



УКРАЇНА

(19) UA (11) 94615 (13) C2

(51) МПК

C07D 213/36 (2006.01)

C07D 243/08 (2006.01)

C07D 295/14 (2006.01)

C07D 333/20 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

C07D 241/04 (2006.01)

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

(54) ІНГІБІТОРИ ТРАНСПОРТЕРА-1 ГЛІЦИНУ

1

2

(21) а200900607

(22) 26.06.2007

(24) 25.05.2011

(86) PCT/US2007/014842, 26.06.2007

(31) 60/816,936

(32) 28.06.2006

(33) US

(31) 60/850,027

(32) 06.10.2006

(33) US

(46) 25.05.2011, Бюл.№ 10, 2011 р.

(72) ХІТЧКОК СТІВЕН, US, АМАГАДЗІ АЛЬБЕРТ,  
US, КВІАН ВЕНЬЮАН, US, КСІА КСІАОЯНГ, US,  
ХАРРІД СКОТ С., US

(73) АМГЕН ІНК., US

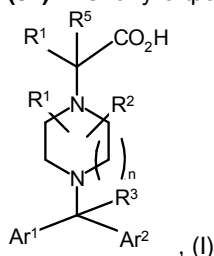
(56) WO 03032912 (A2) 24.04.2003

WO 03053942 (A1) 03.07.2003

US 6001854 (A) 14.12.1999

WO 9852929 (A1) 26.11.1998

(57) 1. Сполука формули (I):



в якій:

n є ціле число від 1 до 2;

R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> незалежно вибирають з водню або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу;R<sup>3</sup> і R<sup>5</sup> є незалежно водень;R<sup>4</sup> є водень або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл; іAr<sup>1</sup> є (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-членний арил, 5-членний гетероарил, в якому один, два або три гетероатоми незалежно вибираються з N, O або S або (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-членного циклоалкілу; де (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-членний арил є необов'язково заміщеним на R<sup>9</sup>, де R<sup>9</sup> вибирається з (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, гало, гало-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, гало-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілтіо, ціано або -C≡C-R<sup>6</sup> (де R<sup>6</sup> є (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-членний арил або 5- або 6-членний гетероарил, в якому один, два або три гетероатоми незалежно вибираються з N, O або S); іAr<sup>2</sup> є (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-членний арил, необов'язково заміщений на R<sup>h</sup>, де R<sup>h</sup> є гало, гало-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-членний арил або 5-членний гетероарил, в якому один, два або три гетероатоми незалежно вибираються з N, O або S; де (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-членне арильне кільце в R<sup>h</sup> є необов'язково заміщеним на R<sup>h</sup>, де R<sup>h</sup> вибирається з (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу; або її фармацевтично прийнятна сіль, за тієї умови, що:

сполука формули (I) не є 2-(4-бензгідрілпіперазин-1-іл)оцтовою кислотою або 2-(4-((4-хлорфеніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтовою кислотою.

2. Сполука за п. 1, в якій:

n є 1;

Ar<sup>1</sup> є (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-членний арил, 5-членний гетероарил, в якому один, два або три гетероатоми незалежно вибираються з N, O або S або (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-членного циклоалкілу; де (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-членний арил є необов'язково заміщеним на R<sup>9</sup>, де R<sup>9</sup> вибирається з (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, гало, гало-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, гало-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілтіо або ціано; іAr<sup>2</sup> є (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-членний арил, необов'язково заміщений на R<sup>h</sup>, де R<sup>h</sup> є гало, гало-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-членний арил або 5-членний гетероарил, в якому один, два або три гетероатоми незалежно вибираються з N, O або S; де (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-членне арильне кільце в R<sup>h</sup> є необов'язково заміщеним на R<sup>h</sup>, де R<sup>h</sup> вибирається з (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу.3. Сполука за п. 2, в якій R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> є водень.4. Сполука за п. 2, в якій R<sup>1</sup> є водень і R<sup>2</sup> є (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл.5. Сполука за п. 2, в якій R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> і R<sup>4</sup> є водень і Ar<sup>1</sup> є феніл, необов'язково заміщений на R<sup>9</sup>, і Ar<sup>2</sup> є феніл, необов'язково заміщений на R<sup>h</sup>.

