH_2-N(C(O)CH_3)-CH_2$  та  $CH_2-N(C(O)CH_3)-CH_2CH_2$ .

Переважно,  $R^4$  є вибраним із групи, яка складається з арилу, гетероарилу та гетероциклоалкілу; де група арилу може бути при необхідності заміщеною одним або двома замісниками, незалежно вибраними з гідрокси групи, галогену,  $C_{1-4}$ -алкілу,  $C_{1-4}$ -алкокси групи, трифторметилу або аміно групи. Більш переважно,  $R^4$  є вибраним із групи, яка складається з фенілу,  $2\text{-піридилу}$ ,  $3\text{-піридилу}$ ,  $4\text{-піридилу}$ ,  $3\text{-гідроксифеніл}$ ,  $2\text{-метилфеніл}$ ,  $3\text{-амінофеніл}$ ,  $3\text{-тієнілу}$ ,  $3,5\text{-ди(трифторметил)феніл}$ ,  $4\text{-метоксифеніл}$ ,  $4\text{-хлорфеніл}$ ,  $2\text{-тієнілу}$ ,  $2\text{-фурилу}$ ,  $1\text{-піролідинілу}$ ,  $1\text{-імідазолілу}$ ,  $2\text{-бензімідазолілу}$ , нафтилу та тетрагідрофурилу.

У класі винаходу а є цілим числом, вибраним з 0 та 1. У переважному варіанті реалізації а є 0 так, що  $R^{10}$  є відсутнім. Проте, у підкласі винаходу а є 1. У цьому випадку,  $R^{10}$  є переважно вибраним із групи, яка складається з  $C_{1-4}$ -алкілу та аралкілу; більш переважно,  $R^{10}$  є вибраним із групи, яка складається з метилу та бензилу.

У іншому класі даного винаходу є сполука формули (I), де а є 0; X є вибраним з групи, яка складається з CH та N;  $Y^1$  є C (O); m є 1;  $L^1$  є  $CH_2$ ;  $R^1$  є гідрогеном;  $R^2$  є вибраним із групи, яка складається з фенілу,  $4\text{-гідроксифеніл}$ ,  $2\text{-фторфеніл}$ ,  $4\text{-фторфеніл}$  та  $2,4\text{-дифторфеніл}$ ;  $Y^2$  є C (O);  $R^3$  є фенілом; n є 1;  $L^2$  є вибраним з групи, яка складається із  $3-$  ,  $4-$  ,  $2-$  ,  $3-$  ,  $4-$  ,  $4-(CH_2-N(CH_3)-CH_2CH_2)$ ,  $4-(CH_2-N(CH_3)-CH_2)$  та  $3-NH-CH_2$ ;  $R^4$  є вибраним із групи, яка складається із  $2\text{-піридилу}$ ,  $4\text{-піридилу}$ ,  $4\text{-піролідинілу}$ ,  $2\text{-фурилу}$ ,  $1\text{-нафтилу}$  та  $3,5\text{-ди(трифторметил)феніл}$ ; та її фармацевтично прийнятні солі.

Для використання у ліках солі сполук даного винаходу відносять до нетоксичних "фармацевтично прийнятних солей". Проте, при отриманні сполук згідно даного винаходу, можуть бути корисними інші солі або їх фармацевтично прийнятні солі. Відповідні фармацевтично прийнятні солі сполук включають кислотно-адитивні солі, які можуть отримуватися, наприклад, за допомогою змішування розчину сполуки з розчином фармацевтично прийнятної кислоти, такої як соляна кислота, сірчана кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, бурштинова кислота, оцтова кислота, бензойна кислота, лимонна кислота, винна кислота, карбонова кислота або фосфорна кислота. Крім того, там, де сполуки даного винаходу несуть кислу складову, їх фармацевтично прийнятні солі можуть включати солі лужного металу, наприклад, солі натрію або калію; лужні солі лужноземельного металу, наприклад, солі кальцію або магнію; та солі, утворені прийнятними органічними лігандами, наприклад, четвертинні солі амонію. Таким чином, зразки фармацевтично прийнятних солей включають такі солі:

ацетат, бензолсульфанат, бензоат, бікарбонат, бісульфат, бітарtrat, борат, бромід, едетат кальцію, камзилат, карбонат, хлорид, клавуланат, цитрат, дихлорид, едетат, едизилат, естолат, езилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глютамат, гліколіларсанілат, гексилресорцинат, гідрабамін, бромгідрат, хлоргідрат, гідроксинафтоат, йодид, ізотіонат, лактат, лактобіонат, лаурат, малат, малеїт, манделат, мезилат, метилбромід, метилнітрат, метилсульфат, мукат, напзилат, нітрат, N-метилглюкаміна амонію сіль, олеат, памоат (ембонат), пальмітат, пантотенат, фосфат/дифосфат, полігалактуронат, саліцилат, стеарат, сульфат, подацетат, сукцинат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триетюдид та валерат.

Даний винахід включає проліки на основі сполук даного винаходу, які входять в обсяг формули даного винаходу. Взагалі, такі проліки є функціональними сполуками, які можна легко перетворити у природних умовах у бажану сполуку. Таким чином, у способах лікування даного винаходу термін "введення" охоплює лікування різних захворювань, описаних із сполукою, специфічно розкритою, або зі сполукою, яка не може бути специфічно розкритою, проте яка перетворюється у специфічну сполуку у природних умовах після введення її пацієнту. Загальновідомі процедури для вибору та отримання прийнятних похідних проліків описані, наприклад, у ["Розробка Проліків", під редакцією Н. Bundgaard, Elsevier, 1985].

Якщо сполуки у відповідності з даним винаходом мають, принаймні, один хіральний центр, вони можуть відповідно існувати як енантіомери. Якщо сполуки мають два або більшу кількість хіральних центрів, вони можуть додатково існувати як діастереомери. Зрозуміло, що усі такі ізомери та їх суміші входять в обсяг формули даного винаходу. Крім того, деякі з кристалічних форм сполук можуть існувати як поліморфи та також призначатися для того, щоб бути включеними в даний винахід. Додатково, деякі зі сполук можуть утворювати сольвати з водою (тобто гідрати) або звичайні органічні розчинники, й такі сольвати також

призначені для того, щоб входити до обсягу формули даного винаходу.

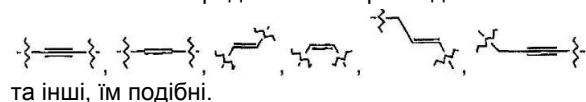
Термін "галоген", який використовують у цьому опису, позначає хлор, бром, фтор та йод.

Термін "алкіл", який використовують у цьому опису, або окремо, або як частину групи замісників, включає прямі або розгалужені ланцюжки, які містять від одного до десяти атомів карбону. Наприклад, алкільні радикали включають метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, сек-бутіл, т-бутіл, пентил та інші, їм подібні. Якщо не зазначено інакше, термін "нижчі", коли його використовують з алкілом, позначає композицію карбонових ланцюжків із кількістю атомів карбону від одного до шести.

Термін "алкеніл", який використовують окремо або як частину групи замісників, включає прямі або розгалужені алкенові ланцюжки, які містять від двох до десяти атомів карбону. Прийнятні приклади включають вініл, 1-пропеніл, 2-пропеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл, 1-пентеніл, 2-пентеніл, 1-ізобут-2-еніл та інші, їм подібні.

Термін "алкініл", який використовують окремо або як частину групи замісників, включає прямі або розгалужені алкінові ланцюжки, які містять від двох до десяти атомів карбону. Прийнятні приклади включають 2-пропініл, 2-бутініл, 1-пентініл та інші, їм подібні.

Термін "проксимальний алкеніл" та "проксимальний алкініл", коли його використовують разом із  $L^2$ , повинен позначати алкенільний або алкінільний ланцюг, де кінцевий атом карбону є частково ненасиченим. Придатний приклад включає



та інші, їм подібні.

Як використовують у цьому опису, якщо інакше не зазначено, термін "алкокси" повинен позначати оксигеновий радикал простого ефіру описаної вище прямого або розгалуженого ланцюга алкільної групи. Наприклад, метокси групи, етоксигрупи, n-пропокси групи, сек-бутоксигрупи, т-бутоксигрупи, n-гексилокси групи та інших, їм подібних.

Як використовують у цьому опису, якщо інакше не зазначено, термін "циклоалкіл" повинен позначати моноциклічну насичену кільцеву структуру, яка містить від трьох до восьми атомів карбону. Придатні приклади включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил та циклооктил.

Як використовують у цьому опису, якщо інакше не зазначено, термін "арил" повинен стосуватися ізоциклічних ароматичних груп, таких як феніл, нафтил, та інші, їм подібні.

Як використовують у цьому опису, якщо інакше не зазначено, термін "аралкіл" повинен позначати будь-яку нижчу алкільну групу, заміщену арильною групою, такою як феніл, нафтил та інші, їм подібні. Наприклад, бензил, фенілетил, фенілпропіл, нафтилметил та інші, їм подібні.

Як використовують у цьому опису, якщо інакше не зазначено, термін "гетероарил" повинен позначати будь-яку п'яти- або шестичленну моноциклічну ароматичну кільцеву структуру, яка містить, принаймні один гетероатом, вибраний із гру-

пи, що складається з O, N або S, який при необхідності містить від одного до трьох додаткових гетероатомів, незалежно вибраних із групи, яка складається з O, N та S; або дев'яти- або десятичленну біциклічну ароматичну кільцеву структуру, яка містить, принаймні, один гетероатом, вибраний з групи, що складається з O, N та S, яка при необхідності містить від одного до трьох додаткових гетероатомів, незалежно вибраних з групи, яка складається з O, N та S. Гетероарильна група може бути приєднаною до будь-якого гетероатому або атому карбону кільця таким чином, що результатом є стабільна структура.

Приклади прийнятних гетероарильних груп включають, але не обмежуються тільки ними, піроліл, фурил, тієніл, оксазоліл, імідазоліл, пуразоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, тріазоліл, тіадіазоліл, піридил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, піраніл, фуразиніл, індолізиніл, індоліл, ізоіндолініл, індазоліл, ізоксазоліл, бензофурил, бензотієніл, бензімідазоліл, бензтріазоліл, пуриніл, хінолізиніл, хінолініл, ізохінолініл, ізотіазоліл, цинолініл, фталазиніл, хіназолініл, хіноксалініл, нафтиридиніл, птеридиніл та інші, їм подібні. Гетероарильні групи, яким надається перевага, включають піридил, тієніл, фурил, імідазоліл, індоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, піримідиніл, хінолініл та бензімідазоліл.

Як використовується у цьому опису, термін "гетероциклоалкіл" повинен позначати будь-яку п'яти- або семичленну моноциклічну, насичену, ненасичену або частково насичену ароматичну кільцеву структуру, яка містить, принаймні, один гетероатом, вибраний з групи, що складається з O, N та S, який при необхідності містить від одного до трьох додаткових гетероатомів, незалежно вибраних із групи, яка складається з O, N та S; або дев'яти- або десятичленну насичену, ненасичену або частково насичену ароматичну біциклічну кільцеву структуру, яка містить, принаймні, один гетероатом, вибраний з групи, що складається з O, N та S, який при необхідності містить від одного до трьох додаткових гетероатомів, незалежно вибраних з групи, яка складається з O, N та S. Гетероциклоалкільна група може бути приєднаною до будь-якого гетероатому або атому карбону кільця таким чином, що результатом є стабільна структура.

Приклади прийнятних гетероциклоалкільних груп включають, але не обмежуються тільки ними, піролініл, піролідініл, діоксаланіл, імідазолініл, імідазолідініл, піразолініл, піразолідініл, піперидиніл, діоксаніл, морфолініл, дітіаніл, тіоморфолініл, піперазиніл, тритіаніл, індолініл, хроменіл, 3,4-метилendioксифеніл, 2,3-дигідробензофурил, ізоксазолініл, тетрагідрофурил та інші, їм подібні. Гетероциклоалкільні групи, яким надається перевага, включають тетрагідрофурил, піролідініл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, піразолідініл та ізоксазолініл.

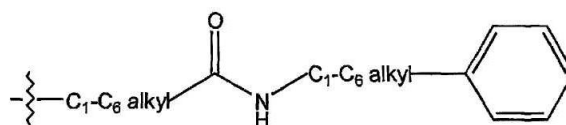
Як використовується у цьому опису, символ "\*" повинен позначати присутність стереогенічного центру.

Коли специфічна група є "заміщеною" (наприклад, арильна, циклоалкільна, гетероарильна, гетероциклоалкільна), то така група може мати один або більшу кількість замісників, переважно від одного до п'яти замісників, більш переважно від од-

ного до трьох замісників, найбільш переважно від одного до двох замісників, незалежно вибраних із списку замісників.

Вважається, що визначення будь-якого замісника або змінної у специфічному місці розташування у молекулі не залежить від її визначень в іншому місці у молекулі. Зрозуміло, що замісники та зразки замісників на сполуках даного винаходу можуть бути вибрані звичайним фахівцем у цій галузі, для отримання сполук, які є хімічно стабільними та, які можуть бути легко синтезовані за допомогою процедур, відомих у цій галузі, а також способів, наведених у цьому опису.

Згідно стандартної специфікації, яку використовують протягом опису даного винаходу, спочатку описують кінцеву частину позначеного бічного ланцюга, а потім суміжні функціональності у напрямку точки приєднання. Таким чином, наприклад, замісник "феніл C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіламінокарбоніл C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл" стосується групи формули:



Термін "пацієнт", який використовується у цьому опису, стосується тварин, переважно ссавців, найбільш переважно людей, які є об'єктом лікування, спостереження або експерименту.

Термін "терапевтично ефективна кількість", який використовується у цьому опису, позначає кількість активної сполуки або фармацевтичного засобу, що виявляє біологічний або лікарський відклик у системі тканини тварини або людини, який сподіваються знайти дослідник, ветеринар, медичний доктор або інший клініцист, що включає послаблення ознак хвороби або захворювання, яке лікують.

Як використовується у цьому опису, термін "композиція" призначено для охоплення продукту, який містить специфічні інгредієнти у специфічній кількості, а також будь-який продукт, який отримують у результаті безпосередньо або непрямо з комбінації специфічних інгредієнтів у специфічних кількостях.

Як використовують у цьому опису, якщо інакше не зазначено, термін "захворювання нервової системи" повинен включати глибокі депресивні захворювання із занепокоєнням або без нього, захворювання, пов'язані зі втратою спокою, узагальнене занепокоєння, передчасне занепокоєння у фобічному розладі (ситуативне), компонент занепокоєння розладу панічного типу, компонент занепокоєння нав'язливого невроту, розлад, пов'язаний зі стресом, шизофренічні захворювання, психози, зловживання алкоголем або наркотиками та абстиненція, біполярний розлад, статева дисфункція, розлади, пов'язані з прийомом їжі; нудота, блювота (включаючи як запобігання, так й контроль), сильна блювота, викликана хіміотерапією та радіотерапією, відстрочена блювота, викликана хіміотерапією та радіотерапією, нудота та блювота, викликані ліками, післяопераційні нудота та блювота, циклічний синдром блювоти, психогенічна блювота, морська хвороба, апное у ві сні, синд-

ром Тоуретте, когнітивні розлади, церебрально-васкулярне захворювання, нейродегенеративні хвороби, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, аміотрофічний бічний склероз (АБС), біль, гострий біль, післяопераційний біль, зубний біль, скелетно-м'язовий, ревматологічний біль, невропатичний біль, хвороблива периферійна невралгія, після-герпетична невралгія, хронічний онкологічний біль, біль, пов'язаний із ВІЛ, нейрогенічний, запальний біль, мігрень; гастроінтестинальні порушення перистальтики та рухомості, запальні виразковий коліт, хвороба Крона, гостра діарея (викликана інфекціями, ліками), хронічна діарея, гастроентерит, радіаційний ентероколіт; хвороблива моторика кишечника, синдром підвищеної по-

дразливості кишечника, енкопрез, гострий панкреатит; енурез, внутрішньотканевий цистит; герпетичний дерматит, пемфігус, алергічний дерматит, сверблячка, кропивна лихоманка та псоріаз.

Захворювання нервової системи, яким віддають перевагу, включають депресію, занепокоєння, біполярний розлад, шизофренію, блювоту, мігрень, сверблячку, гострий біль, невропатичний біль та порушення руху. Захворювання нервової системи, яким найбільше віддають перевагу, включають депресію та занепокоєння.

Нижче наводяться скорочення, які використовують у даному описі, особливо у Схемах та Прикладах:

BOC або Boc	=	т-бутоксикарбоніл
BSA	=	бичачий сироватковий альбумін
DCE	=	дихлоретан
DCM	=	дихлорметан
DEA	=	диетиламін
DIC	=	діізопропілкарбодіїмід
DIPEA	=	діізопропілетиламін
DMAP	=	4-N,N-диметиламінопіридин
DME	=	1,2-диметоксиетан
DMF	=	диметил формамід
Et	=	етил
EtO	=	етилацетат
EtOH	=	етанол
Et <sub>2</sub> O	=	диетиловий ефір
Fmoc	=	9H-флуорен-9-ілметоксикарбоніл
FMPB	=	4-(4-форміл-3-метоксифенокс)бутирил амонію смола
HEPES	=	4-(2-Гідроксиетил)-1-піперизин етан сульфокислоти
HATU	=	O-(7-Азабензотріазол-1-іл)-N,N,N"-Тетраметил Уронію Гексафторфосфат
HOAT	=	1-гідрокси-7-азабензотріазол
HOBT	=	1-Гідроксибензотріазол
Me	=	метил
NaBH(OAc) <sub>3</sub>	=	триацетоксиборогідрид натрію
NMP	=	N-Метил-2-піролідінон
Ph	=	феніл
RT або rt	=	кімнатна температура
TEA	=	триетиламін
TFA	=	трифтороцтова кислота
THF	=	тетрагідрофуран
TMOF	=	триметилортоформат

Сполуки даного винаходу можна отримати згідно зі способами, наведеними у Схемах 1-21.

Сполуки формули (I), де X є CH<sub>2</sub>, m є 1, L<sup>1</sup> є CH<sub>2</sub>, Y<sup>1</sup> є C (O), Y<sup>2</sup> є C (O), n є 1 та L<sup>2</sup> є проксима-

льним алкенілом або проксимальним алкінілом, можуть бути отримані згідно способу, наведеному в Схемі I.

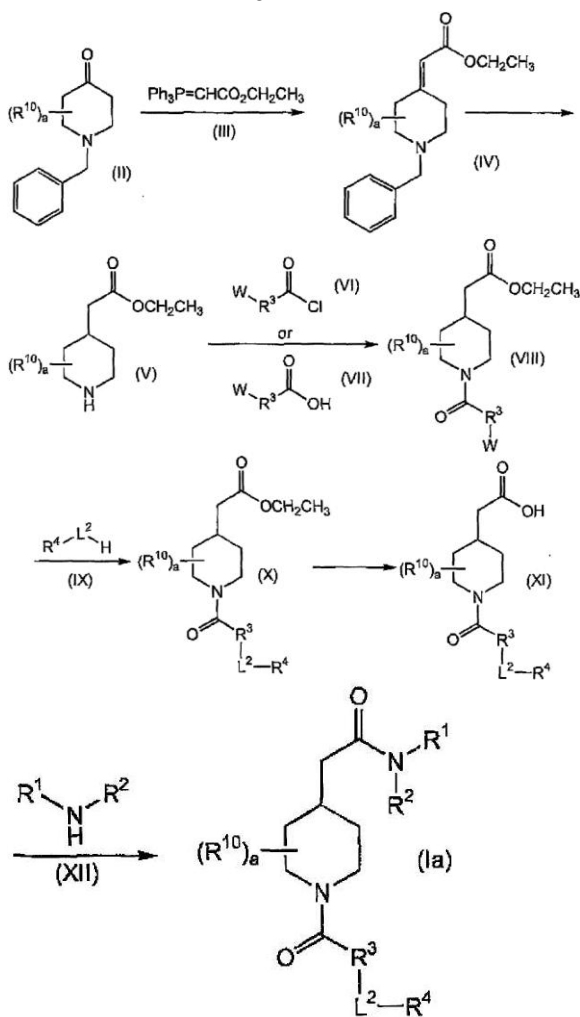


Схема I

Більш особливо, відповідно заміщену сполуку формули (I), відому сполуку або сполуку, отриману за допомогою відомих способів, піддають реакції з реагентом Вітіра (Wittig), такого як (карбетоксиметил) трифенілфосфоран, сполукою формули (III), у присутності гідрокарбонового розчинника, такого як толуол, бензол, ксілол та інші, їм подібні, при підвищеній температурі, переважно приблизно при температурі утворення флегми, що дає на виході відповідну сполуку формули (IV).

Сполуку формули (IV) депротектують та послаблюють за допомогою обробки газом водородом при підвищеному тиску у діапазоні приблизно 310-345кПа (45-50psi), у присутності розчинника, такого як каталізатор Пеарлмана та інших, йому подібних, що дає на виході відповідну сполуку формули (V).

Сполуку формули (V) піддають реакції з відповідно заміщеним хлорангідридом формули (VI), де W є йодом або бромом, у присутності органічної основи, такої як триетиламін, діізопропілетиламін та інших, їм подібних, у галогенованому розчиннику, такому як хлористий метилен, хлороформ, та

інших, їм подібних, при температурі приблизно від 0°C до кімнатної температури, що дає на виході відповідну сполуку формули (VIII).

Як альтернативний варіант, сполуку формули (V) піддають реакції з відповідно заміщеною карбоною кислотою формули (VII), де W є йодом або бромом, у присутності зв'язуючої речовини, такої як HATU, у присутності з'єднувального добавки, такого як HOBt, у присутності органічної основи, такої як TEA, DIPEA, та інших, їм подібних, в органічному розчиннику, такому як DMF, хлористий метилен, хлороформ, та інших, їм подібних, що дає на виході відповідну сполуку формули (VIII).

Сполуку формули (VIII) піддають реакції зі сполукою формули (IX), де L<sup>2</sup> є проксимальним алкеном або проксимальним алкінілом, таким як  $\text{CH}_2=\text{CH}-$ ,  $\text{CH}_2=\text{C}(\text{R})-$ , та іншим, їм подібним, у присутності солі міді, такої як йодиста мідь (I), та інших, їй подібних, у присутності паладієвого каталізатора, такого як хлористий паладій (II), ацетат паладію, та інших, їм подібних, у присутності органічної основи, такої як TEA, DEA, та інших, їм подібних, в органічному розчиннику, такому як DMF, та інших, йому подібних, при підвищеній температурі, переважно при температурі у діапазоні 80-130°C, у ізолюваній трубці, що дає на виході відповідну сполуку формули (X).