(13) C2

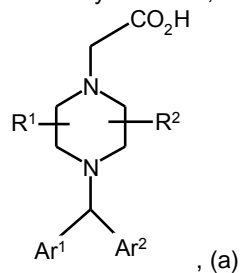
(11) 94615

(19) UA

6. Сполука за п. 2, в якій  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^4$  є водень або  $(C_1-C_6)$ алкіл і  $Ar^1$  є феніл, необов'язково заміщений на  $R^9$ , і  $Ar^2$  є феніл, необов'язково заміщений на  $R^h$ , за тієї умови, що щонайменше один з  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^4$  не є воднем.

7. Сполука за п. 2, в якій  $R^1$  і  $R^4$  є водень,  $R^2$  є алкіл і  $Ar^1$  є феніл, необов'язково заміщений на  $R^9$ , і  $Ar^2$  є феніл, необов'язково заміщений на  $R^h$ .

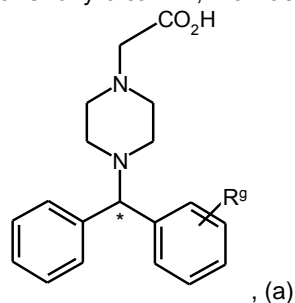
8. Сполука за п. 2, яка має структуру:



де:

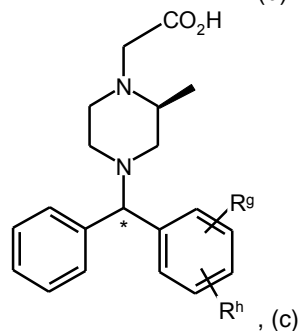
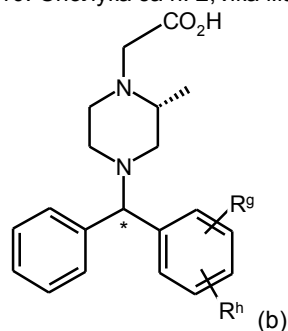
$R^1$  і  $R^2$  є незалежно водень або  $(C_1-C_6)$ алкіл; і  $Ar^1$  є феніл, необов'язково заміщений на  $R^9$ , де  $R^9$  є  $(C_1-C_6)$ алкіл, гало- $(C_1-C_6)$ алкіл, гало- $(C_1-C_6)$ алкокси або  $(C_1-C_6)$ алкілтіо; і  $Ar^2$  є феніл, необов'язково заміщений на  $R^h$ , за тієї умови, що  $R^h$  не є гало.

9. Сполука за п. 2, яка має структуру:



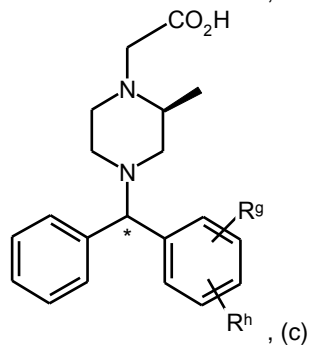
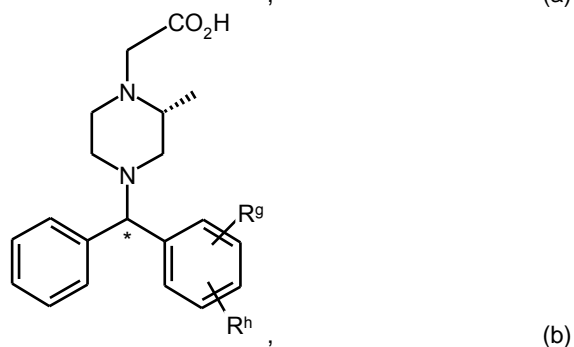
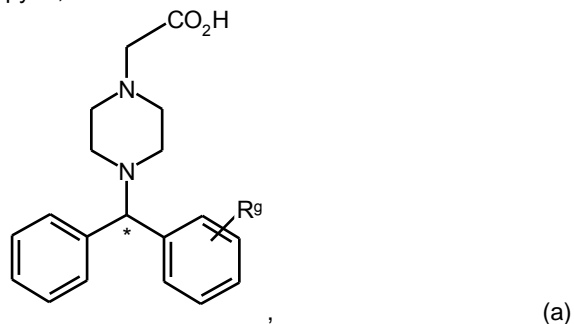
де  $R^9$  є  $(C_1-C_6)$ алкіл, гало, гало- $(C_1-C_6)$ алкіл або гало- $(C_1-C_6)$ алкокси та є приєднаним до 3-позиції фенольного кільця, і стереохімією щодо \*C є (R).

10. Сполука за п. 2, яка має структуру:

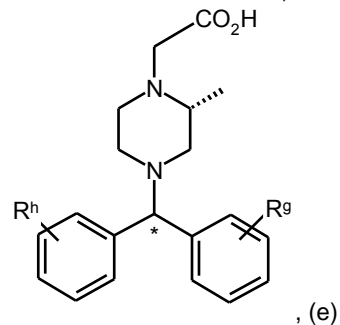
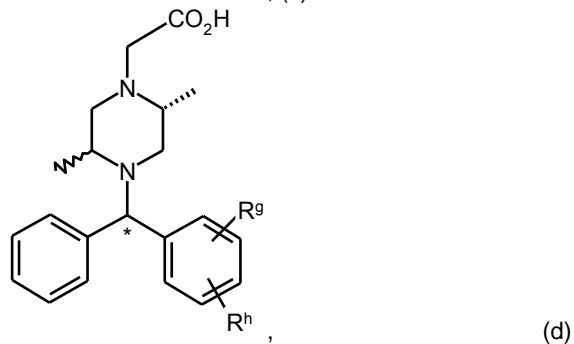


де  $R^9$  є  $(C_1-C_6)$ алкіл, гало, гало- $(C_1-C_6)$ алкіл або гало- $(C_1-C_6)$ алкокси і  $R^h$  є водень, гало або гало- $(C_1-C_6)$ алкіл.

11. Сполука за п. 2, що має формулу, вибрану з групи, яка включає:



або



де  $R^1$  є метил і  $R^h$  є 5-членний гетероарил, в якому один, два або три гетероатоми незалежно вибираються з N, O або S, або фенілом, де феніл є необов'язково заміщеним на алкіл, і  $R^9$  є ціано, гало або гало-( $C_1-C_6$ )алкіл.

12. Сполука за п. 11, в якій  $R^9$  розміщується на 3-позиції фенільного кільця, і стереохімією щодо  $*C$  є (R).

13. Сполука за п. 2, в якій  $R^1$  і  $R^4$  є водень,  $R^2$  є водень або метил, і  $Ar^1$  є феніл, необов'язково заміщений на  $R^9$ , де  $R^9$  є метил, фторо, трифторметил, трифторметокси або 2,2,2-трифторетокси, і  $Ar^2$  є феніл, необов'язково заміщений на  $R^h$ , де  $R^h$  є фторо або трифторметил.

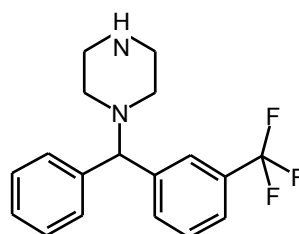
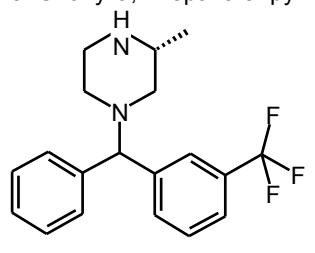
14. Сполука, вибрана з групи, що складається з:

(R)-2-(4-(феніл(3-(трифторметил)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
2-(4-((3-бромфеніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
2-(4-(феніл(3-(трифторметил)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
2-(4-((3,5-дихлорфеніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
(S)-2-(4-(феніл(3-(трифторметил)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
2-(4-((4-бромфеніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
2-(4-(феніл(4-(трифторметил)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
2-(4-((2-бромфеніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
2-(4-((3-біфеніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
(S)-2-(4-((4-бромфеніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
(R)-2-(4-((4-бромфеніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
(S)-2-(4-((3-бромфеніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
(R)-2-(4-((3-бромфеніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
2-((R)-2-метил-4-(феніл(3-(трифторметил)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
2-((R)-4-((3-бромфеніл)(феніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
(R)-2-(4-бензгидрил-2-метилпіперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
2-((R)-4-((R)-(3-йодофеніл)(феніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
2-((R)-4-((R)-(3-бромфеніл)(феніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
2-((R)-4-((S)-(3-бромфеніл)(феніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
2-((R)-2-метил-4-[(біфеніл-3-іл)(феніл)метил]-піперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
2-((R)-2-метил-4-((S)-феніл(3-(трифторметил)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтової кислоти;