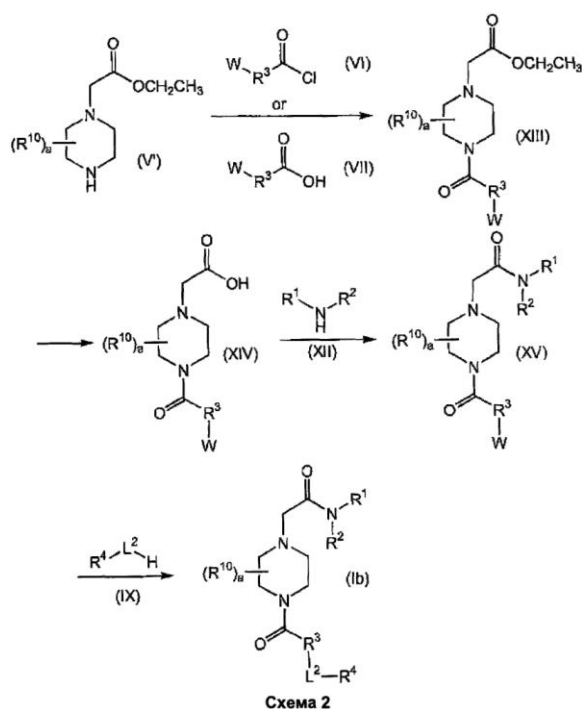
Сполуку формули (X) піддають реакції з водною основою, такою як гідроксид літію, гідроксид натрію, карбонат калію, та іншими, їм подібними, в ефірному розчиннику, такому як THF, діоксан, та інші, їм подібні, що дає на виході відповідну сполуку формули (XI).

Сполуку формули (XI) з'єднують з відповідно заміщеним аміном, сполукою формули (XII), у присутності зв'язуючої речовини, такої як ізобутилхлороформат, HATU, та інших, їм подібних, у присутності органічної основи, такої як TEA, DIPEA, та інших, їм подібних, у галогенованому розчиннику, такому як хлористий метилен, хлороформ, та інших, їм подібних, при температурі від приблизно 0°C до приблизно температури навколишнього середовища, що дає на виході відповідну сполуку формули (Ia).

Якщо сполука формули (XII) є вторинним аміном, то зв'язуюча речовина є переважно HATU. Якщо сполука формули (XII) є циклічним вторинним аміном (наприклад, піролідином, піперидином, морфоліном, та іншими, їм подібними), то зв'язуюча речовина є переважно HATU, та, крім того, переважно у присутності з'єднувального добавки, такого як HOBt, та інших, йому подібних.

Сполуки формули (I), де X є N, m є 1, L<sup>1</sup> є CH<sub>2</sub>, Y<sup>1</sup> є C (O), Y<sup>2</sup> є C (O), n є 1, та L<sup>2</sup> є проксимальним алкеном або проксимальним алкінілом, може бути отриманою у відповідності зі способом, наведеним у

Схема 2.



Більш особливо, відповідно заміщену сполуку формули (V'), відому сполуку (придбану у фірми Ланкастер) піддають реакції з відповідно заміщеним хлорангідридом формули (VI), де W є йодом або бромом, у присутності органічної основи, такої як TEA, DIPEA, та інших, їм подібних, у галогенованому розчиннику, такому як хлористий метилен, хлороформ, та інших, їм подібних, при температурі від приблизно 0°C до кімнатної температури, що дає на виході відповідну сполуку формули (XIII).

Як альтернативний варіант, відповідно заміщену сполуку формули (V) піддають реакції з відповідно заміщеною карбоною кислотою формули (VII), де W є йодом або бромом, у присутності зв'язуючої речовини, такої як HATU, у присутності з'єднувального додатка, такого як HOBT, у присутності органічної основи, такої як TEA, DIPEA, та інших, їм подібних, в органічному розчиннику, такому як DMF, хлористий метилен, хлороформ, та інших, їм подібних, що дає на виході відповідну сполуку формули (XIII).

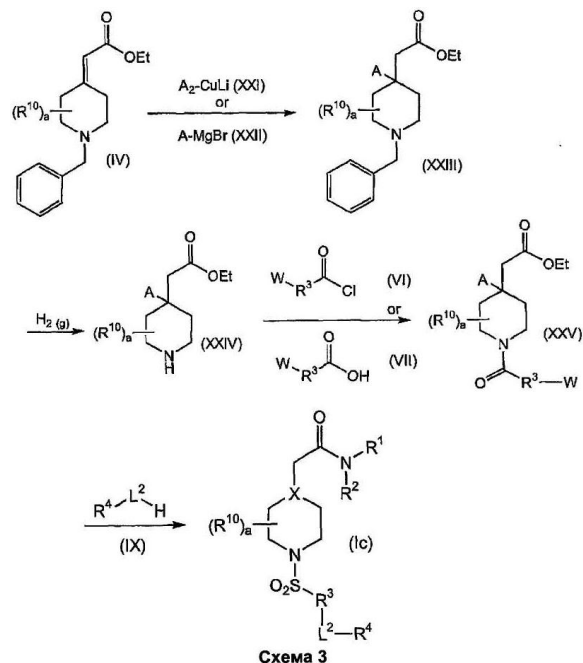
Сполуку формули (XIII) піддають реакції з водною основою, такою як гідроксид літію, гідроксид натрію, карбонат калію, та іншими, їм подібними, в ефірному розчиннику, такому як THF, діоксан, та інші, їм подібні, що дає на виході відповідну сполуку формули (XIV).

Сполуку формули (XIV) з'єднують з відповідно заміщеним аміном, сполукою формули (XII), у присутності зв'язуючої речовини, такої як ізобутилхлороформат, HATU, та інших, їм подібних, у присутності органічної основи, такої як TEA, DIPEA, та інших, їм подібних, у галогенованому розчиннику, такому як хлористий метилен, хлороформ, та інших, їм подібних, при температурі від приблизно 0°C до приблизно температури навколишнього середовища, що дає на виході відповідну сполуку формули (XV).

Якщо сполука формули (XII) є вторинним аміном, то зв'язуюча речовина є переважно HATU. Якщо сполука формули (XII) є циклічним вторинним аміном, то зв'язуюча речовина є переважно HATU, та, крім того, переважно у присутності з'єднувального додатка, такого як HOBT, та інших, їм подібних.

Сполуку формули (XV) піддають реакції із сполукою формули (IX), де L<sup>2</sup> є проксимальним алкеном або проксимальним алкінілом, таким як  $\text{--}\text{CH}=\text{CH}\text{--}$ ,  $\text{--}\text{C}\equiv\text{C}\text{--}$ , та іншим, їм подібним, у присутності солі міді, такої як йодиста мідь (I), та інших, їм подібних, у присутності паладієвого каталізатора, такого як хлористий паладій (II), ацетат паладію, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, та інших, їм подібних, у присутності органічної основи, такої як TEA, DEA, та інших, їм подібних, в органічному розчиннику, такому як DMF, та інших, їм подібних, при підвищеній температурі, переважно при температурі у діапазоні приблизно 80-130°C, у ізольованій трубці, що дає на виході відповідну сполуку формули (Ib).

Сполуку формули (I), де m є 1, L<sup>1</sup> є CH<sub>2</sub>, Y<sup>1</sup> є C(O), Y<sup>2</sup> є SO<sub>2</sub>, n є 1 та L<sup>2</sup> є проксимальним алкеном або проксимальним алкінілом, може бути отриманою у відповідності зі способом, наведеним у Схемі 3.



Більш особливо, сполуку формули (XVI), відому сполуку або сполуку, отриману за допомогою відомих способів, піддають реакції з відповідно заміщеним хлористим сульфонілом, сполукою формули (XVII), де W є йодом або бромом, у присутності органічної основи, такої як TEA, DIPEA, та інших, їм подібних, у галогенованому розчиннику, такому як хлористий метилен, хлороформ, та інших, їм подібних, при температурі від приблизно 0°C до кімнатної температури, що дає на виході відповідну сполуку формули (XVIII).

Сполуку формули (XVIII) піддають реакції з водною основою, такою як гідроксид літію, гідроксид натрію, карбонат калію, та іншими, їм подіб-

ними, в ефірному розчиннику, такому як THF, діоксан, та інші, їм подібні, що дає на виході відповідну сполуку формули (XIX).

Сполуку формули (XIX) з'єднують з відповідно заміщеним аміном, сполукою формули (XII), у присутності зв'язуючої речовини, такої як ізобутилхлороформат, HATU, та інших, їм подібних, у присутності органічної основи, такої як TEA, DIPEA, та інших, їм подібних, у галогенованому розчиннику, такому як хлористий метилен, хлороформ, та інших, їм подібних, при температурі від приблизно 0°C до приблизно температури навколишнього середовища, що дає на виході відповідну сполуку формули (XX).

Якщо сполука формули (XII) є вторинним аміном, то зв'язуюча речовина є переважно HATU. Якщо сполука формули (XII) є циклічним вторинним аміном, то зв'язуюча речовина є переважно HATU, та, крім того, переважно у присутності з'єднувального додатка, такого як HOBT, та інших, йому подібних.

Сполуку формули (XX) піддають реакції із сполукою формули (IX), де  $L^2$  є проксимальним алкеном або проксимальним алкінілом, таким як  $-\{ \equiv \}$ ,  $-\{ \equiv \}$ , та іншим, їм подібним, у присутності солі міді, такої як йодиста мідь (I), та інших, їй подібні, у присутності паладієвого каталізатора, такого як хлористий паладій (II), ацетат паладію,  $Pd(PPh_3)_4$ , та інших, їм подібних, у присутності органічної основи, такої як TEA, DEA, та інших, їм подібних, в органічному розчиннику, такому як DMF, та інших, йому подібних, при підвищеній температурі, переважно при температурі у діапазоні приблизно 80-130°C, у ізольованій трубі, що дає на виході відповідну сполуку формули (Ic).

Сполуки формули (I), де X є C ( $C_1$ - $C_6$ -алкіл), m є 1,  $L^1$  є  $CH_2$ ,  $Y^1$  є C (O),  $Y^2$  є C (O), може бути отриманою у відповідності зі способом, наведеним у Схемі 4.

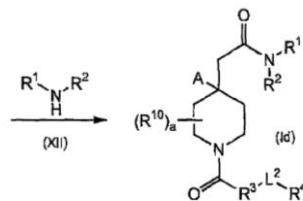
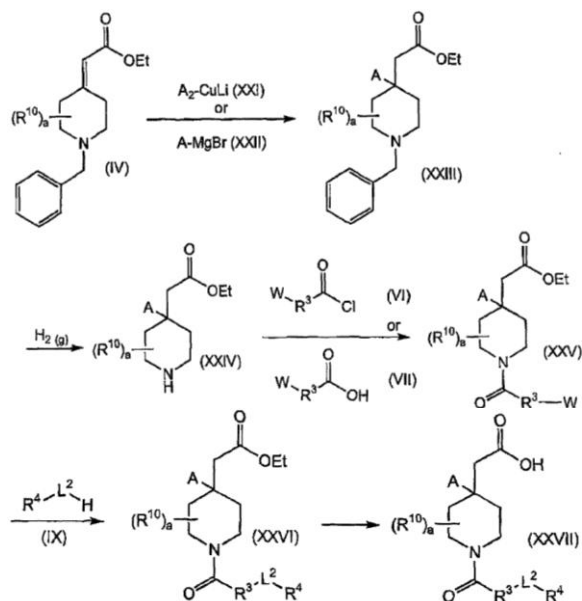


Схема 4

Відповідно, сполуку формули (IV), отриману як у Схемі I, з'єднують шляхом 1,4-сполученої реакції додавання з відповідно заміщеним реагентом літійдіалкіл міді, сполукою формули (XXI), де A є  $C_1$ - $C_6$ -алкілом, таким як літій диметил купрат, літій диетил купрат, та іншими, їм подібними, у присутності ефірного розчинника, такого як THF, диетиловий ефір, та інших, їм подібних, при необхідності у присутності кислоти Л'юїса, такої як  $BF_3$ , та інших, їй подібних, що дає на виході відповідну сполуку формули (XXIII).

Як альтернативний варіант, сполука формули (IV) може бути з'єднаною шляхом 1,4-сполученої реакції додавання, використовуючи реагент Гріньяра, сполукою формули (XXII), де A є  $C_1$ - $C_6$ -алкілом, таким як метил бромистий магній, етил бромистий магній, та інших, їм подібних, у присутності мідного каталізатора, такого як CuCl, та інших, йому подібних, у присутності ефірного розчинника, такого як диетиловий ефір, THF, та інших, їм подібних, що дає на виході відповідну сполуку формули (XXIII).

Сполуку формули (XXIII) депротектують та послаблюють за допомогою обробки газом гідрогеном при підвищеному тиску у діапазоні приблизно 310-345кПа (45-50psi), у присутності розчинника, такого як етанол, метанол, та інших, їм подібних, у присутності каталізатора, такого як каталізатор Пеарлмана та інших, йому подібних, що дає на виході відповідну сполуку формули (XXIV).

Сполуку формули (XXIV) піддають реакції з відповідно заміщеним хлорангідридом формули (VI), де W є йодом або бромом, у присутності органічної основи, такої як TEA, DIPEA та інших, їм подібних, у галогенованому розчиннику, такому як хлористий метилен, хлороформ, та інших, їм подібних, при температурі приблизно від 0°C до кімнатної температури, що дає на виході відповідну сполуку формули (XXV).

Як альтернативний варіант, сполуку формули (XXIV) піддають реакції з відповідно заміщеною карбоною кислотою формули (VII), де W є йодом або бромом, у присутності зв'язуючої речовини, такої як HATU, у присутності з'єднувального додатка, такого як HOBT, у присутності органічної основи, такої як TEA, DIPEA, та інших, їм подібних, в органічному розчиннику, такому як DMF, хлористий метилен, хлороформ, та інші, їм подібні, що дає на виході відповідну сполуку формули (XXV).

Сполуку формули (XXV) піддають реакції із сполукою формули (IX), де  $L^2$  є проксимальним алкеном або проксимальним алкінілом, таким як  $-\{ \equiv \}$ ,  $-\{ \equiv \}$ , та іншим, їм подібним, у присутності солі міді, такої як йодиста мідь (I), та інших, їй подібних, у присутності паладієвого каталізатора, такого як хлористий паладій (II), ацетат паладію,  $Pd(PPh_3)_4$ , та інших, їм подібних, у присутності



органічної основи, такої як TEA, DEA, та інших, їм подібних, в органічному розчиннику, такому як DMF, та інших, йому подібних, при підвищеній температурі, переважно при температурі у діапазоні приблизно 80-130°C, у ізольованій трубці, що дає на виході відповідну сполуку формули (XXVI).

Сполуку формули (XXVI) піддають реакції з водною основою, такою як гідроксид літію, гідроксид натрію, карбонат калію, та іншими, їм подібними, в ефірному розчиннику, такому як THF, діоксан, та інші, їм подібні, що дає на виході відповідну сполуку формули (XXVII).

Сполуку формули (XXVII) з'єднують із відповідно заміщеним аміном, сполукою формули (XII), у присутності зв'язуючої речовини, такої як ізобутилхлороформат, HATU, та інших, їм подібних, у присутності органічної основи, такої як TEA, DIPEA, та інших, їм подібних, у галогенованому розчиннику, такому як хлористий метилен, хлороформ, та інших, їм подібних, при температурі від приблизно 0°C до приблизно температури навколишнього середовища, що дає на виході відповідну сполуку формули (Id).

Якщо сполука формули (XII) є вторинним аміном, то зв'язуюча речовина є переважно HATU. Якщо сполука формули (XII) є циклічним вторинним аміном, то зв'язуюча речовина є переважно HATU, та, крім того, переважно у присутності з'єднувального додатка, такого як HOBT, та інших, йому подібних.

Сполуки формули (I), де  $m \in 1$ ,  $L^1 \in (CH_2)_{0-6}$ ,  $Y^1 \in C(O)$  та  $Y^2 \in C(O)$ , можуть бути отриманими у відповідності зі способом, наведеним у Схемі 5.

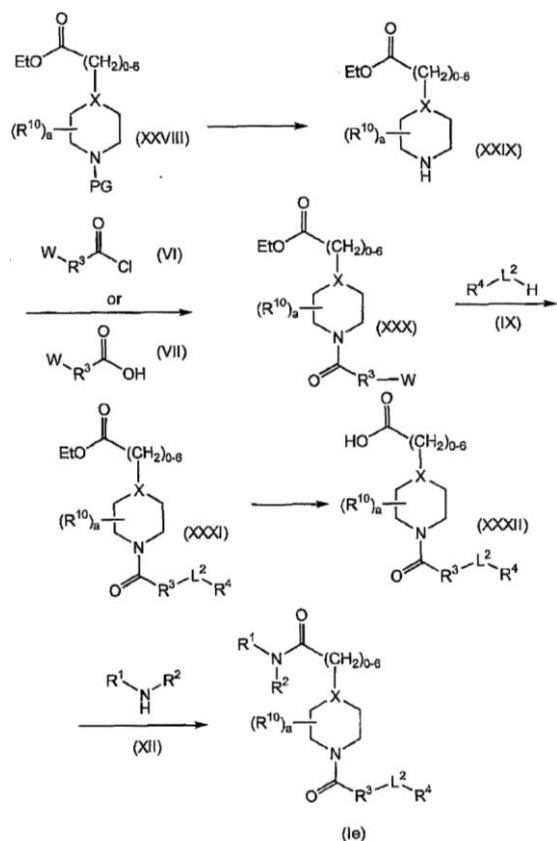


Схема 5

Відповідно, сполуку формули (XXVIII), відому

сполуку або сполуку, отриману за допомогою відомих способів, де ЗГ є захисною групою, такою як BOC, бензил, Fmoc, та іншими, їм подібними, депротектували за допомогою відомих способів (наприклад, якщо захисна група є кислотнестабільною групою, такою як BOC, та їй подібними, депротектування виконують за допомогою обробки кислотою, такою як TFA, HCl, та іншими, їм подібними; якщо захисна група є бензильною групою, депротектування виконують за допомогою обробки газом воднем при підвищеному тиску у діапазоні приблизно 310-345кПа (45-50psi), у присутності розчинника, такого як етанол, метанол, та інших, їм подібних, у присутності каталізатора такого як каталізатор Пеарлмана та інших, йому подібних), що дає на виході відповідну сполуку формули (XXIX).

Сполуку формули (XXIX) піддають реакції з відповідно заміщеним хлорангідридом формули (VI), де W є йодом або бромом, у присутності органічної основи, такої як TEA, DIPEA та інших, їм подібних, у галогенованому розчиннику, такому як хлористий метилен, хлороформ, та інших, їм подібних, при температурі приблизно від 0°C до кімнатної температури, що дає на виході відповідну сполуку формули (XXX).

Як альтернативний варіант, сполуку формули (XXIX) піддають реакції з відповідно заміщеною карбоною кислотою формули (VII), де W є йодом або бромом, у присутності зв'язуючої речовини, такої як HATU, у присутності з'єднувального додатка, такого як HOBT, у присутності органічної основи, такої як TEA, DIPEA, та інших, їм подібних, в органічному розчиннику, такому як DMF, хлористий метилен, хлороформ, та інші, їм подібні, що дає на виході відповідну сполуку формули (XXV).

Сполуку формули (XXX) піддають реакції із сполукою формули (IX), де  $L^2$  є проксимальним алкеном або проксимальним алкіном, таким як  $\text{--}\equiv\text{--}$ ,  $\text{--}\text{C}\equiv\text{C--}$ , та іншим, їм подібним, у присутності солі міді, такої як йодиста мідь (I), та інших, їй подібні, у присутності паладієвого каталізатора, такого як хлористий паладій (II), ацетат паладію,  $\text{Pd(PPh}_3)_4$ , та інших, їм подібних, у присутності органічної основи, такої як TEA, DEA, та інших, їм подібних, в органічному розчиннику, такому як DMF, та інших, йому подібних, при підвищеній температурі, переважно при температурі у діапазоні приблизно 80-130°C, у ізольованій трубці, що дає на виході відповідну сполуку формули (XXXI).

Сполуку формули (XXXI) піддають реакції з водною основою, такою як гідроксид літію, гідроксид натрію, карбонат калію, та іншими, їм подібними, в ефірному розчиннику, такому як THF, діоксан, та іншим, йому подібних, що дає на виході відповідну сполуку формули (XXXII).

Сполуку формули (XXXII) з'єднують із відповідно заміщеним аміном, сполукою формули (XII), у присутності зв'язуючої речовини, такої як ізобутилхлороформат, HATU, та інших, їм подібних, у присутності органічної основи, такої як TEA, DIPEA, та інших, їм подібних, у галогенованому розчиннику, такому як хлористий метилен, хлороформ, та інших, їм подібних, при температурі від приблизно 0°C до приблизно температури навколишнього

середовища, що дає на виході відповідну сполуку формули (Ie).

Якщо сполука формули (XII) є вторинним аміном, то зв'язуюча речовина є переважно НАТУ. Якщо сполука формули (XII) є циклічним вторинним аміном, то зв'язуюча речовина є переважно НАТУ, та, крім того, переважно у присутності з'єднувального додатка, такого як НОВТ, та інших, йому подібних.

Сполуки формули (I), де  $L^1$  є  $(CH_2)_{4-6}$  та захисна група є бензилом, можуть бути отриманими у відповідності зі способом, наведеним у Схемі 6.

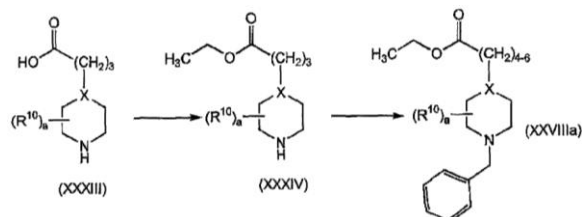


Схема 6

Більш особливо, сполуку формули (XXXIII), відому сполуку, піддають реакції зі спиртом, таким як метанол, етанол, та іншими, їм подібними, у присутності кислоти, такої як TFA, HCl, та інших, їм подібних, у супроводі захисту групи амінів за допомогою реакції з бензилгалідом, у присутності основи, такої як TEA, піридин, та інших, їм подібних, в органічному розчиннику, такому як DMF, THF, та інших, їм подібних, що дає на виході відповідну сполуку формули (XXXIV).

Сполуку формули (XXXIV) піддають послідовної гомологізації, за допомогою реакції сполуки формули (XXXIV) із  $Br_2CHLi$ , у супроводі реакції з бутиллітієм, переважно при температурі у діапазоні від кімнатної температури до температури приблизно  $100^\circ C$ , що дає на виході відповідну сполуку формули (XXVIIIa). Для сполук формули (XXVIIIa), де  $L$  є  $(CH_2)_4$ , гомологізацію виконують один раз, для сполук формули (XXVIIIa), де  $L$  є  $(CH_2)_5$ , гомологізацію виконують двічі, для сполук формули (XXVIIIa), де  $L$  є  $(CH_2)_6$ , гомологізацію виконують тричі.

Сполуки формули (I), де  $n$  є 0, (тобто  $L^2$  є відсутнім), а  $Y^2$  є C (O) або  $SO_2$ , можуть бути отриманими у відповідності зі способом, наведеним у Схемі 7.

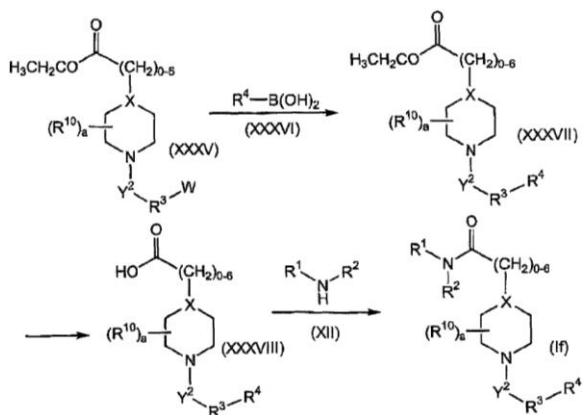


Схема 7

Більш особливо, сполуку формули (XXXV), відому сполуку або сполуку, отриману за допомогою відомих способів, піддають реакції з відповідно заміщеною сполукою формули (XXXVI), у присутності паладієвого каталізатора, такого як тетрааксифенілфосфін паладію (0), хлористий біс(трифенілфосфін) паладію (II), та інших, їм подібних, у присутності основи, такої як карбонат натрію, карбонат цезію, та інших, їм подібних, в органічному спирті, такому як етанол, метанол, та інших, їм подібних, в органічному розчиннику, такому як толуол, ксилол та інших, їм подібних, при температурі у діапазоні від температури навколишнього середовища до температури утворення флегми, що дає на виході відповідну сполуку формули (XXXVII).

Сполуку формули (XXXVII) гідролізують за допомогою реакції з водним розчином основи, таким як LiOH, NaOH,  $K_2CO_3$  та іншими, їм подібними, в ефірному розчиннику, такому як THF, діоксан, та інших, їм подібних, що дає на виході відповідну сполуку формули (XXXVIII).

Сполуку формули (XXXVIII) з'єднують із відповідно заміщеним аміном, сполукою формули (XII), у присутності зв'язуючої речовини, такої як ізобутилхлороформат, НАТУ, та інших, їм подібних, у присутності органічної основи, такої як TEA, DIPEA, та інших, їм подібних, у галогенованому розчиннику, такому як хлористий метилен, хлороформ, та інших, їм подібних, при температурі від приблизно  $0^\circ C$  до приблизно температури навколишнього середовища, що дає на виході відповідну сполуку формули (If).

Якщо сполука формули (XII) є вторинним аміном, то зв'язуюча речовина є переважно НАТУ. Якщо сполука формули (XII) є циклічним вторинним аміном, то зв'язуюча речовина є переважно НАТУ, та, крім того, переважно у присутності з'єднувального додатка, такого як НОВТ, та інших, йому подібних.

Сполуки формули (I), де  $Y^2$  є  $CH_2$  або C(S), можуть бути отриманими у відповідності зі способом, наведеним у Схемі 8.

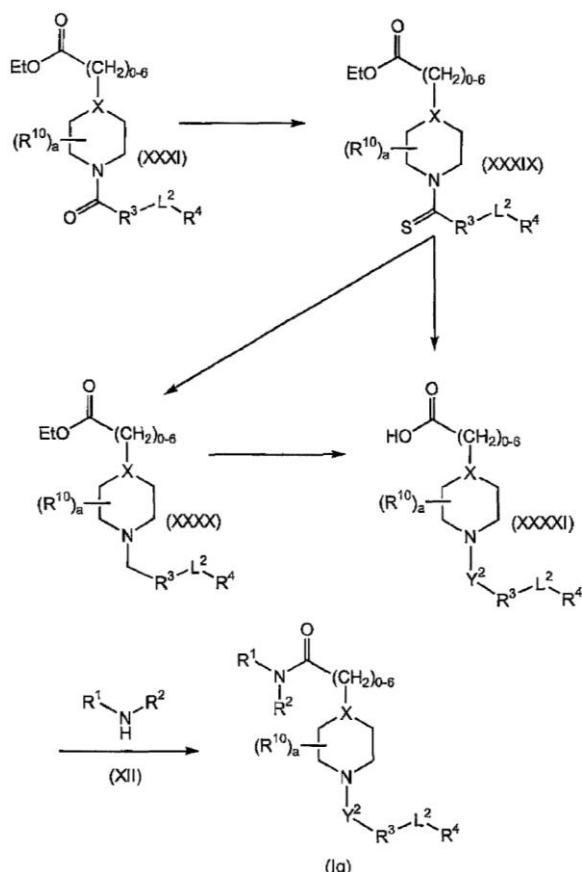


Схема 8

Відповідно, сполуку формули (XXXI), отриману як у Схемі 5, піддають реакції з реагентом Лавесона, що дає на виході відповідну сполуку формули (XXXIX).

Сполуку формули (XXXIX) послаблюють у присутності нікелевого каталізатора, такого як нікелевий каталізатор Ренея (Raney), борода нікелю та інших, їм подібних, у присутності ефірного розчинника, такого як THF, метанол, етанол, та інших, їм подібних, що дає на виході відповідну сполуку формули (XXXX).

Сполуку формули (XXXX) гідролізують за допомогою реакції з водним розчином основи, таким як LiOH, NaOH,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  та іншими, їм подібними, в ефірному розчиннику, такому як THF, діоксан, та інших, їм подібних, що дає на виході відповідну сполуку формули (XXXXI), де  $\text{Y}^2 \in \text{C}$  ( $\text{S}$ ).

Як альтернативний варіант, сполуку формули (XXXIX) безпосередньо гідролізують за допомогою реакції з водним розчином основи, таким як LiOH, NaOH,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  та іншими, їм подібними, в ефірному розчиннику, такому як THF, діоксан, та інших, їм подібних, що дає на виході відповідну сполуку формули (XXXXI), де  $\text{Y}^2 \in \text{C}$  ( $\text{S}$ ).

Сполуку формули (XXXXI) з'єднують із відповідно заміщеним аміном, сполукою формули (XII), у присутності зв'язуючої речовини, такої як ізобутилхлороформат, НАТУ, та інших, їм подібних, у присутності органічної основи, такої як TEA, DIPEA, та інших, їм подібних, у галогенованому розчиннику, такому як хлористий метилен, хлороформ, та інших, їм подібних, при температурі від приблизно  $0^\circ\text{C}$  до приблизно температури навко-

лишнього середовища, що дає на виході відповідну сполуку формули (Ig).

Якщо сполука формули (XII) є вторинним аміном, то зв'язуюча речовина є переважно НАТУ. Якщо сполука формули (XII) є циклічним вторинним аміном, то зв'язуюча речовина є переважно НАТУ, та, крім того, переважно у присутності з'єднувального додатка, такого як НОВТ, та інших, їм подібних.

Сполуки формули (I), де  $\text{L}^2 \in \text{C}_2\text{-C}_8$ -алкілом, можуть бути отриманими у відповідності зі способом, наведеним у Схемі 9.

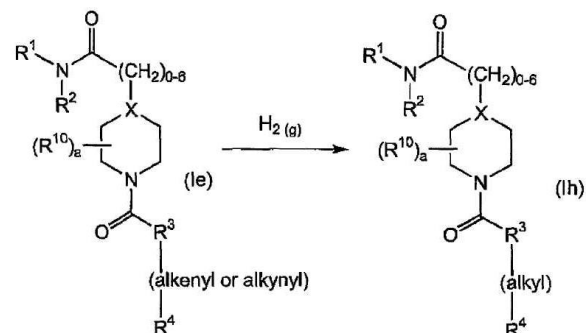


Схема 9

Більш особливо, сполуку формули (Ie), де  $\text{L}^2 \in \text{C}_2\text{-C}_8$ -алкенілом або  $\text{C}_2\text{-C}_8$ -алкінілом, отриману як у Схемі 5, послаблюють за допомогою обробки газом водню, де тиск газу водню у діапазоні від приблизно 35кПа (5psi) до приблизно 345кПа (50psi), у присутності каталізатора гідрогенізації, такого як паладій на карбоні, гідроксид паладію, платина на карбоні, хлористий трис(трифенілфосфін) родій (I) (каталізатор Вілкінсона) та інших, їм подібних, у присутності спирту, такого як метанол, етанол, та інших, їм подібних, що дає на виході відповідну сполуку формули (Ih).

Сполуки формули (I), де  $\text{L}^2 \in \text{cis-C}_2\text{-C}_8$ -алкенілом, можуть бути отриманими у відповідності зі способом, наведеним у Схемі 10.

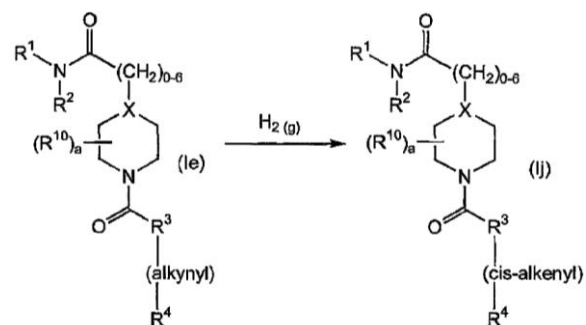


Схема 10

Більш особливо, сполуку формули (Ie), де  $\text{L}^2 \in \text{C}_2\text{-C}_8$ -алкінілом, отриманим як у Схемі 5, селективно послаблюють при умовах гідрогенізації (тобто, за допомогою обробки газом воднем, де газ водень застосовують при тиску у діапазоні від приблизно 14кПа (2psi) до приблизно 345кПа (50psi)), у присутності каталізатора Ліндлара, в органічному розчиннику, такому як етилацетат, етанол, та інших, їм подібних, що дає на виході

відповідну цис-алкенільну сполуку формули (Ij).

Сполуки формули (I), де X є N, m є 1, L<sup>1</sup> є CH<sub>2</sub>, Y<sup>1</sup> є C (O) та Y<sup>2</sup> є C (O), можуть бути, як альтернативний варіант, отриманими у відповідності зі способом, наведеним у Схемі 11.

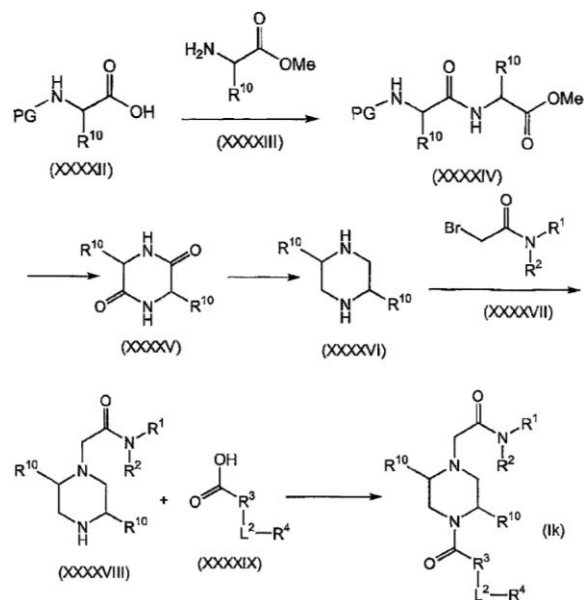


Схема 11

Більш особливо, сполуку амінокислоти формули (XXXXII), де захисна група є захисною групою аміну, такою як трет-бутоксикарбоніл, бензилокси-карбоніл, та іншими, їм подібними, піддають реакції із з'єднувальною речовиною, такою як ізобутилхлороформат, НАТУ, бензотриазол-1-іл-окситрис (диметиламіно) фосфонію гексафторфосфат, та інших, їм подібних, в органічному розчиннику, такому як дихлорметан, хлороформ, тетрагідрофуран, та інших, їм подібних, а потім обробляють відповідно заміщеною амінокислотою, сполукою формули (XXXXIII), такою як гліцин метиловий ефір, аланін метиловий ефір, фенілаланін метиловий ефір, та інших, їм подібних, де група R<sup>10</sup> на сполуці формули (XXXXII) та група R<sup>10</sup> на сполуці формули (XXXXIII) кожна є незалежно вибраною, що дає на виході відповідну сполуку формули (XXXXIV).

Захисну групу на сполуці формули (XXXXIV) вилучають за допомогою відомих способів, наприклад, коли захисна група є БОС, тоді за рахунок обробки кислотою, такою як мурашина кислота, оцтова кислота, трифтороцтова кислота, та інших, їм подібних, та нагрівання до підвищеної температури, переважно до температури у діапазоні приблизно 95-110°C, в органічному розчиннику, такому як суміш бутанолу, толуолу та інших, їм подібних, що дає на виході відповідну сполуку формули (XXXXV).

Сполуку формули (XXXXV) обробляють від-

новлювальним засобом, таким як боран, літіялюміній гідрид, борогідрид натрію та іншими, їм подібними, в органічному розчиннику, такому як THF, діетиловий ефір та інших, їм подібних, що дає на виході відповідну сполуку формули (XXXXVI).

Сполуку формули (XXXXVI) піддають реакції з відповідно заміщеною сполукою формули (XXXXVII), у присутності основи, такої як трет-бутоксид калію, гідрид натрію та інших, їм подібних, в органічному розчиннику, такому як THF, діетиловий ефір та інших, їм подібних, що дає на виході відповідну сполуку формули (XXXXVIII).

Сполуку формули (XXXXVIII) піддають реакції зі сполукою формули (XXXXIX), у присутності з'єднувального засобу, такого як хлористий оксаліл, бензотриазол-1-іл-оксатрис(диметиламіно)фосфоній гексафторфосфат, НАТУ, та інших, їм подібних, у присутності органічної основи, такої як TEA, DIPEA, та інших, їм подібних, в органічному розчиннику, такому як хлористий метилен, хлороформ, THF, та інших, їм подібних, що дає на виході відповідну сполуку формули (Ik).

Сполука формули (XXXXIX) може бути отриманою у відповідності зі способом, наведеним у Схемі 12.

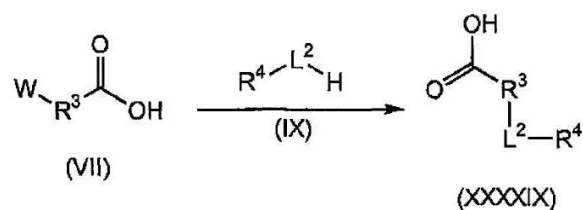


Схема 12

Особливо, сполуку формули (VII), де W є йодом, бромом, трифлатом та іншими, їм подібними, піддають реакції зі сполукою формули (IX), де L<sup>2</sup> проксимальним алкенілом або проксимальним алкінілом, таким як  $\text{--}\equiv\text{--}$ ,  $\text{--}\text{C}\equiv\text{C--}$ , та іншим, їм подібним, у присутності солі міді, такої як йодиста мідь (I), хлориста мідь (I) та інших, їй подібних, у присутності паладієвого каталізатора, такого як хлористий паладій (II), ацетат паладію, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, та інших, їм подібних, у присутності органічної основи, такої як TEA, DEA, DIPEA та інших, їм подібних, в органічному розчиннику, такому як DMF, DME та інших, їм подібних, при підвищеній температурі, переважно при температурі у діапазоні приблизно 80-130°C, що дає на виході відповідну сполуку формули (XXXXIX).

Сполуки формули (I), де X є CH, m є 1, L<sup>1</sup> є CH<sub>2</sub>, Y<sup>1</sup> є C (O), R<sup>1</sup> є H, Y<sup>2</sup> є C(O), та n є 0 (L<sup>2</sup> є відсутнім) можуть бути, як альтернативний варіант, отриманими у відповідності зі способом, наведе-

ним у Схемі 13.

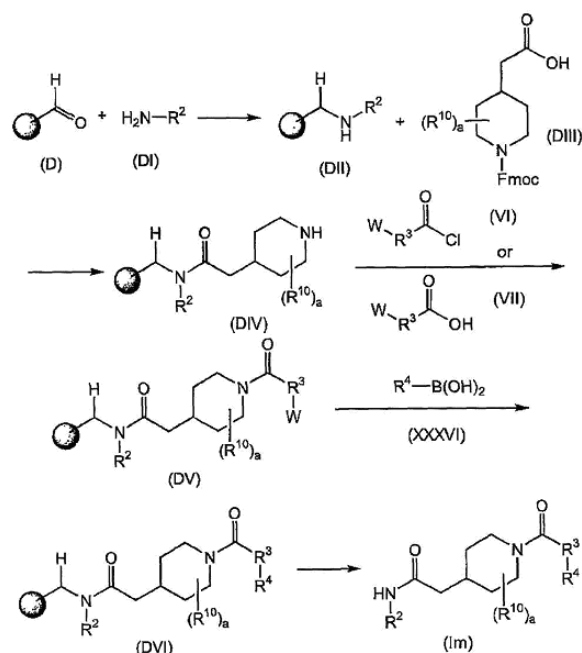


Схема 13

Більш особливо, кінцеву альдегідну смолу, сполуку формули (D), відому сполуку (наприклад, FMPB Смола від фірми Ilogi (заміщення (1,02моль/г))) піддають реакції з первинним аміном, сполукою формули (DI), в органічному розчиннику, такому як DMF, DCE, DCM, та інших, їм подібних, у присутності кислоти, такої як HCl, TFA, оцтова кислота та інших, їм подібних, у присутності конденсуючої речовини, такої як триметил ортоформат, молекулярне сито та інших, їм подібних, що дає на виході відповідну сполуку формули (DII).

Сполуку формули (DII) піддають реакції з Fmoc-(4-карбоксиметил)-піперидином, сполукою формули (DIII), відомою сполукою або сполукою, отриманою за допомогою відомих способів, у присутності з'єднувального засобу, такого як хлористий 2-хлоро-1,3-диметилімідазолій, HATU, та інших, їм подібних, при необхідності у присутності з'єднувального додатка, такого як HOBT, HOAT, та інших, їм подібних, у присутності органічної основи, такої як TEA, DIPEA, та інших, їм подібних, у розчиннику, такому як диметилформамід, хлористий метилен, DCE, та інших, їм подібних, а потім депротектують 25%-м піперидином у DMF, фтористим тетрабутиламонієм у DMF, та інших, їм подібних, що дає на виході відповідну сполуку формули (DIV).

Сполуку формули (DIV) піддають реакції з відповідно заміщеним хлорангідридом, сполукою формули (VI), де W є йодом або бромом, у присутності органічної основи, такої як TEA, DIPEA, піридин, та інших, їм подібних, у галогенованому розчиннику, такому як хлористий метилен, DCE та інших, їм подібних, що дає на виході відповідну сполуку формули (DV).

Як альтернативний варіант, сполуку формули (DIV) піддають реакції з відповідно заміщеною ка-

рбоною кислотою, сполукою формули (VII), де W є йодом або бромом, у присутності з'єднувального засобу, такого як HATU, хлористий 2-хлоро-1,3-диметилімідазолій, та інших, їм подібних, при необхідності у присутності з'єднувального додатка, такого як HOBT, HOAT та інших, їм подібних, у присутності органічної основи, такої як TEA, DIPEA, піридин, та інших, їм подібних, у розчиннику, такому як DMF, хлористий метилен, DCE та інших, їм подібних, що дає на виході відповідну сполуку формули (DV).

Сполуку формули (DV) піддають реакції з відповідно заміщеною бороною кислотою, сполукою формули (XXXVI), у присутності паладієвого каталізатора, такого як ацетат паладію (II), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) та інших, їм подібних, у присутності основи, такої як TEA, карбонат калію, карбонат натрію та інших, їм подібних, у розчиннику, такому як DMF, при підвищеній температурі, переважно при температурі приблизно від 80° до приблизно 110°C, що дає на виході відповідну сполуку формули (DVI).

Сполуку формули (DVI) розщеплюють із твердої речовини розщеплювальною речовиною, такою як 25%-ва трифтороцтова кислота у хлористому метиліні, DCE та інших, їм подібних, при температурі навколишнього середовища, що дає на виході відповідну сполуку формули (Im).

Сполуки формули (I), де X є CH, т є 1, L<sup>1</sup> є CH<sub>2</sub>, Y<sup>1</sup> є C (O), R<sup>1</sup> є H, Y<sup>2</sup> є C (O) та L<sup>2</sup> є C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкенілом або C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-алкінілом, можуть бути отриманими у відповідності зі способом, наведеним у Схемі 14.

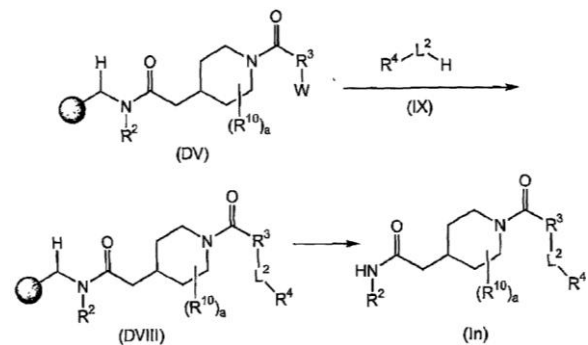


Схема 14

Відповідно, сполуку формули (DV), отриману як у Схемі 13, піддають реакції зі сполукою формули (IX), де L<sup>2</sup> є проксимальним алкенілом або проксимальним алкінілом, таким як  $\text{--}\equiv\text{--}$ ,  $\text{--}\text{C}\equiv\text{C--}$ , та іншим, їм подібним, у присутності солі міді, такої як йодиста мідь (I), та інших, їй подібних, у присутності паладієвого каталізатора, такого як ацетат паладію (II), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) та інших, їм подібних, у присутності органічної основи, такої як TEA, DEA та інших, їм подібних, в органічному розчиннику, такому як DMF, толуол, діоксан та інших, їм подібних, при підвищеній температурі, переважно при температурі від приблизно 80°C до приблизно 110°C, що дає на виході відповідну сполуку формули (DVIII).