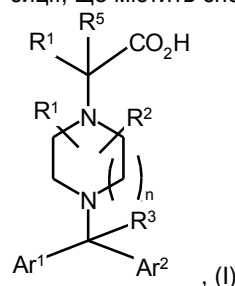
2-((R)-2-метил-4-((R)-феніл(3-(трифторметил)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
2-((R)-4-((4-хлорфеніл)(феніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
2-((R)-2-метил-4-(біфеніл-4-іл)(феніл)метил)-піперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
2-((R)-4-((4-бромфеніл)(феніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
2-((R)-4-((4-ціанофеніл)(феніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
2-((R)-4-((3-хлорфеніл)(феніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
[(R)-4-((R)-біфеніл-3-іл)(феніл)метил]-2-метилпіперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
2-((R)-2-метил-4-((3-(метилтіо)феніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
2-((R)-4-((S)-(2-бромфеніл)(феніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
2-((R)-4-((R)-(2-бромфеніл)(феніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
2-((R)-2-метил-4-((R)-феніл(m-толіл)метил)піперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
2-((R)-4-((R)-(3-ізопропілфеніл)(феніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
2-((R)-4-((4-фторфеніл)(феніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
2-((R)-4-((3-фторфеніл)(феніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
2-((R)-2-метил-4-((R)-феніл(3-(тіофен-2-іл)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
2-((R)-2-метил-4-((R)-(3-(метилтіо)феніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
2-((R)-2-метил-4-((5)-(3-(метилтіо)феніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
2-((R)-2-метил-4-((R)-(4-(метилтіо)феніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
2-((R)-4-((S)-(2-фторфеніл)(феніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
2-((R)-4-((R)-(2-фторфеніл)(феніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
2-((R)-2-метил-4-((S)-феніл(3-(трифторметокси)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
2-((R)-2-метил-4-((R)-феніл(3-(трифторметокси)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
[(R)-4-((R)-(біфеніл-4-іл)(феніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
[(R)-2-метил-4-[(R)-(2'-метилбіфеніл-4-іл)(феніл)метил]-піперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
[(R)-2-метил-4-[(R)-(3'-метилбіфеніл-4-іл)(феніл)метил]-піперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
[(R)-2-метил-4-[(R)-(4'-метилбіфеніл-4-іл)(феніл)метил]-піперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
2-((R)-4-((S)-(2,4-дифторфеніл)(феніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
2-((R)-4-((R)-(2,4-дифторфеніл)(феніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
2-((R)-4-((S)-(4-фторфеніл)(феніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтової кислоти;

2-((R)-4-((R)-(4-фторфеніл)(феніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
 2-((R)-4-((S)-(3-фторфеніл)(феніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
 2-((R)-4-((R)-(3-фторфеніл)(феніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
 2-((R)-2-метил-4-((R)-феніл(4-(2-фенілетиніл)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
 2-((R)-2-метил-4-((R)-феніл(3-(2-піридин-3-ілетиніл)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
 2-((R)-2-метил-4-((R)-феніл(3-(2-піридин-4-ілетиніл)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
 (S)-2-(4-бензгідріл-2-метилпіперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
 2-((S)-2-метил-4-(феніл(3-(трифторметил)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
 (S)-2-(4-бензгідріл-3-метилпіперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
 (R)-2-(4-бензгідріл-3-метилпіперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
 2-((2,5-транс)-4-бензгідріл-2,5-диметилпіперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
 2-((2,5-цис)-4-бензгідріл-2,5-диметилпіперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
 2-((R)-3-метил-4-(феніл(4-дифеніл)метил)піперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
 (R)-2-(4-(біс(3-хлорфеніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
 (R)-2-(4-(біс(3-фторфеніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
 2-(4-((3-(трифторметил)феніл)(4-(трифторметил)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
 2-(4-((4-фторфеніл)(3-(дифеніл)метил))-((R)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
 2-((R)-4-((3-бромфеніл)(4-фторфеніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
 (R)-2-(4-(біс(4-фторфеніл)метил)-3-метилпіперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
 (R)-2-(4-(біс(4-фторфеніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
 (R)-2-(4-(біс(3-(трифторметил)феніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
 2-(4-(біс(3-(трифторметил)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
 2-((R)-2-метил-4-(тіофен-2-іл(3-(трифторметил)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
 2-((R)-2-метил-4-((R)-тіофен-2-іл(3-(трифторметил)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
 2-((R)-2-метил-4-((S)-тіофен-2-іл(3-(трифторметил)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
 2-((R)-4-(циклопропіл(3-(трифторметил)феніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
 (R)-2-(4-(біс(4-хлорфеніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
 (S)-2-((R)-4-(біс(4-хлорфеніл)метил)-3-метилпіперазин-1-іл)пропіонової кислоти;