Сполуку формули (DVIII) розщеплюють із тве-

рдої речовини розщеплювальною сумішшю, такою як 25%-ва трифтороцтова кислота у хлористому метилени, дихлоретані та інших, їм подібних, при температурі навколишнього середовища, що дає на виході відповідну сполуку формули (In).

Сполуки формули (I), де X є CH, m є 1, L<sup>1</sup> є CH<sub>2</sub>, Y<sup>1</sup> є C(O), R<sup>1</sup> є H, n є 1, L<sup>2</sup> є CH<sub>2</sub>-NR<sup>5</sup> та Y<sup>2</sup> є C(O), можуть бути отриманими у відповідності зі способом, наведеним у Схемі 15.

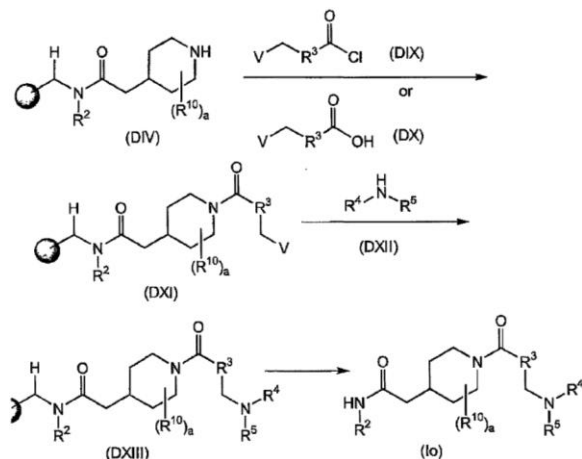


Схема 15

Більш особливо, сполуку формули (DIV), отриману як у Схемі 13, піддають реакції з відповідно заміщеним хлорангідридом, сполукою формули (DIX), де V є залишковою групою, такою як бромід, хлорид, О-тозил та іншими, їм подібними, у присутності органічної основи, такої як TEA, DIPEA, карбонат цезію та інших, їм подібних, у галогенованому розчиннику, такому як хлористий метилен, DMF, DCE та інших, їм подібних, що дає на виході відповідну сполуку формули (DXI).

Як альтернативний варіант, сполуку формули (DIV) піддають реакції з відповідно заміщеною карбоною кислотою, сполукою формули (DX), де V є залишковою групою, такою як бромід, хлорид, О-тозил та іншими, їм подібними, у присутності з'єднувального засобу, такого як HATU, хлористий 2-хлоро-1,3-диметилімідазолій, та інших, їм подібних, при необхідності у присутності з'єднувального додатка, такого як HOBT, HOAT, та інших, їм подібних, у присутності органічної основи, такої як TEA, DIPEA, піридин, та інших, їм подібних, у розчиннику, такому як DMF, хлористий метилен, DCE, та інших, їм подібних, що дає на виході відповідну сполуку формули (DXI).

Сполуку формули (DXI) піддають реакції з аміном формули (DXII), де R<sup>5</sup> є таким, як попередньо визначено, у присутності основи, такої як карбонат цезію, у розчиннику, такому як DMF, DCM, DCE та інших, їм подібних, що дає на виході відповідну сполуку формули (DXIII).

Сполуку формули (DXIII) розщеплюють із твердої речовини розщеплювальною сумішшю, такою як 25%-ва трифтороцтова кислота у хлористому метилени, DCE та інших, їм подібних, що дає на виході відповідну сполуку формули (Io).

Сполуки формули (I), де X є CH, m є 1, L<sup>1</sup> є CH<sub>2</sub>, Y<sup>1</sup> є C(O), R<sup>1</sup> є H, n є 1, L<sup>2</sup> є CH<sub>2</sub>-O або CH<sub>2</sub>-S та Y<sup>2</sup> є C(O), можуть бути отриманими у відповід-

ності зі способом, наведеним у Схемі 16.

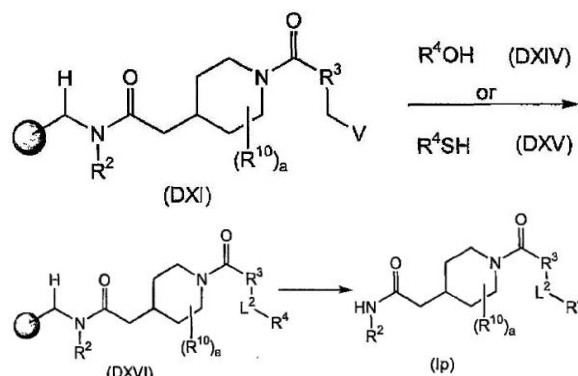


Схема 16

Відповідно, сполуку формули (DXI), отриману як у Схемі 15, піддають реакції зі сполукою формули (DXIV) або сполукою формули (DXV), де R<sup>4</sup> є такою, як попередньо визначено, у присутності основи, такої як гідрид натрію, карбонат цезію, т-бутоксид калію та інших, їм подібних, у розчиннику, такому як DMF, DCM, N-метил-морфолін, що дає на виході відповідну сполуку формули (DXVI).

Сполуку формули (DXVI) розщеплюють із твердої речовини розщеплювальною сумішшю, такою як 25%-ва трифтороцтова кислота у хлористому метилени, дихлорметан та інших, їм подібних, що дає на виході відповідну сполуку формули (Ip).

Якщо у сполуці формули (DXIII), отриманої як у Схемі 15, R<sup>5</sup> є H, частина аміну формули (DXIII) може бути надалі при необхідності заміщеною для того, щоб утворювати сполуку формули (I), де L<sup>2</sup> є CH<sub>2</sub>-NR<sup>5</sup>, де R<sup>5</sup> є вибраним із C(O)-C<sub>1-6</sub>-алкілу, C(O)-арил C(O)-аралкілу, C(O)-гетероарилу або C(O)-гетероцикло-алкілу, у відповідності зі способом, наведеним у Схемі 17.

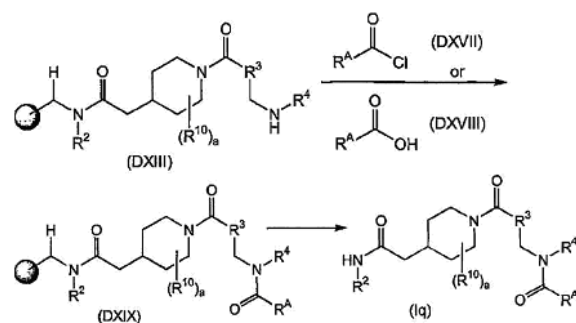


Схема 17

Більш особливо, сполуку формули (DXIII), отриману як у Схемі 15, піддають реакції з відповідно заміщеним хлорангідридом, сполукою формули (DXVII), де R<sup>A</sup> є вибраним із групи, яка складається з C<sub>1-6</sub>-алкілу, арилу, аралкілу, гетероарилу та гетероциклоалкілу; де арил, аралкіл, гетероарил або гетероциклоалкіл може бути при необхідності заміщеним одним або більшою кількістю замісників, незалежно вибраними з галогену, гідрокси групи, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси групи, галогенованого C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, галогенованої C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкокси групи, нітро групи, ціано групи, аміно групи, C<sub>6</sub>-алкіламіно групи, ди(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл)аміно

групи, у присутності основи, такої як TEA, DIPEA, піридин та інших, їм подібних, у галогенованому розчиннику, такому як хлористий метилен, дихлоретан та інших, їм подібних, що дає на виході відповідну сполуку формули (DXIX).

Як альтернативний варіант, сполуку формули (DXIII) піддають реакції з відповідно заміщеною карбоною кислотою, сполукою формули (DXVIII), де  $R^A$  є таким, як попередньо визначено, у присутності з'єднувального засобу, такого як DIC, хлористий 2-хлоро-1,3-диметилімідазолій, HOAT, та інших, їм подібних, при необхідності у присутності з'єднувальних додатків, таких як HOBT, HOAT та інших, їм подібних, у присутності органічної основи, такої як TEA, DIPEA, піридин, та інших, їм подібних, у розчиннику, такому як DMF, хлористий метилен, дихлоретан та інших, їм подібних, що дає на виході відповідну сполуку формули (DXIX).

Сполуку формули (DXVI) розщеплюють із твердої речовини розщеплювальною сумішшю, такою як 25%-ва трифтороцтова кислота у хлористому метилени, дихлорметані та інших, їм подібних, що дає на виході відповідну сполуку формули (Iq).

Якщо у сполуці формули (DXIII), отриманої як у Схемі 15,  $R^5$  є H, частина аміну сполуки формули (DXIII) може бути, як альтернативний варіант, надалі при необхідності заміщеною у відповідності зі способом, наведеним у Схемі 18.

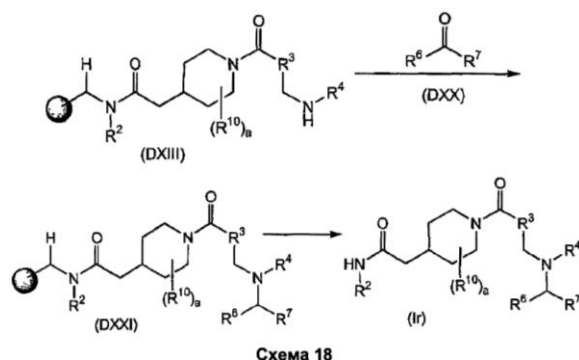


Схема 18

Відповідно сполуку формули (DXIII), отриману як у Схемі 15, піддають реакції зі сполукою формули (DXX), де  $R^6$  та  $R^7$  є такими, як попередньо визначено, у розчиннику, такому як DMF, DCM, DCE та інших, їм подібних, у присутності кислоти, такої як оцтова кислота, TFA, та інших, їм подібних, у присутності додатка, такого як TMOF, молекулярні сита та інших, їм подібних, у присутності відновлюючої речовини, такої як триацетоксиборогідрид натрію, ціаноборогідрид натрію та інших, їм подібних, що дає на виході відповідну сполуку формули (DXXI).

Сполуку формули (DXXI) розщеплюють із твердої речовини розщеплювальною сумішшю, такою як 25%-ва трифтороцтова кислота у хлористому метилени, дихлорметані та інших, їм подібних, що дає на виході відповідну сполуку формули (Ir).

Сполуки формули (I), де X є CH, m є 1, L<sup>1</sup> є CH<sub>2</sub>, Y<sup>1</sup> є C(O), Y<sup>2</sup> є C(O), R<sup>3</sup> є фенілом, n є 1, та L<sup>2</sup> є NH-CHfe, можуть бути отриманими у відповідності зі способом, наведеним у Схемі 19.

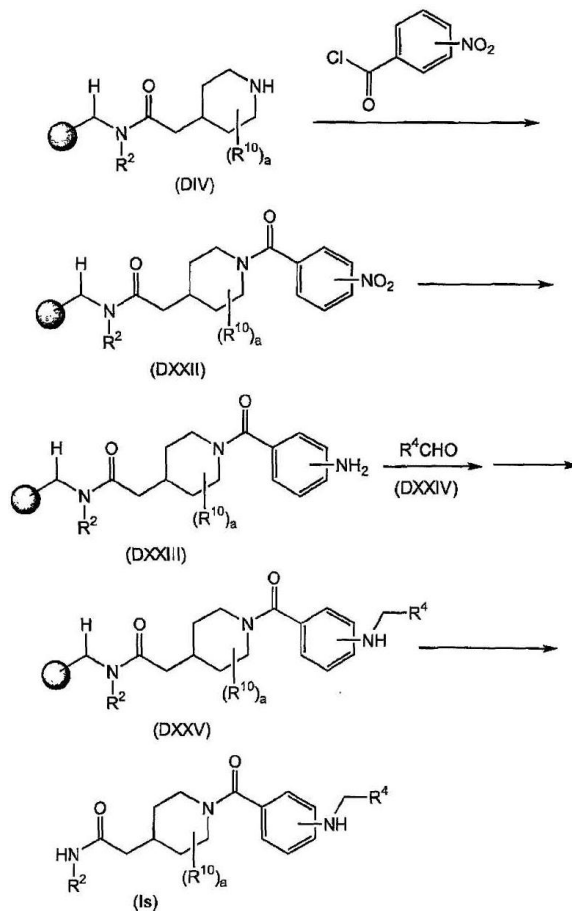


Схема 19

Більш особливо, сполуку формули (DIV), отриману як у Схемі 13, піддають реакції з хлористим нітробензоїлом, де нітро група є зв'язаною у 2, 3 або 4 позиції, у кількості у діапазоні від приблизно 3 до приблизно 8 еквівалентів, переважно приблизно 5 еквівалентів, у присутності органічної основи, такої як піридин, TEA, DIPEA та інших, їм подібних, де основа є присутньою у кількості у діапазоні від приблизно 3 до приблизно 8 еквівалентів, переважно приблизно 6 еквівалентів, у галогенованому розчиннику, такому як хлористий метилен, хлороформ та інших, їм подібних, що дає на виході відповідну сполуку формули (DXXII).

Сполуку формули (DXXII) послаблюють за допомогою обробки послаблюючої речовини, такої як хлористе олово (II), NaBH<sub>4</sub>, хлорне залізо та інших, їм подібних, в органічному розчиннику, такому як DMF, N-метил-піролідинон, у присутності приблизно 1% води за об'ємом, що дає на виході відповідну сполуку формули (DXXIII).

Сполуку формули (DXXIII) піддають реакції з відповідно заміщеним альдегідом формули (DXXIV), де альдегід є присутнім у кількості у діапазоні від приблизно 5 до приблизно 15 еквівалентів, переважно приблизно 10 еквівалентів, у суміші розчинників, таких як DCE/TMOF, DCM/TMOF, DMF/TMOF та інших, їм подібних; потім промивають органічним розчинником, таким як DCE, DMF та іншими, їм подібними, переважно DCE (для вилучення надлишків сполуки формули (DXXIV)); а потім обробляють відновлюючою речовиною, та-

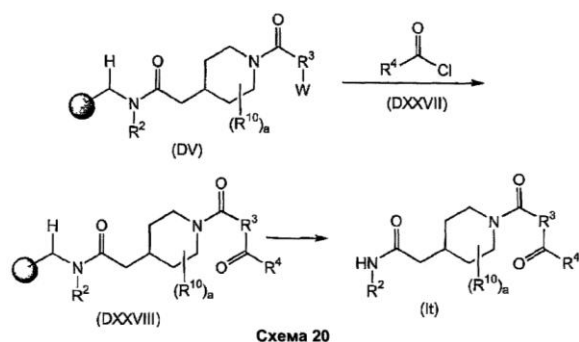


кою як  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ , у кількості у діапазоні від приблизно 3 до приблизно 8 еквівалентів, переважно приблизно 5 еквівалентів, у органічному розчиннику, такому як DCE, хлороформ, та інших, їм подібних, що дає на виході відповідну сполуку формули (DXXV).

Сполуку формули (DXXV) розщеплюють із твердої речовини розщеплювальною сумішшю, такою як 50%-ва TFA у DCM та інші, їм подібні, що дає на виході відповідну сполуку формули (Is).

При необхідності, сполуку формули (Is) надалі піддають реакції з хлорангідридом, сполукою формули  $\text{R}^5\text{-C}(\text{O})\text{Cl}$ , сполукою формули (DVII), такою як ацетилхлорид, хлористий бензоїл, та іншими, їм подібними, у присутності органічної основи, такої як TEA, DIPEA, піридин, та інших, їм подібних, у галогенованому розчиннику, такому як хлористий метилен, дихлоретан, та інших, їм подібних, та надалі до заміщеної кінцевої вторинної групи амінів.

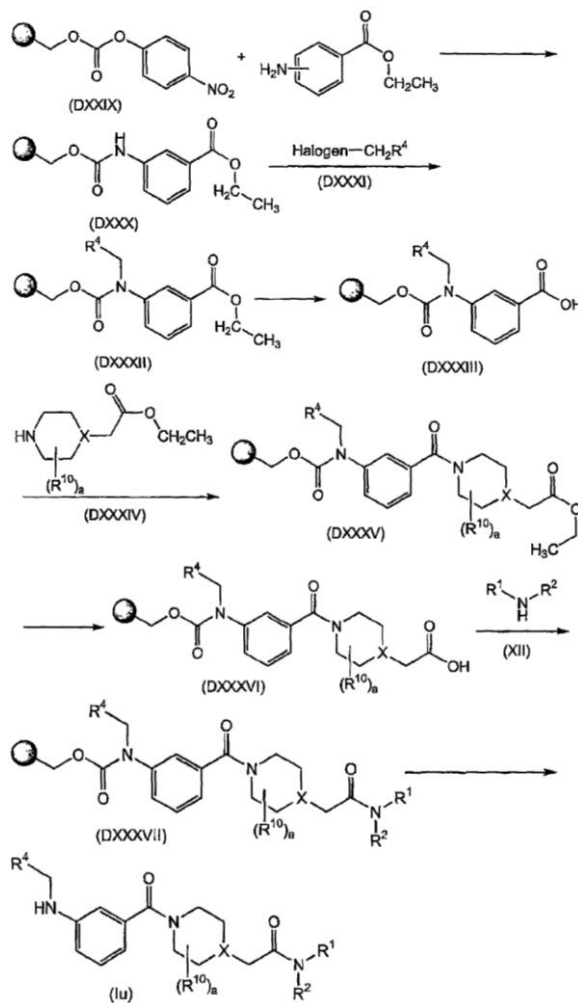
Сполуки формули (I), де  $m \in 1$ ,  $\text{L}^1 \in \text{CH}_2$ ,  $\text{Y}^1 \in \text{C}(\text{O})$ ,  $\text{R}^1 \in \text{гідрогеном}$ ,  $\text{Y}^2 \in \text{C}(\text{O})$ ,  $n \in 1$  та  $\text{L}^2 \in \text{C}(\text{O})$ , можуть бути отриманими у відповідності зі способом, наведеним у Схемі 20.



Більш особливо, сполуку формули (DV), отриману як у Схемі 13, піддають реакції з тонкою металічною сіткою з магнію, переважно у присутності додатка, такого як хлористий цинк, тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) та інших, їм подібних, переважно хлористого цинку, у розчиннику, такому як діетиловий ефір, THF та інших, їм подібних, при температурі, достатньої для початку формування магнієорганічного галіду, а потім піддають реакції з відповідно заміщеним хлорангідридом, сполукою формули (DXXVII), що дає на виході відповідну сполуку формули (DXXVIII).

Сполуку формули (DXXVIII) розщеплюють із твердої речовини розщеплювальною речовиною, такою як 25%-ва трифтороцтова кислота у хлористому метилени, DCE та інших, їм подібних, при температурі навколишнього середовища, що дає на виході відповідну сполуку формули (It).

Сполуки формули (I), де  $\text{Y}^1 \in \text{C}(\text{O})$ ,  $m \in 1$ ,  $\text{L}^1 \in \text{CH}_2$ ,  $\text{Y}^2 \in \text{C}(\text{O})$ ,  $\text{R}^3 \in \text{фенілом}$ ,  $n \in 1$ , та  $\text{L}^2 \in \text{NH-CH}_2\text{-O}$ , можуть бути отриманими у відповідності зі способом, наведеним у Схемі 21.



Більш особливо, смолу формули (DXXIX), що є у продажу, піддають реакції з відповідно заміщеним амінобензойним складним ефіром (де аміно група є зв'язаною у 2, 3 або 4 позиції), де амінобензойний складний ефір є присутній у кількості у діапазоні від приблизно 5 до приблизно 15 еквівалентів, переважно приблизно 10 еквівалентів, у присутності додатка, такого як HOBT, N, O-бис(триметилсіліл)ацетамід із DMAP та інших, їм подібних, де каталізатор є присутнім у кількості у діапазоні від приблизно 3 до приблизно 8 еквівалентів, переважно приблизно 5 еквівалентів, та у присутності органічної основи, такої як DIPEA, TEA, піридин та інших, їм подібних, де органічна основа є присутньою у кількості у діапазоні від приблизно 5 до приблизно 15 еквівалентів, переважно приблизно 10 еквівалентів, у суміші розчинників DCM/NMP, DCM/THF та інших, їм подібних, переважно DCM/NMP зі співвідношенням 67%/33% (за масою), що дає на виході відповідну сполуку формули (DXXX).

Сполуку формули (DXXX) піддають реакції із сильною основою, такою як NaH, т-бутил-ONa та іншими, їм подібними, переважно NaH, де основа є присутньою у кількості у діапазоні від приблизно 2 до приблизно 4 еквівалентів, переважно приблизно 3 еквівалентів, в органічному розчиннику, такому як DMF, NMP та інших, їм подібних, а потім

піддають реакції з від приблизно 5 до приблизно 15 еквівалентів сполуки формули (DXXXI), де  $R^4$  є таким, як попередньо визначено, переважно приблизно 10 еквівалентів, що дає на виході відповідну сполуку формули (DXXXII).

Сполуку формули (DXXXII) гідролізують із водною основою, такою як NaOH, карбонат натрію та іншими, їм подібними, переважно NaOH, у присутності органічного розчинника, такого як DME, THF та інших, їм подібних, переважно DME, при температурі у діапазоні 25-80°C, переважно при температурі приблизно 55°C, що дає на виході відповідну сполуку формули (DXXXIII).

Сполуку формули (DXXXIII) з'єднують із відповідно заміщеною сполукою формули (DXXXIV), у присутності з'єднувальної речовини, такої як DIC, HATU/DIPEA та інших, їм подібних, переважно HATU/DIPEA, в органічному розчиннику, такому як DMF, NMP та інших, їм подібних, переважно NMP, що дає на виході відповідну сполуку формули (DXXXV).

Сполуку формули (DXXXV) гідролізують із водною основою, такою як NaOH, карбонат натрію та інших, їм подібних, переважно NaOH, у присутності органічного розчинника, такого як DME, THF та інших, їм подібних, переважно DME, при температурі у діапазоні приблизно 25-80°C, переважно при температурі приблизно 55°C, що дає на виході відповідну сполуку формули (DXXXVI).

Сполуку формули (DXXXVI) піддають реакції з відповідно заміщеною сполукою формули (XII), де  $R^1$  та  $R^2$  є такими, як попередньо визначено, у присутності з'єднувальної речовини, такої як DIC, HATU/DIPEA та інших, їм подібних, переважно HATU/DIPEA, в органічному розчиннику, такому як DMF, NMP та інших, їм подібних, переважно NMP, що дає на виході відповідну сполуку формули (DXXXVII).

Сполуку формули (DXXXVII) розщеплюють із твердої речовини кислотною розщеплювальною сумішшю, такою як 50%-ва трифтороцтова кислота в хлористому метилени, що дає на виході відповідну сполуку формули (II).

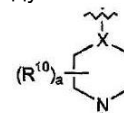
Сполуки формули (I), де  $Y^1$  та  $Y^2$  є кожний C (S), можуть бути отриманими за допомогою реакції відповідної сполуки формули (1), де  $Y^1$  та  $Y^2$  є кожний C (O), із реагентом Лавессона (2,4-біс(4-метоксифеніл)-1,3-дитіа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфід), у присутності розчинника, такого як толуол, ксілол та інших, їм подібних.

Сполуки формули (I), де один з  $Y^1$  або  $Y^2$  є C (S), можуть бути отриманими за допомогою реакції відповідно заміщеною проміжною сполукою, де один з  $Y^1$  або  $Y^2$  є C (O), із реагентом Лавессона у присутності розчинника, такого як толуол, ксілол та інших, їм подібних, що дає на виході відповідну проміжну сполуку, де вказані  $Y^1$  та  $Y^2$  є C (S), а потім надалі за допомогою реакції проміжної сполуки у відповідності з попередньо розкритими способами, щоб отримати на виході бажану сполуку формули (I).

Досвідченому фахівцю у цій галузі зрозуміло, що сполуки формули (I), де  $R^3$  є вибраними із заміщеного арилу, заміщеного аралкілу, заміщеного гетероарилу або заміщеного гетероциклоалкілу та замісник на арилі, аралкілі, гетероарилі або гете-

роциклоалкілній групі є  $-(L^2)_n-R^4$ , можуть бути отриманими за допомогою приєднання хлористого дибромо- або дийодобензоїлу або дибромо- або дийодобензойної кислоти до відповідно заміщеного піперазину або піперидину попередньо описаним способом, а потім за допомогою реакції дибромо- або дийодозаміщеного продукту з, принаймні, 2 мольними еквівалентами або сполуки формули (XXXVI) (тобто,  $R^4$ -боронової кислоти), як описано у Схемі 7, або сполуки формули (IX) (тобто, сполуки формули  $R^4-L^2-H$ ), як описано у Схемі 1.

Досвідченому фахівцю у цій галузі зрозуміло, що безліч різних сполук даного винаходу можна отри-



мати за допомогою приєднання на складових частинах  $-(L^1)_m-Y^1-NR^1R^2$  та  $-Y^2-R^3-(L^2)_n-R^4$  за допомогою селективного об'єднання етапів з'єднання бажаної частини  $-(L^1)_m-Y^1-NR^1R^2$  з етапами з'єднання бажаних частин  $-Y^2-R^3-(L^2)_n-R^4$ .

Тому, даний винахід спрямовано на створення способу лікування захворювань нервової системи у пацієнта, який цього потребує, що включає призначення пацієнту будь-якої з визначених у цьому опису сполук у кількості, що достатня для лікування вказаного захворювання. Сполука може призначатися пацієнту будь-яким з традиційних шляхів введення, включаючи, але, не обмежуючись ними, внутрішньовенним, оральним, підшкірним, внутрішньом'язовим, внутрішньошкірним, парентеральним. Кількість сполуки, яка є ефективною для лікування захворювання нервової системи, складає від 0,1 мг до 200 мг на кілограм ваги тіла пацієнта.

Даний винахід також спрямований на створення фармацевтичних композицій, що містять одну або більше сполук даного винаходу в сполученні з фармацевтично прийнятним носієм. Переважно ці сполуки є у формах одиниць дозування, таких як таблетки, пігулки, капсули, порошки, гранули, стерильні парентеральні розчини або суспензії, дозовані аерозолі або рідкі спреї, краплі, ампули, автоінжекторні пристрої або супозиторії; для перорального, парентерального, інтраназального, сублінгвального або ректального призначення, або для введення за допомогою інгаляції або інсуфляції. Як альтернативний варіант, композиції можуть бути представлені у для призначення один раз на тиждень, або один раз на місяць; наприклад, нерозчинної солі активної сполуки, такої як деканоатна сіль, і можуть бути адаптовані для отримання накопичувального препарату для внутрішньом'язової ін'єкції. Для отримання твердих композицій, таких як таблетки, головний активний компонент змішують з фармацевтично прийнятним носієм, наприклад, звичайним наповнювачем для таблеток, таким як крохмаль, лактоза, цукроза, сорбітол, тальк, стеаринова кислота, стеарат магнію, дифосфат кальцію, або гуми та інші фармацевтичні розріджувачі, наприклад, вода, для отримання твердої пре-рецептури композиції, що містить гомогенну суміш сполуки даного винаходу або її фармацевтично прийнятну сіль. Гомогенність по відношенню до такої пре-рецептури композиції

означає, що активний компонент повністю диспергований по всій композиції так, що вона з легкістю може бути розділена на еквівалентні ефективні одиничні форми дозування, такі як таблетки, пілюлі та капсули. Така тверда пре-рецептура композиції потім розділяється на окремі одиничні форми дозування вищезгаданих типів, що містять від приблизно 5мг до приблизно 1000мг активного компоненту даного винаходу. Таблетки або пілюлі з нових композицій можуть бути покриті, або якимось іншим чином оброблені, для отримання форми дозування з продовженою дією. Для прикладу, таблетки або пілюлі можуть містити внутрішній та зовнішній компонент дозування, останній у вигляді оболонки над першим. Два компоненти можуть бути розділені ентеральним прошарком, що призначений для запобігання розпаду в шлунку та дозволяє внутрішньому шару дійти незмінним до дванадцятипалої кишки, або затримати його вивільнення. Для такого покриття або ентерального прошарку може бути застосовано велику кількість матеріалів, серед таких матеріалів велика кількість полімерних кислот із такими матеріалами як шеклак, цетиловий спирт та ацетат целюлози.

Рідкі форми, в яких присутні нові композиції можуть застосовуватись для призначення перорально або за допомогою ін'єкцій, включають водні розчини, переважно сиропи зі смаковими добавками, водні або масляні суспензії, та емульсії зі смаковими добавками з харчовими оліями, такими як бавовняна олія, кунжутна олія, кокосова олія або арахісова олія, а також еліксири та подібні медичні носії. Придатними диспергуючими або суспендувальними агентами для водних суспензій є синтетичні та натуральні гуми, такі як трагакант, акація, альгірати, декстран, карбоксиметилцелюлоза натрію, метилцелюлоза, полівінілпіролідон або желатин.

Коли способи отримання сполук цього винаходу дають у результаті суміш стереоізомерів, такі ізомери можуть бути розділені звичайними шляхами, наприклад, препаративною хроматографією. Сполуки можуть бути отримані у формі рацемату, або окремі енантіомери можуть бути отримані або за допомогою енантіоселективного синтезу, або за допомогою розділення ізомерів. Ізомери можуть, наприклад, бути розділені на окремі енантіомери стандартними шляхами, такими як утворення діастереомерних пар через утворення солей з оптично активною кислотою, такими як (-)-ди-п-толуол-О-винна кислота та/або (+)-ди-п-толуол-L-винна кислота, із наступною фракційною кристалізацією або регенерацією вільної основи. Сполуки можуть також бути розділені за допомогою формування діастереомерних складних ефірів або амідів, із наступним хроматографічним розділенням та видаленням допоміжного хірального центру. Як альтернативний варіант, сполуки можуть бути розділені, використовуючи хіральної колонки рідинної хроматографії високого тиску.

Під час будь-яких способів отримання сполук даного винаходу, може бути необхідно та/або бажано захистити чутливі або реактивні групи на будь-якій зв'язаній з ними молекулі. Цього можна досягти за допомогою використання звичайних захисних груп, таких, які описані в [Protective

Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Renum Press, 1973; та T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley & Sons, 1991]. Захисні групи можуть бути вилучені на придатному наступному етапі, використовуючи способи, що відомі з рівня техніки.

Спосіб лікування захворювань нервової системи, що описаний у даному винаході, може бути проведений з використанням фармацевтичної композиції, що містить будь-яку з визначених у цьому опису сполуку, та фармацевтично прийнятний носій. Фармацевтична композиція може містити приблизно від 5мг до 1000мг, переважно приблизно від 10мг до 500мг, сполуки та може бути у вигляді будь-якої форми, що є придатною для обраного режиму призначення. Носії включають необхідні та інертні фармацевтичні наповнювачі, включаючи, але, не обмежуючись тільки ними, зв'язуючі речовини, суспендувальні агенти, лібриканти, смакові добавки, підсолоджувачі, консерванти, барвники та покриття. Композиції, що придатні для перорального призначення, включають тверді форми, такі як пілюлі, таблетки, каплетти, капсули (кожна включаючи миттєвого виділення, тривалого виділення, та безперервного виділення), гранули, порошки та рідкі форми, такі як розчини, сиропи, еліксири, емульсії та суспензії. Форми, що використовуються для парентерального призначення, включають стерильні розчини, емульсії та суспензії.

Переважно, сполуки даного винаходу можуть призначатися однією добовою дозою, або загальна добова доза може бути розділена на дози, що приймаються два, три або чотири рази на день. Надалі, сполуки даного винаходу можуть бути призначені інтраназально, через топичне використання інтраназальних засобів, або з використанням трансдермальних пластирів на шкіру, добре відомих із рівня техніки. Для призначення у формі трансдермальної системи доставки, призначення доз, звичайно, повинно бути значно більш тривалим, ніж при періодичному призначенні дозових форм.

Наприклад, для перорального призначення у формі таблетки або капсули, активний компонент ліків повинен поєднуватись з нетоксичним фармацевтично прийнятним інертним носієм, таким як етанол, гліцерин, вода та інших, їм подібних. Більш того, якщо бажано або необхідно, придатні зв'язувальні речовини, лібриканти, дезінтегруючі агенти та барвники також можуть включатися до суміші. Придатні зв'язуючі речовини включають, без обмеження, крохмаль, желатин, натуральний цукор, такий як глюкоза, бета-лактоза, підсолоджувачі, натуральні або синтетичні гуми, такі як акація, трагакант або натрію олеат, натрію стеарат, стеарат магнію, бензоат натрію, ацетат натрію, хлорид натрію, та інших, їм подібних. Дезінтегруючі агенти включають, без обмеження ними, крохмаль, метилцелюлозу, агар, бентоніт, ксантанову гуму та інших, їм подібних.

Рідкі форми можуть включати смакові добавки, суспендувальні або диспергуючі агенти, такі як синтетичні та натуральні гуми, наприклад, трагакант, акація, метилцелюлоза та інших, їм подібних. Для парентерального призначення, бажаними є

стерильні суспензії та розчини. Ізотонічні препарати, звичайно, містять консерванти та застосовуються, коли бажаним є внутрішньовенне призначення.

Сполуки даного винаходу можуть також призначатися у формі ліпосомних систем доставки, таких як маленькі уніламельярні бульбашки, великі уніламельярні бульбашки та мультиламельярні бульбашки. Ліпосоми можуть бути утворені з великої кількості фосфоліпідів, таких як холестерол, стеариламін та фосфатидилхоліни.

Сполуки даного винаходу можуть також доставлятися за допомогою використання моноклональних антитіл як індивідуальних носіїв, із якими з'єднані молекули сполуки. Сполуки даного винаходу також можуть з'єднуватися з розчинними полімерами, як носіями ліків. Такі полімери можуть включати полівинілпіролідон, кополімер пірану, полігідроксипропілметакріламідифенол, полігідроксиетил-аспартамідифенол або поліетиленоксид-полілізін, заміщений пальмітоїловим залишком. Надалі, сполуки даного винаходу також можуть з'єднуватися з класом полімерів, що біоруйнуються, які є корисним для керованого вивільнення ліків, наприклад, полімолочна кислота, полі-ε-капролактан, полігідроксибутанова кислота, поліортоскладні ефіри, поліацеталі, полідигідропірани, поліціаноакрілати та перекресні та амфіпатичні блок-кополімери гідрогелів.

Сполуки даного винаходу можуть призначатися в будь-якій з нижченаведених композицій відповідно до встановленого режиму дозування, що встановлений фахівцями, для лікування захворювання нервової системи, де таке лікування необхідне.

Щоденна доза продуктів може змінюватися у широких межах, від 5мг до приблизно 1000мг на дорослу людину на день. Для перорального призначення, композиції переважно застосовуються у формі таблеток, які містять приблизно 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 та 500мг активного компоненту для симптоматичного регулювання дози для пацієнта, якого лікують. Ефективна кількість ліків, звичайно, досягається при дозуванні від приблизно 0,1мг/кг до приблизно 200мг/кг маси тіла на день. Переважним є дозування від приблизно 0,2мг/кг до приблизно 100мг/кг маси тіла на день, та особливо від приблизно 0,5мг/кг до приблизно 75мг/кг маси тіла на день. Сполуки можуть призначатися від одного разу на день до 4 разів на день.

Оптимальні дозування для введення можуть бути легко визначені фахівцем у цій галузі, та можуть змінюватися у залежності від обраної сполуки, сили препарату, режиму призначення та прогресу у стані хвороби. Також певну роль можуть відігравати фактори, що залежать від конкретного пацієнта, якого лікують, включаючи його вік, вагу, дієту або час призначення, що обумовлюють необхідність корекції дозування.

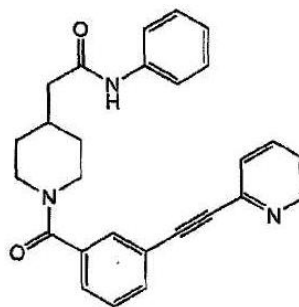
Наступні Приклади наводяться для полегшення розуміння винаходу, та не призначені і не повинні розглядатися як обмеження винаходу, який розкривається у наведеній нижче формулі.

Якщо інакше не зазначено,  $^1\text{H}$  ЯМР виконували або на спектрометрі Брукера Avance 300МГц

NMR або на спектрометрі Брукера AC-300МГц NHR. Розраховані номери молекулярної маси являють собою середнє значення, яке базується на надлишку ізотопів, та виміряні молекулярні маси визначалися на мас-спектрометрі Micromass Platform LC LC/MS, який обладнано джерелом електророзпилення іонів.

Приклад 1

N-феніл-1-[3-(2-піридинілетиніл)бензоіл]-4-піперидинацетамід  
Сполука 10



Етап А:

До розчину 1-бензилпіперидинону (25г, 0,132моль) у толуолі (300мл) під тиском азоту при кімнатній температурі додавали (карбетоксиметил) трифенілфосфоран (48г, 0,138моль). Реакційну суміш нагрівали з оберненим охолодженням та надавали можливість для перемішування при температурі утворення флегми протягом ночі. Реакційній суміші надавали можливість охолонути до кімнатної температури та вилучали толуол за допомогою роторного випарювання. Отриману у результаті неочищену маслянисту речовину очищували за допомогою колонкової хроматографії використовуючи градієнт від 0 до 20% EtOAc/Гексани як розчинник елюювання, що дало на виході продукт у вигляді маслянистої речовини жовтого кольору.

Етап В:

До розчину продукту, отриманого на Етапі А (21г, 0,081моль) в EtOH (100мл), у балон гідрогенізації, який мав такий самий рівень нітрогену, додавали каталізатор Пеарлмана (гідроокис паладію, 20 % за вагою Pd (суха вага) з основою на карбоні) (2,1г, 10% за вагою). Розчин піддавали впливу водню у змішувачі Парра (Parr) при тиску 345кПа (50psi) протягом 15 годин. Суспензію фільтрували крізь Целіт, та EtOH вилучали за допомогою роторного випарювання, що дало на виході продукт у вигляді безкольорової рідини.

Етап С:

До розчину продукту, отриманого на Етапі В (16,3г, 0,095моль) в хлористому метилені (300мл) під нітрогеном при температурі 0°C додавали триетиламін (27мл, 0,2моль) та хлористий 3-бромобензоїл (13,9мл, 0,1моль). Розчину надавали можливість нагрітисся до кімнатної температури та перемішували протягом 2 годин. Хлористий метилен вилучали у вакуумі та залишок розділяли між водою (300мл) та EtOAc (500мл). Шари відділяли та органічний шар висушували соляним розчином (500мл), висушували над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та концентрували шляхом роторного

випаровування. Неочищену маслянисту речовину очищували за допомогою колонкової хроматографії елюйованої градієнтом від 0 до 20% EtOAc/Гексани, що дало на виході продукт у вигляді маслянистої речовини оранжевого кольору.

#### Етап D:

Суміш сполуки, отриманої на Етапі C (20г, 0,056моль), 2-етинілпіридину (7,6г, 0,073моль), CuI (2г), хлористий бис-трифенілфосфінпаладій (II) (2г, 5моль), триетиламін (12мл) та диметилформамід нагрівали до температури 130°C в герметичній трубці протягом 48 годин. Реакційній суміші надавали можливість нагрітись до кімнатної температури та потім розділяли між водою (200мл) та EtOAc (200мл). Розчин із частинками фільтрували крізь Целіт та шари відділяли. Водний розчин екстрагували з EtOAc (2×200мл). Комбіновані органічні шари промивали соляним розчином (4×100мл), висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували шляхом роторного випаровування. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії елюйованої сумішшю 1 :1 EtOAc/Гексани, що дало на виході продукт у вигляді маслянистої речовини темного кольору.

#### Етап E:

До розчину сполуки, отриманої на Етапі D (8г, 0,02моль) в THF (200мл) при кімнатній температурі додавали розчин LiOH (1,01г, 0,04моль) у воді (100мл). Реакційній суміші надавали можливість перемішуватися при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин підкислювали за допомогою додавання лимонної кислоти (8г, 0,04моль) та екстрагували EtOAc (2×200мл). Органічний шар висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували шляхом роторного випаровування, що дало на виході продукт у вигляді маслянистої речовини темного кольору.

#### Етап F:

До розчину сполуки, отриманої на Етапі E (6г, 0,017моль) в хлористому метилені (150мл) при кімнатній температурі під нітрогеном додавали анілін (1,7мл, 0,018моль) та триетиламін (4,8мл, 0,035моль). Розчин охолоджували до температури 0°C та потім додавали ізобутил хлороформат (2,6мл, 0,02моль). Реакційній суміші надавали можливість нагрітись до кімнатної температури та перемішували протягом 30 хвилин. Хлористий метилен вилучали у вакуумі та до залишку додавали EtOAc (300мл). Органічний розчин промивали соляним розчином (300мл), висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували та концентрували шляхом роторного випаровування. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії елюйованої сумішшю 1:1 EtOAc/Гексани, що дало на виході продукт у вигляді маслянистої речовини коричневого кольору.

#### Етап G:

До неочищеного продукту, отриманого на етапі F додавали EtOAc (100мл) та 1N HCl у діетиловому ефірі (15мл, 0,15моль). Летючі фракції вилучали у вакуумі та отриману у результаті тверду речовину висушували у вакуумі, що дало на виході вказану у заголовку сполуку у вигляді солі HCl.

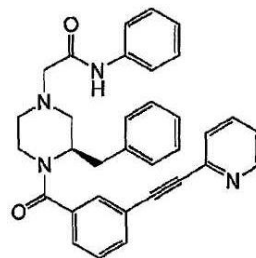
<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,23-1,34 (м, 2H), 1,79 (д, J=0,03Гц, 1H), 1,95 (д, J=0,81МГц, 1H), 2,17-2,22 (м, 1H), 2,38 (т, J=0,64, 1,83Гц, 2H), 2,95

(м, 1H), 3,21 (м, 1H), 3,69 (м, 1H), 4,65 (м, 1H), 7,10 (т, 1H, J=2,24, 3,39Гц, 1H), 7,31 (т, J=3,19, 3,75Гц, J=3,19, 2H), 7,55 (д, J=1,29Гц, 2H), 7,62 (д, J=0,16Гц, 2H), 7,79 (с, 1H), 7,82-7,86 (м, 1H), 8,05 (м, 1H), 8,26 (д, J=0,90Гц, 1H), 8,64 (т, J=2,58, 2,70Гц, 2H), 8,87 (д, J=0,1Гц, 1H)

MH<sup>+</sup> 424,25

#### Приклад 2

N-феніл-3R-бензил-4-[3-(2-піридинілетиніл)бензоіл]-1-піперазинацетамід  
Сполука 203



#### Етап A:

N-(трет-Бутоксикарбоніл)-D-фенілаланін (2,00г, 7,54ммоль) розчиняли у сухому дихлорметані (50мл). Додавали триетиламін (1,91г, 18,85ммоль), а потім ізобутилхлороформат (1,03г, 7,54ммоль), та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Додавали хлоргидрат гліцинметилового ефіру (1,14г, 9,05ммоль) та суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш виливали у розділювальну лійку та послідовно промивали водним розчином соляної кислоти (1,0N, 50мл), насиченим водним розчином бікарбонату натрію та соляним розчином. Органічну фазу концентрували під вакуумом, що дало безкольорову маслянисту речовину, яку розчиняли у мурашиній кислоті (100мл). Після перемішування протягом 2 годин при кімнатній температурі, розчин випаровували під вакуумом, що забезпечило маслянисту речовину жовтого кольору, яку розчиняли у розчині 2-бутанолу (50мл) та толуолі (50мл). Суміш кип'ятили у незакупореній колбі з рівнем розчинників, яку підтримували за допомогою додавання 2-бутанолу. Потім реакційну суміш охолоджували та зберігали протягом ночі при температурі -20°C. Отриманий у результаті осад білого кольору відбирали за допомогою вакуумної фільтрації, що дало на виході продукт дикетопіперазину.

#### Етап B:

[Як описано у Jung та інші, у J. Org. Chem., 1985, 50, 4909-4913]

Сполуку дикетопіперазину, отриману на Етапі A, (0,640г, 3,13ммоль) додавали до перемішаного розчину боран-THF (1,0M. в THF, 31,3мл, 31,3ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 4 діб при кімнатній температурі, а потім гасили за допомогою повільного додавання водного розчину гідроксиду натрію (1,0N). Розчин екстрагували дихлорметаном, висушували, концентрували під вакуумом та хроматографували (сілікагель, 10:90 метанол:дихлорметан), що дало на виході продукт (R)-2- бензилпіперазину.