(5)-2-((R)-4-(біс(4-хлорфеніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)пропіонової кислоти;  
 (R)-2-((R)-4-(біс(4-хлорфеніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)пропіонової кислоти;  
 2-((2R,6S)-4-(біс(4-хлорфеніл)метил)-2,6-диметилпіперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
 2-(4-(біс(4-хлорфеніл)метил)-2,2-диметилпіперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
 2-(4-(біс(4-хлорфеніл)метил)піперазин-1-іл)пропіонової кислоти;  
 (R)-2-(4-(біс(4-хлорфеніл)метил)-2-ізопропілпіперазин-1-іл)оцтової кислоти;  
 2-(4-(біс(4-хлорфеніл)метил)піперазин-1-іл)оцтової кислоти і  
 2-(4-(феніл(3-(трифторметил)феніл)метил)-1,4-діазепан-1-іл)оцтової кислоти;  
 або її фармацевтично прийнятна сіль.  
 15. Сполука, якою є дигідрохлоридна сіль 2-((R)-4-(циклопропіл(3-(трифторметил)феніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтової кислоти.  
 16. Сполука, якою є (R)-2-(4-(феніл(3-(трифторметил)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтова кислота; або її фармацевтично прийнятна сіль.  
 17. Сполука, якою є 2-((R)-2-метил-4-((R)-феніл(м-толіл)метил)піперазин-1-іл)оцтова кислота; або її фармацевтично прийнятна сіль.  
 18. Сполука, вибрана з групи, яка включає:



або її фармацевтично прийнятна сіль.  
 19. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-18 або суміш сполуки за будь-яким з пп. 1-18 і її фармацевтично прийнятної солі, а також фармацевтично прийнятний наповнювач.  
 20. Спосіб лікування хвороби, яка реагує на пригнічення рецептора GlyT1 у пацієнта, який включає введення цьому пацієнту фармацевтичної композиції, що містить сполуку формули (I):



в якій:

$n$  є ціле число від 1 до 2;

$R^1$  і  $R^2$  незалежно вибирають з водню або  $(C_1-C_6)$ алкілу;

$R^3$  і  $R^5$  є незалежно водень;

$R^4$  є водень або  $(C_1-C_6)$ алкіл; і

$Ar^1$  є  $(C_6-C_{10})$ -членний арил, 5-членний гетероарил, в якому один, два або три гетероатоми незалежно вибираються з N, O або S або  $(C_3-C_{10})$ -членного циклоалкілу; де  $(C_6-C_{10})$ -членний арил є необов'язково заміщеним на  $R^9$ , де  $R^9$  вибирається з  $(C_1-C_6)$ алкілу, гало, гало- $(C_1-C_6)$ алкілу, гало- $(C_1-C_6)$ алкокси,  $(C_1-C_6)$ алкілтіо, ціано або  $-C \equiv C-R^6$  (де  $R^6$  є  $(C_6-C_{10})$ -членний арил або 5- або 6-членний гетероарил, в якому один, два або три гетероатоми незалежно вибираються з N, O або S), де  $(C_6-C_{10})$ -членне арильне кільце в  $R^9$  є необов'язково заміщеним на  $R^j$ , де  $R^j$  вибирають з  $(C_1-C_6)$ алкілу; і  $Ar^2$  є  $(C_6-C_{10})$ -членний арил, необов'язково заміщений на  $R^h$ , де  $R^h$  є гало, гало- $(C_1-C_6)$ алкіл,  $(C_6-C_{10})$ -членний арил або 5-членний гетероарил, в якому один, два або три гетероатоми незалежно вибираються з N, O або S; де  $(C_6-C_{10})$ -членне арильне кільце в  $R^h$  є необов'язково заміщеним на  $R^j$ , де  $R^j$  вибирається з  $(C_1-C_6)$ алкілу; або її фармацевтично прийнятну сіль або суміш сполуки формули (I) і фармацевтично прийнятної солі, а також фармацевтично прийнятний наповнювач.