#### Етап C:

Сполуку, отриману на Етапі B, (0,354г,

2,01ммоль) розчиняли у сухому THF (10мл). Додавали трет-бутоксид (1,0М. в THF, 2,21мл, 2,21ммоль) та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години. До розчину додавали 2-Бromo-N-фенілацетамід (0,516г, 2,41ммоль). Приблизно через 5 годин розбавляли діетиловим ефіром та водою. Розчин екстрагували діетиловим ефіром. Комбінований органічний розчин висушували, концентрували та хроматографували (сілікагель, 95:5 дихлорметан:метанол), що дало на виході продукт у вигляді твердої речовини білуватого кольору.

#### Етап D:

До розчину триетиламіну (4мл) та DMF (4мл) додавали 3-йодобензойну кислоту (1,48г, 5,97ммоль) та 2-етинілпіридин (0,923г, 8,95ммоль). Крізь розчин протягом 10 хвилин пропускали киплячий газ  $N_2$ , додавали хлористий бістрифенілфосфін паладію (II) хлориду та йодисту мідь (I). Розчин нагрівали з оберненим охолодженням до температури приблизно  $150^{\circ}C$  протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували, концентрували під вакуумом до приблизно 1мл, розбавлювали етилацетатом (100мл) та промивали соляним розчином. Органічний розчин екстрагували водним розчином гідроксиду натрію (1N, 100мл). Комбіновані основні екстракти нейтралізували концентрованою сірчаною кислотою, а потім екстрагували дихлорметаном. Органічні екстракти висушували та концентрували, що дало на виході продукт у вигляді порошку коричневого кольору.

#### Етап E:

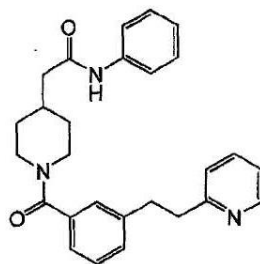
До розчину сполуки, отриманої на Етапі D (0,015г, 0,066ммоль) в дихлорметані (1мл) додавали триетиламін (0,008г, 0,083ммоль), а потім хлорангідрид щавлевої кислоти (2,0М. в дихлорметані, 0,033мл, 0,066ммоль). Темний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, та потім додавали сполуку, отриману на Етапі C (0,017г, 0,055ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш переносили безпосередньо до препаративної тарілки тонкошарової хроматографії для очищення (5:95 метанол:дихлорметан). Очищений продукт розчиняли у діетиловому ефірі та додавали соляну кислоту (1М розчину у діетиловому ефірі, 0,1мл). Потім суміш концентрували до сухого стану, що дало на виході у вигляді порошку білого кольору, як його хлористоводнева сіль.

$^1H$  ЯМР (300МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  2,9-3,1 (м, 1H), 3,3-4,0 (м, 8H), 4,2-4,4 (м, 2H), 7,0-7,9 (м, 14H), 8,00 (д,  $J=5,9$ Гц, 1H), 8,22 (м, 1H), 8,56 (м, 1H), 8,86 (br s, 1H)

MN<sup>+</sup> 515,37.

#### Приклад 3

N-феніл-1-[3-[2-(2-піридиніл)етил]бензоїл]-4-піперидинацетамід  
Сполука 72



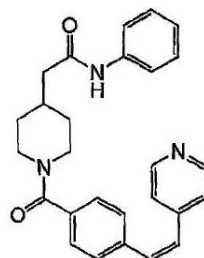
До розчину сполуки, отриманої як у Прикладі 1 (0,5г, 1,2ммоль) в етанолі (20мл), додавали Pd/карбон (10%) (0,1г) під  $N_2$ . отриману у результаті суміш піддавали дії водню при тиску 13,8кПа (20psi) в апараті для струшування Парра (Parr) протягом 2 годин. Суміш піддавали вакуумній фільтрації крізь Целіт та фільтрат концентрували за допомогою роторного випарювання, що дало на виході зменшену кількість продукту у вигляді маслянистої речовини. Маслянисту речовину обробляли сумішшю 1N HCl/простий ефір (1,2мл), що дало на виході продукт у вигляді кристалічної солі соляної кислоти.

$^1H$  ЯМР (300МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  1,29-1,69 (м, 2H), 1,73-1,86 (м, 2H), 2,1-2,3 (м, 1H), 2,36 (м, 2H), 2,88-2,91 (м, 1H), 3,10-3,21 (м, 2H), 3,30-3,43 (м, 3H), 3,60-3,64 (м, 1H), 4,59-4,63 (м, 1H), 7,07 (т,  $J=7,43$ Гц, 1H), 7,26-7,41 (м, 6H), 7,55 (д, 2H,  $J=8,33$ Гц, 2H), 7,88-7,96 (м, 2H), 8,51 (т,  $J=6,75$ МГц, 1H), 8,74 (д,  $J=5,45$ МГц, 1H)

MN<sup>+</sup> 428,33

#### Приклад 4

N-феніл-1-[4-[(Z)-2-(4-піридиніл)етиніл]бензоїл]-4-піперидинацетамід  
Сполука 73



#### Етап A:

До охолодженого до температури льоду розчину піперидинового складного ефіру (12г, 0,07ммоль) у хлористому метилені (100мл) додавали TEA (19мл) та хлористий 4-йодоацетил (20г, 0,077ммоль). Отриману у результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Суміш фільтрували та фільтрат концентрували шляхом роторного випарювання. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, елююваної сумішшю 20/80 етилацетат/гексан, що дало на виході продукт у вигляді маслянистої речовини.

#### Етап B:

Йодобензоїл піперидину (6г, 0,015ммоль) з Етапу A, 4-етиніл піридин (2,0г, 0,02ммоль), CuI (0,3г, 5% вагових) та бістрифенілфосфін паладію дихлорид (0,54г, моль 5% вагових) вміщували до ізолюваної трубки з сумішшю TEA/DMF (5/5мл).

Отриману у результаті суміш перемішували при температурі 110°C протягом 3,5 годин. Суміш розділювали поміж етилацетатом (300мл) та водою (100мл). Шар етилацетату відділяли, промивали соляним розчином, висушували над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували та концентрували шляхом роторного випаровування. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії на сілікагелі, елююваної етилацетатом, що дало на виході продукт у вигляді маслянистої речовини оранжевого кольору.

#### Етап С:

До розчину складного ефіру піперидину (0,8г, 2,1ммоль) з Етапу В в етанолі (20мл) додавали каталізатор Ліндлара (0,16г). Отриману у результаті суміш піддавали дії водню при тиску 20,7кПа (3psi) в апараті для струшування Парра протягом 24 годин. Суміш піддавали вакуумній фільтрації та фільтрат концентрували шляхом роторного випаровування, що дало на виході суміш бажаного цис-алкенового продукту, алкінового початкового матеріалу та продукту алкілу, що цілком приводиться. Суміш застосовували без очищення.

#### Етап D:

До розчину суміші з Етапу С (0,68г, 0,0018ммоль) у  $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$  додавали  $\text{LiOH}$  (0,086г, 0,0036ммоль) та отриманому у результаті розчину надавали можливість перемішуватися при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали лимонну кислоту (0,7г) та суміш перемішували протягом ще 30 хвилин. Потім розчин екстрагували етилацетатом (100мл). Відділяли шар етилацетату, висушували над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та концентрували шляхом роторного випаровування, що дало на виході продукт у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

#### Етап E:

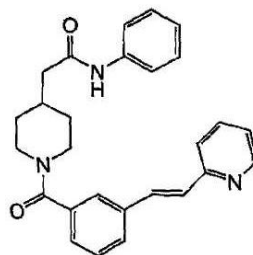
До розчину продукту з Етапу D (0,1г, 0,28ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TEA}$  (4мл/0,08мл) додавали ізобутил хлороформат (0,04мл, 0,31ммоль) у супроводі аніліну (0,03г, 0,31ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Неочищену суміш миттєво вміщували на препаративну тарілку тонкошарової хроматографії та очищували, що дало на виході продукт цис-алкenu.

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,18-1,36 (м, 2H), 1,69-1,94 (м, 2H), 2,10-2,15 (м, 1H), 2,28-2,37 (м, 2H), 2,80-2,94 (м, 1H), 3,06-3,17 (м, 1H), 3,62-3,71 (м, 1H), 4,53-4,61 (м, 1H), 6,90 (д,  $J=11,76\text{Гц}$ , 1H), 7,08 (д,  $J=11,76\text{Гц}$ , 1H), 7,28-7,61 (м, 9H), 7,81 (д,  $J=5,4\text{Гц}$ , 2H), 8,62 (д,  $J=5,80\text{Гц}$ , 2H)

$\text{Mn}^+$  426,27.

Приклад 5

N-феніл-1-[3-[(E)-2-(2-піридиніл)етиніл]бензоїл]-4-піперидинацетамід  
Сполука 74



#### Етап A:

До розчину йодобензоїл піперидину (3,0г, 7,5ммоль) DMF (50мл) при кімнатній температурі додавали TEA (50мл), біс(ацетато)біс(трифенілфосфін)паладію (II) (0,25г, 4% моль) та 4-вініл піридин (1,57мл, 15ммоль). Отриманий у результаті розчин нагрівали у ізольованій трубці при температурі 100°C протягом 48 годин. Розчин охолоджували до кімнатної температури та виливали на 100мл води. Розчин екстрагували етилацетатом (200мл). Шар етилацетату відділяли, промивали соляним розчином (2×100мл), висушували над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували шляхом роторного випаровування. Отриману у результаті неочищену маслянисту речовину очищували за допомогою колонкової хроматографії, елююваної етилацетатом, що дало на виході продукт у вигляді маслянистої речовини оранжевого кольору.

#### Етап B:

До розчину алкеніл піперидину (1,1г, 2,9ммоль) з Етапу A у THF (30мл) та воді (20мл) додавали  $\text{LiOH}$  (0,14г, 5,8ммоль) та отриманий у результаті розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали лимонну кислоту (1,4г) та продовжували перемішування протягом 10 хвилин. Розчин екстрагували етилацетатом (100мл). Шар етилацетату висушували над сульфатом натрію та концентрували, що дало на виході продукт у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

#### Етап C:

До розчину продукту, отриманому на Етапі B (0,1г, 0,28ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TEA}$  (4мл/0,08мл) додавали ізобутил хлороформат (0,04мл, 0,31ммоль) у супроводі аніліну (0,03г, 0,31ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Неочищену суміш миттєво очищували за допомогою препаративної тонкошарової хроматографії, що дало на виході продукт, який перетворювався у сіль соляної кислоти під час обробки сумішшю 1M  $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$ .

Вихід: 0,07г (58%)

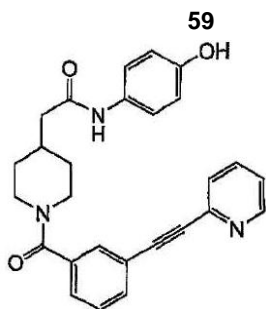
$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  1,20-1,35 (м, 2H), 1,71-1,93 (м, 2H), 2,11-2,18 (м, 1H), 2,28-2,37 (м, 2H), 2,86-2,98 (м, 1H), 3,10-3,21 (м, 1H), 3,65-3,77 (м, 1H), 4,60-4,69 (м, 1H), 7,07 (т,  $J=7,4\text{Гц}$ , 1H), 7,39 (т,  $J=7,6\text{Гц}$ , 2H), 7,44 (д,  $J=16,3\text{Гц}$ , 1H), 7,50-7,58 (м, 5H), 7,76 (с, 1H), 7,80-7,90 (м, 2H), 7,99 (д,  $J=16,3\text{Гц}$ , 1H)

$\text{Mn}^+$  426,30.

Приклад 6

N-(4-гідроксифеніл)-1-[3-(2-піридинілетиніл)бензоїл]-4-піперидинацетамід  
Сполука 75





До розчину N-феніл-1-[3-(2-піридинілетиніл)бензоїл]-4-піперидин-ацетаміду (0,3г, 0,86ммоль), отриманому як у Прикладі 1, в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{TEA}$  (4мл/0,24мл) додавали ізобутилу хлороформат (0,12мл, 0,9ммоль) у супроводі 4-амінофенолу (0,1г, 0,9ммоль). Суміш перемішували протягом 15 хвилин при кімнатній температурі. Неочищену суміш очищували за допомогою препаративної тонкошарової хроматографії, що дало на виході продукт, який перетворювали у сіль соляної кислоти під час обробки 1М  $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$ .

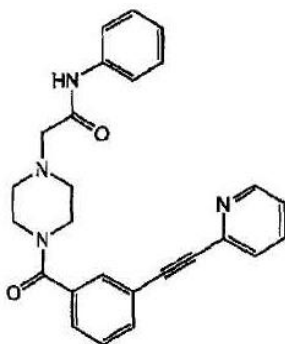
$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{DMSO}$ ):  $\delta$  1,14-1,25 (м, 2Н), 1,60-1,79 (м, 2Н), 2,00-2,08 (м, 1Н), 2,19-2,23 (м, 2Н), 2,77-2,86 (м, 1Н), 3,01-3,11 (м, 1Н), 3,49-3,80 (м, 1Н), 4,38-4,50 (м, 1Н), 6,66 (д,  $J=8,82\text{Гц}$ , 1Н), 7,35 (д,  $J=8,82\text{Гц}$ , 2Н), 7,44-7,60 (м, 5Н), 7,68 (д,  $J=7,61\text{Гц}$ , 2Н), 7,88 (м, 2Н), 8,62 (д,  $J=4,68\text{Гц}$ , 1Н), 9,14 (с, 1Н, OH), 9,63 (с, 1Н, NH)

$\text{Mn}^+$  440,34.

Приклад 7

N-феніл-4-[3-(2-піридинілетиніл)бензоїл]-1-піперазинацетамід

Сполука 106



Етап А:

До розчину 3-йодобензойної кислоти (7,86г, 29,5ммоль) у  $\text{DMF}$  (100мл) при кімнатній температурі додавали 1-(етоксикарбоніл)піперазин (5,08г, 29,5ммоль),  $N,N$ -діізопропілетиламін (DIPEA) (10,3мл, 59,0ммоль) та  $o$ -(7-аза-бензотріазол-1-іл) $N,N,N',N'$ -тетраметилуронію гексафторофосфат (HATU) (13,46г, 35,4ммоль). Отриманому у результаті розчину надавали можливість перемішуватися протягом 2 днів, а потім до розчину додавали воду (100мл). Розчин екстрагували етилацетатом (3×100). Органічні шари об'єднували, промивали водою та висушували над  $\text{MgSO}_4$ . розчин фільтрували та летючі фракції вилучали у вакуумі. Залишок очищували за допомогою флеш хроматографії на сітці сілікагелю (230-400), елюйованої сумішшю етилацетат/гексан (4:1), що дало на виході продукт у вигляді безкольорової маслянистої

речовини.

Етап В:

До перемішаного розчину сполуки, отриманої на Етапі А, (8,24г, 20,5ммоль) в метанолі (15мл) при кімнатній температурі, додавали розчин  $\text{KOH}$  (1,72г, 30,6ммоль) у воді (20мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1,5 годин краплями додавали водний розчин концентрованої  $\text{HCl}$  (5мл). Розчинник вилучали за допомогою роторного випаровування, а залишок розчиняли у метанолі. Осад білого кольору вилучали за допомогою фільтрації. Фільтрат концентрували до сухого стану шляхом роторного випаровування, що дало на виході неочищений продукт у вигляді солі  $\text{HCl}$ , твердої речовини білого кольору, яку використовували без подальшого очищення.

Етап С: (Сполука №102)

До розчину продукту, отриманому на Етапі В при кімнатній температурі, додавали анілін (2,29г, 24,6ммоль),  $N,N$ -діізопропілетиламін (21мл, 123ммоль) у  $\text{DMF}$  (50мл), 2-(1Н-бензотріазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафтор-фосфат (HBTU) (9,32г, 24,6ммоль). Отриманому у результаті розчину надалі можливість перемішуватися при кімнатній температурі протягом ночі, а потім додавали воду (50мл). Краплями додавали водний розчин  $\text{NaOH}$  (3N), поки розчин залишався злегка основним. Розчин екстрагували етилацетатом (3×50мл). Комбіновані органічні шари промивали водою (50мл) та висушували над  $\text{MgSO}_4$ . Розчин концентрували та залишок очищували за допомогою флеш хроматографії на сітці сілікагелю (230-400), елюйованої сумішшю 4:1 етилацетат/гексан, що дало на виході продукт у вигляді безкольорової маслянистої речовини.

Етап D:

До перемішаного розчину сполуки, отриманої на Етапі С (1,24г, 2,76ммоль), у суміші розчинників  $\text{DMF}$  (4,0мл) та триетиламіну (4,0мл) при кімнатній температурі додавали 2-етинілпіридин (0,57г, 5,53ммоль) та йодисту мідь (I) (0,052г, 0,27ммоль). Суміш енергійно дегазували за допомогою киплячого аргону протягом 10 хвилин. Потім додавали дихлоробіс(трифенілфосфін)паладію (II) (0,29г, 0,41ммоль). Розчин нагрівали при температурі  $118^\circ\text{C}$  у напірній трубці протягом 18 годин. Суміші надавали можливість нагрітися до кімнатної температури та летючі фракції вилучали за допомогою роторного випаровування. Залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії над сілікагелем, елюйованої сумішшю етилацетат/гексан (90/10), що дало на виході продукт у вигляді злегка кольорової маслянистої речовини, яку перетворювали у сіль соляної кислоти за допомогою обробки з  $\text{HCl}$  в етилацетаті.

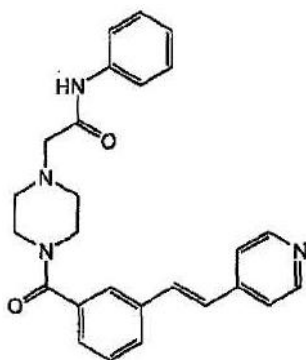
$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  2,41 (широкий, 8Н), 3,10 (с, 2Н), 5,96 (дд,  $J=7,8\text{Гц}$ , 1Н), 6,15 (дд,  $J=8,8\text{Гц}$ , 2Н), 6,33-6,55 (м, 4Н), 6,70 (д,  $J=7\text{Гц}$ , 1Н), 6,76 (с, 1Н), 6,85 (дд,  $J=6,7\text{Гц}$ , 1Н), 7,06 (д,  $J=8\text{Гц}$ , 2Н), 7,42 (дд,  $J=7,8\text{Гц}$ , 1Н), 7,68 (д,  $J=5\text{Гц}$ , 1Н)

$\text{Mn}^+$  425, 32.

Приклад 8

N-феніл-4-[3-[(Е)-2-(4-піридиніл)етеніл]бензоїл]-1-піперазинацетамід

Сполука 111



До розчину сполуки, отриманої на Етапі С Прикладу 7 (0,51г, 1,13ммоль), у суміші розчинників DMF (2,0мл) та триетиламіну (2,0мл) при кімнатній температурі додавали 4-етиленпіридин (0,23мл, 2,26ммоль). Суміш енергійно дегазували за допомогою киплячого аргону протягом 10 хвилин. Потім додавали дихлоробіс(трифенілфосфін)паладій (0,17г, 0,023ммоль). Розчин нагрівали при температурі 100°C у напірній трубці протягом 24 годин. Після вилучення розчинників за допомогою роторного випаровування, залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії над сілікагелем, елюйованої етилацетатом, що дало на виході продукт у вигляді безкольорової маслянистої речовини, яку перетворювали у сіль соляної кислоти за допомогою обробці з HCl в етилацетаті.

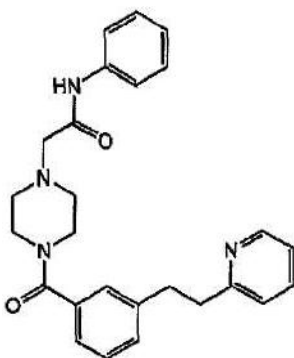
$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  3,59 (широкий, 8H), 4,27 (с, 2H), (дд,  $J=8,9\text{Гц}$ , 1H), 7,13 (дд,  $J=8,9\text{Гц}$  1H), 7,33 (дд,  $J=7,9\text{Гц}$ , 2H), 7,56-7,64 (м, 5H), 7,90-8,03 (м, 3H), 8,26 (д,  $J=7\text{Гц}$ , 2H), 8,75 (д,  $J=7\text{Гц}$ , 2H)

$\text{MH}^+$  427,26.

Приклад 9

N-феніл-4-[3-[2-(2-піридиніл)етил]бензоїл]-1-піперазинацетамід

Сполука 125



До розчину сполуки, отриманої як у Прикладі 8 (0,093г, 0,22ммоль), в етанолі при кімнатній температурі додавали паладій на карбоні (10%, 0,093г). Отриману у результаті суміш піддавали дії газу водороду при тиску 345кПа (50psi) протягом ночі. Розчин фільтрували крізь Целіт та фільтрат концентрували шляхом роторного випаровування. Залишок очищували за допомогою препаративної рідинної хроматографії високого тиску, що дало на виході продукт у твердій речовини білого кольору,

як сіль трифторацетату.

$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$  3,38 (широкий м, 8H), 3,88 (широкий, 4H), 4,13 (с, 2H), 7,13 (дд,  $J=7,7\text{Гц}$ , 1H), 7,30-7,44 (м, 6H), 7,58 (д,  $J=8\text{Гц}$ , 2H), 7,83-7,90 (м, 2H), 8,44 (дд,  $J=8,8\text{Гц}$ , 2H), 8,70 (д,  $J=6\text{Гц}$ , 1H)

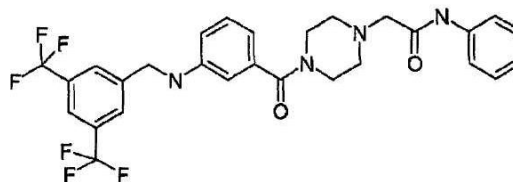
$\text{MH}^+$  429,26.

Приклад 10

4-[3-[[[3,5-

біс(трифторметил)феніл]метил]аміно]бензоїл]-N-феніл-1-піперазинацетамід

Сполука 501



Етап А:

Смола Вонга (Wang) п-нітрофенілкарбонату (10г, 6,67ммоль) набухала у змішаному розчиннику DCM (40мл) та NMP (20мл). До суспензії додавали 3-амінобензойний етиловий ефір (11,05г, 66,9ммоль), DIPEA (11,65мл, 66,9ммоль) та НОВТ (5,15г, 33,6ммоль). Суміш струшували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Розчинники вилучали за допомогою фільтрації, а смолу тричі поперемінно промивали за допомогою DCM та метанолу. Смолу висушували у вакуумі протягом 6 годин.

Етап В:

Карбаміновокисла смола з Етапу А набухала у NMP (60мл). До суспензії додавали NaH (884мл, 22,11ммоль). Після струшування протягом 3 годин при кімнатній температурі до реакційної суміші додавали бромистий 3,5-біс(трифторметил)бензил (6,75мл, 36,85ммоль). Суміш струшували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Розчинники вилучали за допомогою фільтрації, а смолу тричі промивали NMP, потім тричі поперемінно DCM та метанолом. Смолу висушували у вакуумі протягом 6 годин.

Етап С:

Алкільовану смолу з Етапу В суспендували у змішаному розчиннику водного розчину 1,0N NaOH (40мл) та DME (40мл). Суспензію струшували протягом 16 годин при температурі 55°C. Розчинники вилучали за допомогою фільтрації, а смолу тричі промивали водою, потім тричі поперемінно DCM та метанолом. Смолу висушували у вакуумі протягом 6 годин.

Етап D:

Смола бензойної кислоти з Етапу С (1,0г, 0,54ммоль) набухала у NMP (10мл). До суспензії додавали DIC (0,254мл, 1,62ммоль), НОВТ (248мл, 1,62ммоль) та 1-(етоксикарбонілметил)піперазин (279мл, 1,62ммоль). Суміш струшували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Розчинники вилучали за допомогою фільтрації, а смолу тричі промивали NMP, потім тричі поперемінно DCM та метанолом. Смолу висушували у вакуумі протягом 6 годин.

Етап E:

Замішену оцтову смолу етилового ефіру з Етапу D суспендували у змішаному розчиннику водного розчину 1,0N NaOH (5мл) та DME (5мл). Суспензію струшували протягом 16 годин при температурі 55°C. Розчинники вилучали за допомогою фільтрації, а смолу тричі промивали водою, потім тричі поперемінно DCM та метанолом. Смолу висушували у вакуумі протягом 6 годин.

#### Етап F:

Смолу оцтової кислоти з Етапу E розділяли на чотири частини, кожна з яких вміщували 0,135ммоль смоли. Одна частина набухала у NMP (2мл). До суспензії додавали анілін (0,0615мл, 0,675ммоль), HATU (1,03г, 0,675ммоль) та DIPEA (0,47мл, 0,675ммоль). Суспензію струшували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Розчинники вилучали за допомогою фільтрації, а смолу тричі промивали NMP, потім тричі поперемінно DCM та метанолом. Смолу висушували у вакуумі протягом 6 годин.

#### Етап G:

Смолу з Етапу F обробляли розщеплювальним змішаним розчином 50:50 TFA:DCM та розщеплювальний розчин випаровували, що дало можливість виділити продукт із смоли. Продукт очищували за допомогою напів-препаративної рідинної хроматографії високого тиску зі зворотною фазою на колонці 20X100 mm J'sphere H-80 YMC, використовуючи градієнт від 90:10:0,1 вода:ацетонітрил:TFA до 10:90:0,1 вода:ацетонітрил:TFA. Продукт висушували у швидкісному вакуумі та аналізували за допомогою ES+/MS/зворотної фази рідинної хроматографії високого тиску.

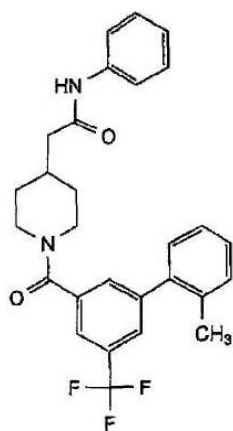
MH<sup>+</sup> 565,3

Сполуку 505 (RWJ-406275-279) отримували у відповідності до вищеописаної процедури, використовуючи 1-(етоксикарбонілметил) піперидин на Етапі D та відповідний вибір та заміщення відповідно заміщених амінів на Етапі F.

#### Приклад 11

1-[[2'-метил-5-(трифторметил)[1,1'-біфеніл]-3-іл]карбоніл]-N-феніл-4-піперидинацетамід

Сполука 312



#### Етап 1:

FMPB смолу (120мл, 0,12ммоль) [придбану у Ilogi] вміщували до поліпропіленової трубки діаметром 3 мм та промивали DMF (2×1мл). Смолу су-

спендували у DMF (0,5мл) та триметил ортоформаті (0,5мл), додавали анілін (0,056мл, 0,61ммоль), оцтову кислоту (20 l) та триацетоксиборогідрид натрію (129мл, 0,61ммоль). Отриману у результаті гідросуміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Смолу відфільтровували та промивали DCM (2×1мл), метанолом (2×1мл), водою (2×1мл), метанолом (2×1мл), DCM (1мл), метанолом (1мл), DCM (1мл), метанолом (1мл), DCM (4×1мл).

#### Етап 2:

Смолу з Етапу 1 суспендували в DCM (1,2мл) та Fmoc-(4-карбоксиметил)-піперидині (90мл, 0,25ммоль) [придбаному у Neosystem] та додавали DIPEA (0,13мл, 0,73ммоль). Отриману у результаті гідросуміш перемішували протягом 1 хвилини. Потім одною порцією додавали хлористий 2-хлоро-1,3-диметилімідазолій (62мл, 0,37ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Смолу відфільтровували та промивали DCM (2×1мл), метанолом (1мл), DCM (1мл), метанолом (1мл), DCM (4×1мл). Захисну групу Fmoc вилучали 25 %-м розчином піперидину в DMF (2×1мл) протягом 30 хвилин кожну. Смолу відфільтровували та промивали DCM (2×1мл), метанолом (1мл), DCM (1мл), метанолом (1мл), DCM (1мл), метанолом (1мл), DCM (4×1мл).

#### Етап 3:

Смолу з Етапу 2 суспендували в DCM (1,2мл). Додавали 3-Бromo-5-трифторметил бензойну кислоту (66мл, 0,25ммоль) та DIPEA (0,13мл, 0,73ммоль). Отриману у результаті гідросуміш перемішували протягом 1 хвилини. Потім одною порцією додавали хлористий 2-хлоро-1,3-диметилімідазолій (62мл, 0,37ммоль). Розчин струшували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Смолу відфільтровували та промивали DCM (2×1мл), метанолом (1мл), DCM (1мл), метанолом (1мл), DCM (1мл), метанолом (1мл), DCM (2×1мл) та DMF (2×1мл).

#### Етап 4:

Смолу з Етапу 3 вміщували до скляного реактора та суспендували у DMF (1мл). Крізь розчин протягом 5 хвилин пропускали нітроген. До киплячого розчину додавали о-толілбористу кислоту (166мл, 1,2ммоль), розчин карбонату калію (203мл, 1,5ммоль) у воді (200мл) та тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (15мл, 0,012ммоль). Отриману у результаті суміш перемішували та нагрівали до температури 80°C у ізольованій трубці протягом 18 годин.

Продукт відщеплювали від смоли використовуючи розчин 50:50 TFA:DCM. Відщеплений розчин випаровували та продукт очищували за допомогою напів-препаративної зворотної фази рідинної хроматографії високого тиску на колонці 20X100мм J'sphere H-80 YMC, використовуючи градієнт від 100:0,1 вода:TFA до 5:95:0,1 вода:ацетонітрил:TFA. Розчин, який вміщував елюент, випаровували, що дало на виході продукт у вигляді твердої речовини білого кольору.

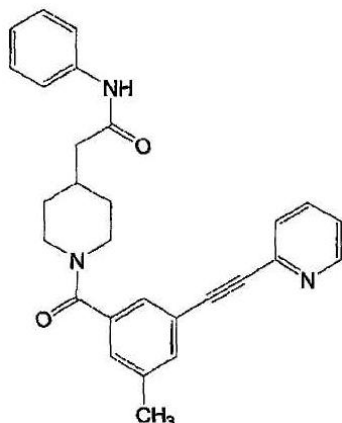
Визначений мас-спектр [M<sup>+</sup>]: 481,2.

Сполуку 316 отримували подібно до вищеописаної процедури з відповідним вибором реагентів

для наведеного вище Етапу 4.

Приклад 12

1-[3-метил-5-(2-піридинілетиніл)бензоїл]-N-  
феніл-4-піперидинацетамід  
Сполука 304



Смолу, отриману на Етапі 2 у вищенаведеному Прикладі 11 вміщували до скляного реактора та суспендували у DCM (1,2мл). Додавали 3-Бromo-5-метил бензойну кислоту (54мл, 0,25ммоль) та DIPEA (0,13мл, 0,73ммоль). Отриману у результаті гідросуміш перемішували протягом 1 хвилини. Потім одною порцією додавали хлористий 2-хлоро-1,3-диметилімідазолій (62мг, 0,37ммоль). Розчин струшували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Смолу відфільтровували та промивали DCM (2×1мл), метанолом (1мл), DCM (1мл), метанолом (1мл), DCM (1мл), метанолом (1мл), DCM (2×1мл) та DMF (2×1мл).

Смолу суспендували у DMF (1мл). Крізь розчин протягом 5 хвилин пропускали нітроген. До киплячого розчину додавали 2-етинілпіридин (124мг, 1,2ммоль), триетиламін (50мкл), три-о-толілфосфін (20мг), йодисту мідь (I) (2,3мг) та ацетат паладію (II). Отриману у результаті гідросуміш перемішували та нагрівали до температури 80°C у ізолюваній трубці протягом 18 годин.

Продукт відщеплювали від смоли використавши розчин 50:50 TFA:DCM. Відщеплений розчин випаровували та продукт очищували за допомогою напів-препаративної зворотної фази рідинної хроматографії високого тиску на колонці 20X100мм J'sphere H-80 YMC, використовуючи градієнт від 100:0,1 вода:TFA до 5:95:0,1 вода:ацетонітрил:TFA. Розчин, який вміщував елюент, що дало продукт у вигляді твердої речовини білого кольору.

Визначений мас-спектр  $[M^{+1}]$ : 438,3.

Сполуку 306 отримували подібно до вищеописаної процедури з відповідним вибором реагентів.

Після вищеописаних процедур, отримували специфічні сполуки даного винаходу, які наведені нижче у Таблицях 1-10.

ТАБЛИЦЯ 1

Номер	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	Розрахована середня маса	Виміряна середня маса
1	-CH <sub>2</sub> - (3-трифторметилфеніл)	3-феніл	480,53	481,23
2	-CH <sub>2</sub> - циклогексил	3-феніл	418,58	419,31
3	-CH <sub>2</sub> - (3,5-диметоксифеніл)	3-феніл	472,58	473,25
4	-CH <sub>2</sub> - (4-трифторметилфеніл)	3-феніл	480,53	481,21
5	-CH <sub>2</sub> - (3,5-дифторфеніл)	3-феніл	548,52	549,25
6	дифторметилфеніл			
6	3-трифторметоксифеніл	3-феніл	482,50	483,20
7	-CH <sub>2</sub> - (4-диметиламінофеніл)	3-феніл	455,60	456,28
8	Феніл	3-феніл	398,50	399,23

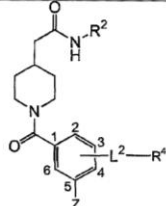
ТАБЛИЦЯ 2

номер	R <sup>2</sup>	L <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	Розрах. серед. Маса	Вимір. серед. маса
9	Феніл	3- —	3-феніл	422,52	423,00
10	Феніл	3- —	2-піридил	423,51	424,38
11	-CH <sub>2</sub> - (4-диметиламінофеніл)	3- —	Феніл	479,62	480,24
12	-CH <sub>2</sub> - (4-трифторметилфеніл)	3- —	Феніл	504,55	505,41
13	Бензил	3- —	Феніл	436,55	437,40
14	4-фторфеніл	3- —	2-піридил	441,50	442,25
15	2,4-дифторфеніл	3- —	2-піридил	459,49	460,22
16	2-фторфеніл	3- —	2-піридил	441,50	442,24
17	2,6-дифторфеніл	3- —	2-піридил	459,49	460,23
18	Феніл	4- —	3-піридил	423,51	424,25
19	4-фторфеніл	4- —	3-піридил	441,50	442,26
20	2-фторфеніл	4- —	3-піридил	441,50	442,23
21	2,4-дифторфеніл	4- —	3-піридил	459,49	460,25
22	2,6-дифторфеніл	4- —	3-піридил	459,49	460,21
23	Феніл	4- —	2-піридил	423,51	424,25
24	4-фторфеніл	4- —	2-піридил	441,50	442,23
25	2-фторфеніл	4- —	2-піридил	441,50	442,31
26	2,4-дифторфеніл	4- —	2-піридил	459,49	460,25
27	2,6-дифторфеніл	4- —	2-піридил	459,49	460,24
28	Феніл	2- —	2-піридил	423,51	424,30
29	4-фторфеніл	2- —	2-піридил	441,50	442,27
30	2-фторфеніл	2- —	2-піридил	441,50	442,25
31	2,4-дифторфеніл	2- —	2-піридил	459,49	460,24
32	2,6-дифторфеніл	2- —	2-піридил	459,49	460,21
33	2,4-дифторфеніл	2- —	4-піридил	459,49	460,29
34	2-фторфеніл	2- —	4-піридил	441,50	442,31
35	4-фторфеніл	2- —	4-піридил	441,50	442,23
36	Феніл	2- —	4-піридил	423,51	424,30
37	Феніл	3- —	3-піридил	423,51	424,27
38	2-фторфеніл	3- —	3-піридил	441,50	442,25
39	4-фторфеніл	3- —	3-піридил	441,50	442,18

40	2,4- дифторфеніл	3-	3- піридил	459,49	460,26
41	2,6- дифторфеніл	3-	3- піридил	459,49	460,23
42	Феніл	3-	4- піридил	423,51	424,30
43	2- фторфеніл	3-	4- піридил	441,50	442,29
44	4- фторфеніл	3-	4- піридил	441,50	442,27
45	2,4- дифторфеніл	3-	4- піридил	459,49	460,28
46	2,6- дифторфеніл	3-	4- піридил	459,49	460,27
57	Феніл	2-	3- піридил	423,51	424,28
58	2- фторфеніл	2-	3- піридил	441,50	442,26
59	4- фторфеніл	2-	3- піридил	441,50	442,26
60	2,4- дифторфеніл	2-	3- піридил	459,49	460,24
61	Феніл	3 - CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	4- піридил	427,54	428,29
62	4- фторфеніл	3 - CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	4- піридил	445,53	446,29
63	Феніл	4-	4- піридил	423,51	424,24
64	2- фторфеніл	4-	4- піридил	441,50	442,24
65	4- фторфеніл	4-	4- піридил	441,50	442,25
66	2,6- дифторфеніл	4-	4- піридил	459,49	460,25
67	Феніл	4 - CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	4- піридил	427,54	428,30
68	2- фторфеніл	4 - CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	4- піридил	445,53	446,28
69	4- фторфеніл	4 - CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	4- піридил	445,53	446,29
70	2,4- дифторфеніл	4 - CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	4- піридил	463,52	464,27
71	2,6- дифторфеніл	4 - CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	4- піридил	463,52	464,26
72	Феніл	3 - CH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> -	2- піридил	527,54	428,33
73	Феніл	4-	4- піридил	425,53	426,27
74	Феніл	3-	2- піридил	425,53	426,30
75	4- гідроксифеніл	3-	2- піридил	439,51	440,34
76	2- фторфеніл	3-	4- піридил	443,52	
77	4- фторфеніл	3-	4- піридил	443,52	
78	2,4- дифторфеніл	4-	4- піридил	431,51	
79	2- фторфеніл	2-	2- піридил	443,52	
80	Феніл	4 -(CH <sub>2</sub> - N(CH <sub>3</sub> )- CH <sub>2</sub> )-	1- піролідиніл	462,63	
81	Феніл	4 -(CH <sub>2</sub> - N(CH <sub>3</sub> )- CH <sub>2</sub> )-	2- фурил	445,56	
82	Феніл	4 -(CH <sub>2</sub> - N(CH <sub>3</sub> )- CH <sub>2</sub> )-	1- нафтил	505,66	
83	Феніл	4 -(CH <sub>2</sub> - N(C(O) CH <sub>3</sub> )- CH <sub>2</sub> )-	2- піридил	484,60	
401	4- гідроксифеніл	2-	2- піридил	441,53	
402	Феніл	3-	2- піридил	425,53	
403	2- фторфеніл	3-	2- піридил	443,52	
404	4- фторфеніл	3-	2- піридил	443,52	
405	2,6- дифторфеніл	3-	2- піридил	461,51	
406	4- гідроксифеніл	3-	2- піридил	441,53	
407	4- метоксифеніл	3-	2- піридил	455,56	
409	Феніл	2-	2- піридил	425,53	
410	2- фторфеніл	2-	2- піридил	443,52	
411	2,6- дифторфеніл	2-	2- піридил	461,51	
412	4- гідроксифеніл	2-	2- піридил	441,53	
413	4- метоксифеніл	2-	2- піридил	455,56	
414	Феніл	2- CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2- піридил	427,55	
415	2- фторфеніл	2- CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2- піридил	445,54	
416	4- фторфеніл	2- CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	2- піридил	445,54	

417	2,4- дифторфеніл	2- CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2- піридил	463,53	
418	4- гідроксифеніл	2- CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2- піридил	443,54	
419	4- метоксифеніл	2- CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2- піридил	457,57	
429	2- фторфеніл	3- CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2- піридил	445,54	
430	4- фторфеніл	3- CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2- піридил	445,54	
431	2,4- дифторфеніл	3- CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2- піридил	463,53	
432	2,6- дифторфеніл	3- CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2- піридил	463,53	
433	4- гідроксифеніл	3- CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2- піридил	445,54	
434	4- метоксифеніл	3- CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2- піридил	457,57	
435	4- диметил амінофеніл	3- CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2- піридил	470,61	
436	4- трифтор метилфеніл	3- CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2- піридил	495,53	
437	Феніл	3- CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2- піридил	427,55	
438	2- фторфеніл	4- CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2- піридил	445,54	
439	4- фторфеніл	4- CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2- піридил	445,54	
440	2,4- дифторфеніл	4- CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2- піридил	463,53	
441	2,6- дифторфеніл	4- CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2- піридил	463,53	
442	4- гідроксифеніл	4- CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2- піридил	443,54	
443	4- метоксифеніл	4- CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2- піридил	457,57	
444	4- диметил амінофеніл	4- CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2- піридил	470361	
445	4- трифтор метилфеніл	4- CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	2- піридил	495,54	
457	3- піридил	3-	2- піридил	424,50	
458	4- піридил	3-	2- піридил	424,50	
460	4- піримідиніл	3-	2- піридил	425,49	
461	2- піридил	3-	2- піридил	424,50	
462	2- піримідиніл	3-	2- піридил	425,49	
463	Феніл	4-CH <sub>2</sub> - N(CH <sub>3</sub> )- CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	1- піролідиніл	462,63	
464	Феніл	4-CH <sub>2</sub> - N(CH <sub>3</sub> )-	2- фурил	445,56	
		CH <sub>2</sub>			
465	Феніл	4-CH <sub>2</sub> - N(CH <sub>3</sub> )- CH <sub>2</sub>	1- нафтил	505,66	
466	Феніл	4-CH <sub>2</sub> - N(CH <sub>3</sub> )- CH <sub>2</sub>	2- тієніл	461,63	
467	Феніл	4-CH <sub>2</sub> - N(CH <sub>3</sub> )- CH <sub>2</sub>	2- піридил	456,59	
468	Феніл	4-CH <sub>2</sub> - N(CH <sub>3</sub> )- CH <sub>2</sub>	2- бензімі- дазолін	495,62	
469	Феніл	4-CH <sub>2</sub> - N(CH <sub>3</sub> )- CH <sub>2</sub>	2R – тетрагідро фурил	449,59	
470	Феніл	4-CH <sub>2</sub> - N(CH <sub>3</sub> )- CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	1- імідазолін	459,59	
471	Феніл	4-CH <sub>2</sub> - N(C(O)- CH <sub>3</sub> )- CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	1- піролідиніл	490,64	
472	Феніл	4-CH <sub>2</sub> - N(C(O)- CH <sub>3</sub> )- CH <sub>2</sub>	2- фурил	473,57	
473	Феніл	4-CH <sub>2</sub> - N(C(O)- CH <sub>3</sub> )- CH <sub>2</sub>	1- нафтил	533,67	
474	Феніл	4-CH <sub>2</sub> - N(C(O)- CH <sub>3</sub> )- CH <sub>2</sub>	2- тієніл	489,64	
475	Феніл	4-CH <sub>2</sub> - N(C(O)- CH <sub>3</sub> )- CH <sub>2</sub>	2- піридил	484,60	
476	Феніл	4-CH <sub>2</sub> - N(C(O)- CH <sub>3</sub> )- CH <sub>2</sub>	2- бензімі- дазолін	523,63	
477	Феніл	4-CH <sub>2</sub> - N(C(O)- CH <sub>3</sub> )- CH <sub>2</sub>	2R – тетрагідро фурил	477,60	
478	Феніл	4-CH <sub>2</sub> - N(C(O)- CH <sub>3</sub> )- CH <sub>2</sub>	1- імідазолін	487,60	

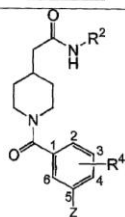
ТАБЛИЦЯ 3



омер	R <sup>2</sup>	L <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	Z	Розрах. серед. маса	Вимір. серед. маса
301	Феніл	3-	Феніл	-CF <sub>3</sub>	490,2	491,2
302	Феніл	3-	Феніл	-CH <sub>3</sub>	436,2	437,3
303	Феніл	3-	2- піридил	-CF <sub>3</sub>	461,2	492,2
304	Феніл	3-	2- піридил	-CH <sub>3</sub>	437,2	438,3
305	Феніл	3-	3- піридил	-CF <sub>3</sub>	491,2	492,3
306	Феніл	3-	3- піридил	-CH <sub>3</sub>	437,2	438,3
307	Феніл	3-	4- піридил	-CF <sub>3</sub>	493,3	494,2

308	Феніл	3-	2- піридил	-CF <sub>3</sub>	493,2	494,2
309	Феніл	3-	2- піридил	-CH <sub>3</sub>	439,2	440,3
310	Феніл	3-	3- гідрокси феніл	-CF <sub>3</sub>	506,2	507,2
311	Феніл	3-	3- гідрокси феніл	-CH <sub>3</sub>	452,2	453,3
479	2,4- дифтор феніл	3-	2- піридил	-CH <sub>3</sub>	473,52	
480	2,4- дифтор феніл	3-	2- піридил	-CF <sub>3</sub>	527,49	

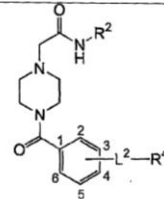
ТАБЛИЦЯ 4



омер	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	Z	Розрах. серед. маса	Вимір. серед. маса
312	феніл	3- (2- метилфеніл)	-CF <sub>3</sub>	480,2	481,2
313	феніл	3- (2- метилфеніл)	-CH <sub>3</sub>	426,2	427,3
314	феніл	3- феніл	-CF <sub>3</sub>	455,2	467,2
315	феніл	3- феніл	-CH <sub>3</sub>	412,2	413,2
316	феніл	3- (3- амінофеніл)	-CF <sub>3</sub>	481,2	482,2

317	феніл	3- (3- амінофеніл)	-CH <sub>3</sub>	427,2	428,3
318	феніл	3- (3- піридил)	-CF <sub>3</sub>	467,2	468,3
319	феніл	3- (3- піридил)	-CH <sub>3</sub>	413,2	414,3
320	феніл	3- (3- тієніл)	-CF <sub>3</sub>	472,1	473,2
321	феніл	3- (3- тієніл)	-CH <sub>3</sub>	418,2	419,2

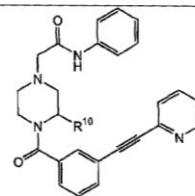
ТАБЛИЦЯ 5



омер	R <sup>2</sup>	L <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>	Розрах. серед. маса	Вимір. серед. маса
103	Феніл	2-	2- піридил	424,50	425,23
104	Феніл	2-	2- піридил	426,52	427,25
105	Феніл	3-	2- піридил	426,52	427,25
106	Феніл	3-	2- піридил	424,50	425,25
107	Феніл	2-	3- піридил	424,50	425,26
108	Феніл	2-	4- піридил	424,50	425,24
109	Феніл	3-	4- піридил	424,50	425,32
110	Феніл	3-	3- піридил	426,52	427,26
111	Феніл	3-	4- піридил	426,52	427,26

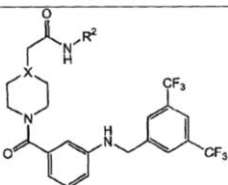
112	феніл	3- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	2- піридил	428,53	429,27
113	феніл	3-	феніл	423,51	424,23
114	4- фторфеніл	3-	2- піридил	442,49	443,26
115	2,4- дифторфеніл	3-	2- піридил	460,48	461,23
116	2- фторфеніл	3-	2- піридил	442,49	443,25
117	2,4- дифторфеніл	3-	2- піридил	460,48	461,24
118	2- фторфеніл	2-	2- піридил	444,51	445,63
119	2,4- дифторфеніл	2-	2- піридил	462,50	463,34
120	4- фторфеніл	2-	2- піридил	444,51	445,34
121	2- фторфеніл	3-	2- піридил	444,51	445,35
122	4- фторфеніл	3-	2- піридил	444,51	445,34
123	2,4- дифторфеніл	3-	2- піридил	462,50	463,33
124	2,6- дифторфеніл	3-	2- піридил	462,48	463,24
125	феніл	3- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -	2- піридил	428,53	429,28
126	4- фторфеніл	2-	2- піридил	442,49	443,3
127	2,4- дифторфеніл	2-	2- піридил	460,48	461,29
128	2- фторфеніл	2-	2- піридил	442,49	443,3
129	2,6- дифторфеніл	2-	2- піридил	460,48	421,28
137	CH (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3-	2- піридил	390,48	
138	1- піролідиніл	3-	2- піридил	402,50	

ТАБЛИЦЯ 6



омер	R <sup>10</sup>	Розрах. серед. маса	Вимір. серед. маса
201	(R)- метил	438,21	439,30
202	(S)- бензил	514,24	515,37
203	(R)- бензил	514,24	515,37

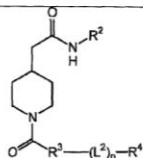
ТАБЛИЦЯ 7












				
номер	X	R <sup>2</sup>	Розрах. серед. Маса	Вимір. серед. маса
501	N	Феніл	564,53	565,3
502	N	3- піридил	465,62	566,3
503	N	4- (диметиламіно) –феніл	607,60	608,4
504	N	4- морфолініл- феніл	649,63	650,3
505	CH	феніл	563,55	564,4
506	CH	3- піридил	564,54	565,4
507	CH	4- (диметиламіно) –феніл	606,62	607,3
508	CH	4- морфолініл- феніл	648,65	649,3
509	CH	4- піперидиніл- феніл	646,68	647,3

ТАБЛИЦЯ 8

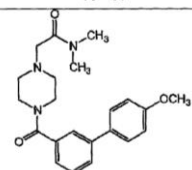
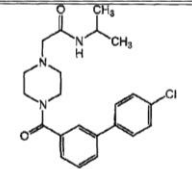
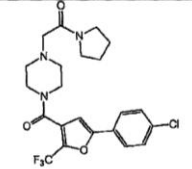
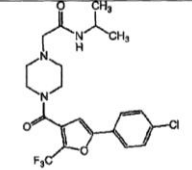
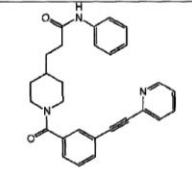
номер	R <sup>1</sup> + R <sup>2</sup> (із N)	R <sup>4</sup>	Розрах. серед. Маса
130	1- піролідиніл	3- (4- метоксифеніл)	407,51
131	1- піролідиніл	3- (4- хлорфеніл)	411,93
132	1- піперидиніл	3- (4- метоксифеніл)	421,54
134	1- морфолініл	3- (4- метоксифеніл)	423,51
135	1- піролідиніл	3- (4- хлорфеніл)	413,95
136	1- піролідиніл	3- (4- метоксифеніл)	407,51

ТАБЛИЦЯ 9

					
номер	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	n	(L <sup>3</sup> ) <sub>n</sub>	Розрах. серед. маса
421	Феніл	4- оксазоліл	0	Відсутній	389,45
422	2- фтор феніл	4- оксазоліл	0	Відсутній	407,44
423	2,4- дифтор феніл	4- оксазоліл	0	Відсутній	425,43
424	4- фтор феніл	4- оксазоліл	0	Відсутній	407,44
425	4- гідрокси феніл	4- оксазоліл	0	Відсутній	405,45
426	4- метокси феніл	4- оксазоліл	0	Відсутній	419,48
427	4- диметил амінофеніл	4- оксазоліл	0	Відсутній	432,52
428	4- трифтор метилфеніл	4- оксазоліл	0	Відсутній	457,45

446	Феніл	4- оксазоліл	1	5- 	феніл	413,48
447	2- фтор феніл	4- оксазоліл	1	5- 	феніл	421,47
448	4- фтор феніл	4- оксазоліл	1	5- 	феніл	431,47
449	2,4- дифтор феніл	4- оксазоліл	1	5- 	феніл	449,46
450	2- піридил	4- оксазоліл	1	5- 	феніл	414,46
451	4- піридил	4- оксазоліл	1	5- 	феніл	414,46
452	5- хінолініл	4- оксазоліл	1	5- 	феніл	464,52
453	6- хінолініл	4- оксазоліл	1	5- 	феніл	464,52
454	8- хінолініл	4- оксазоліл	1	5- 	феніл	464,52
455	4- піридил метил	4- оксазоліл	1	5- 	феніл	428,49
456	4- трифтор метилфеніл	4- оксазоліл	1	5- 	феніл	481,72

Таблиця 10

Номер	Структура	Розрах. серед. маса
133		381,47
139		499,91
408		469,89
420		457,88
459		437,54

## Приклад 13

Тестування у природних умовах - модель DPI (Тремтіння голови)

Самцям швейцарських мишей CD-1 або NIH не давали їжі протягом ночі. Мишам давали напоювач або тестову сполуку за допомогою перорального або внутрішньочеревного введення (в.ч.) з діапазоном дозування до 40мг/кг при пероральному введенні та до 100мг/кг при в.ч. введенні. Час введення позначали як  $t_0$ . Через кожні декілька вибраних інтервалів після введення (приблизно

через 45 хвилин, 1 годину, 2 години, 4 години, 6 годин, 8 годин, 24 години після введення) окремим групам мишей давали 1-[2,5-диметокси-4-йодофеніл]-2-амінопропан (DOI), відомий агонист рецептору серотоніну типу-2A, шляхом внутрішньочеревного введення. Після введення DOI мишей спостерігали протягом 15 хвилин, та вимірювали кількість трясінь голови, викликаних дією агониста серотоніну, для контрольних мишей та для мишей, яким давали тестову сполуку протягом вищезазначених вибраних інтервалів. Пік активності, позначений як  $t_p$ , визначали як час, коли було найвище зниження кількості трясінь голови, викликаних дією DOI, у мишей, яким давали тестову сполуку, у порівнянні з кількістю трясінь голови у мишей, яким давали контрольну сполуку, які вимірювали у ті ж самі інтервали часу.

Статистично суттєве зменшення кількості трясінь голови, викликане введенням DOI у мишей, яким давали тестову сполуку, відносно до мишей, яким давали контрольну сполуку, є ознакою модуляції невральних провідних шляхів серотоніну та, таким чином, ознакою активної сполуки.

У природних умовах біологічну дію вимірювали для вибраних сполук даного винаходу, які наведені у Таблиці 11, використовуючи наведені вище процедури. Позначені зіркою (\*) сполуки тестували на мишах обох типів, самцях CD-1 та швейцарських мишах NIH, усі інші сполуки тестували використовуючи швейцарських мишей NIH.

Таблиця 11

Номер сполуки	Кількість трясінь голови	
	Інтраперитональне введення	Пероральне введення
10*	Активна	Активна
11		Неактивна
13*	Неактивна	
15	Активна	Активна
73	Активна	Активна
75	Активна	Активна
76		Активна
77	Активна	Активна
78	Активна	Активна
79	Активна	Активна
80	Активна	Активна
81		Активна
82	Активна	Активна
83	Неактивна	
104	Активна	Активна
106	Активна	Активна
130	Неактивна	
501		Неактивна
502	Активна	Неактивна

## Приклад 14

Реверсування Тремтіння Голови у Мишей, викликаного Сенктидом (Senktide)

У природних умовах дослідження вимірювання реверсування тремтіння голови у мишей, викликаного сенктидом, попередньо описано у літературі [Sarau, H. M., та інші, у J. Pharmacol. Exp. Therapeutics (2000), 295 сторінки 373-381].

Стисло, швейцарських мишей NIH вагою 18-21 грамів, які голодували протягом ночі, обробляли тестовою сполукою або індиферентною речовиною за допомогою перорального (використовуючи зонд) введення, у різних концентраціях. Через сорок п'ять (45) хвилин після введення, тваринам підшкірно (пш) вводили сенктид у концентрації 5мг/кг. Негайно після введення сенктиду, тварин довільно розділяли та розміщували у камерах спостереження, а кількість тремтінь голови вимірювали з періодом у 10 хвилин. Зменшення кількості тремтінь голови для тварин, оброблених тестовою сполукою, викликаного сенктидом, яке порівнювали з тваринами, обробленими індиферентною речовиною (аналіз виконували використовуючи т-тестування Мана-Вітні (Mann-Whitney) (однопрохідне), брали за ознаку нейролептичної активності сполуки.

Типові сполуки даного винаходу перевіряли на реверсування тремтіння голови у мишей, викликаного сенктидом, результати чого наведені у Таблиці 12.

Таблиця 12

Номер сполуки	Дослідження Тремтіння Голови, викликаного Сенктидом
10	Активна
15	Активна

Активна сполука = статистично значне (т-тестування Мана-Вітні (однопрохідне)) зниження тремтінь голови, викликаних сенктидом, у тварин, яким перорально вводили тестову сполуку у дозі 10мг/кг.

## Приклад 15

Дослідження у природних умовах - комбінація тестів БРА та ПХЛ

## Тварини:

Самців пацюків Long-Evans Hooded вагою від 180 до 200 грамів купували у Charles River Inc (Портейдж, Майамі). Пацюків розміщували групами по чотири тварини при температурі навколишнього середовища від 21 до 23°C у камері з автоматичним циклом світло/темрява (12/12 годин). Пацюкам надавали повний доступ до води та до комерційно доступної їжі для гризунів. Під час експерименту пацюки мали вагу від 220 до 350 грамів.

Дослідження виконували з тестовою сполукою або індиферентною речовиною, які вводили тваринам у нульовий час. Через п'ятдесят хвилин після введення, тварин перевіряли на БРА (Безпосередню Рухову Активність). Цю перевірку виконували протягом 10 хвилин. Негайно після тестування БРА, тварин переміщували та тестували на ПХЛ (Піднесений Хрестоподібний Лабіринт), що також виконували протягом 10 хвилин. Тестові сполуки суспендували у водному розчині носія (МЦ), який вміщував 0,5% метилцелюлозу, та вводили тваринам перорально.

Тестування на Безпосередню Рухову Активність (БРА):

Тестовий апарат складався з пластикової комірки (довжиною 40,6см, шириною 49,6см та висотою 30,5см), яку розміщували у центрі основної



рамки. Датчики фотоелементу (8 промінів від передньої частини до задньої частини та 8 промінів від одного боку до іншого) монтували на бокових частинах рамки для спостереження за горизонтальним переміщенням. Фотоелементи були розташовані під прямим кутом один до одного, так, що проекція горизонтальних інфрачервоних світлових пучків на відстані 5см в сторону та 2см над полом, дозволяла вимірювати горизонтальну активність, та 5см в сторону та 14см над полом, дозволяла вимірювати вертикальну активність. Пацюків розділили на групи (кількість N = від 8 до 12). Тестову сполуку або індіферентну речовину вводили перорально за допомогою зонду у дозі об'ємом еквівалентним 5мл/кг. Через 50 хвилин після введення кожного пацюка вміщували до окремої пластикової комірки та безпосередньо дослідницьку активність вимірювали на протязі 10 хвилин. Горизонтальні та вертикальні переміщення пацюків реєстрували за допомогою підрахування кількості разів, коли світлові пучки були перервані (горизонтальні та вертикальні підрахування). Збір даних та попередній аналіз даних проводився автоматично. Зниження, викликане ліками, у безпосередній горизонтальній або вертикальній моторній активності розцінювали як ознаку седативного ефекту.

#### Аналіз даних (БРА):

Вважають, що тестова сполука має седативний ефект у пацюків, якщо підрахування горизонтальної активності (ГА) або вертикальних переміщень (ВП, задніх) значно менші за ті ж самі показники у пацюків, оброблених індіферентною речовиною. Горизонтальні дані аналізували на статистичну значимість між групами, оброблених ліками та індіферентною речовиною, яким вводили або індіферентну речовину, або кожну дозу тестової сполуки, за допомогою однопрохідного дисперсійного аналізу. Потім використовували множинний спосіб зрівнювання Дуннетта (Dunnett), для того, щоб перевірити зниження ( $p < 0,05$ , одностороннє) у середній кількості підрахувань горизонтальної активності або вертикальних переміщень у групах, оброблених ліками, у порівнянні з групою, для якої водночас виконували обробку індіферентною речовиною. Якщо ймовірність була меншою за 5% ( $p < 0,05$ ), тобто траплялося зменшення підрахувань горизонтальної активності або вертикальних переміщень у групах, оброблених ліками, у порівнянні з групою, для якої водночас виконували обробку індіферентною речовиною, то вважали, що доза тестової сполуки має седативну дію. Т-тестування Манна-Вітні використовували у випадку, коли розподіл даних не був розподілом Гаусса.

Тестування на Піднесеному Хрестоподібному Лабіринті (ПХЛ):

Піднесений Хрестоподібний Лабіринт (ПХЛ) є тестом, який найбільш широко застосовується для визначення ознак занепокоєння тварин. Повністю кількісний комп'ютеризований ПХЛ має достовірність як модель дослідження занепокоєння з теоретичною основою та фармакологічними відкликами. Піднесений Хрестоподібний Лабіринт також має високу екологічну значимість, тому що він вивчає стереотипи поведінки у відповідь на взаємодію з навколишнім середовищем.

Процедура тестування базується на природній відразі гризунів досліджувати відкриті та високі місця, а також на їх уродженій тенденції до тигмотаксису. Коли пацюків вміщують до піднесеного хрестоподібного лабіринту вони мають нормальну тенденцію до того, щоб залишатися у закритих відгалуженнях лабіринту, та уникають з'являтися у відкритих відгалуженнях лабіринту. Тварини, яких обробляли типовими або нетиповими седативними препаратами, показують збільшення відсотку затраченого часу (% Часу) або відсотку входжень (% Входжень), зроблених у відкриті відгалуження лабіринту.

Тестовий апарат, який використовували, складався з чорного пластикового лабіринту з двома відкритими відгалуженнями та двома відгалуженнями зі стінками висотою 40см (закриті відгалуження) рівної довжини (50см), які подовжувалися від центру під прямими кутами, так, що відгалуження одного типу знаходилися один проти одного. Кожний хрестоподібний лабіринт був піднесений приблизно на 60см над полом. Інфрачервоні фото-промені перетинали вхід до кожного відгалуження та центру, за допомогою чого визначали тестову активність тварин у лабіринті. Пацюків розділили на групи (кількість N = від 8 до 12). Тестову сполуку або носій вводили перорально за допомогою зонду у дозі об'ємом еквівалентним 5мл/кг. Через одну годину після дозування пацюків розміщували у відкритому відгалуженні обличчям до центру лабіринту. Тестування починали через 10 хвилин після того, як пацюк входив до центральної частини апарату. Збір даних проводився автоматично.

#### Аналіз даних (ПХЛ):

Седативну активність тестової сполуки кількісно визначали використовуючи два параметри: відсоток загального часу, витраченого пацюком на знаходження у одному з двох відкритих відгалужень пристрою (% часу знаходження у відкритому відгалуженні), який розраховували таким чином:

$$\% \text{ Часу знаходження у відкритому відгалуженні} = \left( \frac{\text{Час знаходження у відкритих відгалуженнях}}{\text{Загальний Час Сесії Тестування}} \right) \times 100\%$$

та b) кількість разів, коли пацюк входив до відкритих відгалужень у порівнянні з загальною кількістю входжень до всіх відгалужень та до центра-

льної частини (% входжень до відкритих відгалужень), яку розраховували таким чином:

$$\% \text{Входжень до відкритих відгалужень} = \left( \frac{\text{Кількість входжень до Відкритих Відгалужень}}{\text{Загальні входження до Відкритих, Закритих Відгалужень, Центру}} \right) \times 100\%$$

Тестову сполуку вважають активною у пацієнтів, у яких % часу знаходження у відкритих відгалуженнях або % кількості входжень до відкритих відгалужень є значно більшим, у порівнянні з пацієнтами, яким вводили індивідуальну речовину. Дані аналізували на статистичну значимість між групами, оброблених ліками та індивідуальною речовиною, за допомогою однопрохідного Т-тесту Манна-Вітні. Якщо ймовірність була меншою за 5% ( $p < 0,05$ ), тобто траплялося збільшення % часу знаходження у відкритих відгалуженнях та/або % входжень до відкритих відгалужень у групі, обробленої ліками, у порівнянні з групою, обробленої індивідуальною речовиною, то вважали, що доза тестової сполуки є активною.

Загальну кількість входжень до усіх відгалужень та до центральної частини піднесеного хрестоподібного лабіринту реєстрували як частину автоматичного збору даних у цьому тестуванні. Ця інформація (загальна кількість входжень) є корисною як окремий вимір безпосередньо моторної активності на піднесеному хрестоподібному лабі-

ринті. Сполуки з седативною активністю знижують загальну кількість входжень у тесті на піднесеному хрестоподібному лабіринті.

Вважають, що тестова сполука має седативну активність у пацієнтів, у яких загальна кількість входжень є значно меншою, якщо її порівнювати з пацієнтами, які отримували індивідуальну речовину. Дані аналізували на статистичну значимість між групами, оброблених ліками та індивідуальною речовиною, за допомогою однопрохідного Т-тесту Манна-Вітні. Якщо ймовірність була меншою за 5% ( $p < 0,05$ ), тобто траплялося збільшення загальних входжень у групі, обробленої ліками, у порівнянні з групою, обробленої індивідуальною речовиною, то вважали, що доза тестової сполуки стає дозою, при якій сполука призводить до седативного ефекту.

Результати по типовим сполукам даного винаходу, які перевіряли відповідно на безпосередню рухову активність (БРА) та на піднесеному хрестоподібному лабіринті (ПХЛ), за допомогою вищеписаних процедур, наведені у Таблиці 13.

Таблиця 13

Номер сполуки	Збільшення % Часу Знаходження у Відкритих Відгалуженнях	Збільшення % Входжень до Відкритих Відгалужень	БРА Горизонтальної Активності	БРА Вертикальних Переміщень
10	Активна	Активна	Збільшення	Збільшення
15	Активна	Активна	Збільшення	Збільшення
75	Активна	Активна	Збільшення	Збільшення

Активна = статистично значне (U Тест Манна-Вітні,  $p < 0,05$ ) збільшення часу знаходження у відкритих відгалуженнях або кількості входжень до відкритих відгалужень при дозуванні 10мг/кг перорально.

Збільшення = статистично значне (U Тест Манна-Вітні,  $p < 0,05$ ) збільшення у горизонтальній активності або вертикальних переміщеннях, що вказує на недостатність седативного ефекту або моторного погіршення при дозуванні 10мг/кг перорально.

#### Приклад 16

Тестування у природних умовах - тест протиблювотного засобу

Ефективність тестової сполуки на інгібування блювоти у землерийки визначали у відповідності до процедури, описаної Darmani, N. A. Антагоністи рецептора серотоніну 5-HT<sub>3</sub> запобігають блювоті, викликаній цисплатиною, у Cryptosporidia parva: нова експериментальна модель блювоти. J Neural Transm. 1998, 105, 1143-1154.

Визначили, що сполука №10 є активною при блювоті, викликаній цисплатиною, у вищеписа-

ному тесті у природних умовах, тобто дані показують статистично значне зниження блювотного рефлексу у землерийки при дозі 20мг/кг, яку вводили підшкірно.

Хоча попередній детальний опис розкриває принципи даного винаходу та наводить приклади, які подані з метою ілюстрації, зрозуміло, що практичне застосування даного винаходу охоплює всі звичайні різновиди, адаптації та/або модифікації, що входять в обсяг пунктів наступної формули винаходу та їх еквівалентів.