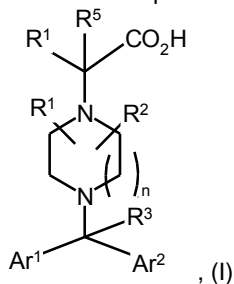
21. Спосіб лікування хвороби, яка реагує на пригнічення рецептора GlyT1 у пацієнта, який включає введення цьому пацієнту фармацевтичної композиції, що містить сполуку за будь-яким з пп. 2-17 або суміш сполуки за будь-яким з пп. 2-17 і її фармацевтично прийнятної солі, а також фармацевтично прийнятний наповнювач.

22. Спосіб за п. 20 або 21, в якому хворобою є шизофренія.

23. Спосіб за п. 22, в якому хворобою є когнітивний розлад, асоційований з шизофренією.

24. Спосіб за будь-яким з пп. 21-23, в якому фармацевтична композиція містить сполуку за будь-яким з пп. 2-17 або суміш сполуки за будь-яким з пп. 2-17 і її фармацевтично прийнятної солі, і фармацевтично прийнятний наповнювач вводять в комбінації з антипсихотичними препаратами.

25. Спосіб отримання сполуки формули (I):



в якій:

$n$  є ціле число від 1 до 2;

$R^1$  і  $R^2$  незалежно вибирають з водню або  $(C_1-C_6)$ алкілу;

$R^3$  і  $R^5$  є незалежно водень;

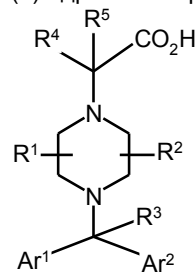
$R^4$  є водень або  $(C_1-C_6)$ алкіл; і

$Ar^1$  є  $(C_6-C_{10})$ -членний арил, 5-членний гетероарил, в якому один, два або три гетероатоми незалежно вибираються з N, O або S або  $(C_3-C_{10})$ -членного

циклоалкілу; де  $(C_6-C_{10})$ -членний арил є необов'язково заміщеним на  $R^9$ , де  $R^9$  вибирається з  $(C_1-C_6)$ алкілу, гало, гало- $(C_1-C_6)$ алкілу, гало- $(C_1-C_6)$ алкокси,  $(C_1-C_6)$ алкілтіо, ціано або  $-C \equiv C-R^6$  (де  $R^6$  є  $(C_6-C_{10})$ -членний арил або 5- або 6-членний гетероарил, в якому один, два або три гетероатоми незалежно вибираються з N, O або S), де  $(C_6-C_{10})$ -членне арильне кільце в  $R^9$  є необов'язково заміщеним на  $R^j$ , де  $R^j$  вибирається з  $(C_1-C_6)$ алкілу; і

$Ar^2$  є  $(C_6-C_{10})$ -членний арил, необов'язково заміщений на  $R^h$ , де  $R^h$  є гало, гало- $(C_1-C_6)$ алкіл,  $(C_6-C_{10})$ -членний арил або 5-членний гетероарил, в якому один, два або три гетероатоми незалежно вибираються з N, O або S; де  $(C_6-C_{10})$ -членне арильне кільце в  $R^h$  є необов'язково заміщеним на  $R^j$ , де  $R^j$  вибирають з  $(C_1-C_6)$ алкілу; який включає наступні етапи:

(а) гідроліз естерної групи в сполуці з формулою:



де  $R$  є алкіл, і групи  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $Ar^1$  і  $Ar^2$  є такими, як визначено вище,

в умовах реакції кислотного або лужного гідролізу; (b) необов'язкова модифікація будь-якої з груп  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $Ar^1$  і  $Ar^2$  з одержанням сполуки формули (I);

(c) необов'язкове утворення, шляхом додавання кислоти, солі сполуки формули (I), отриманої на етапі (а) та/або (b) вище;

(d) необов'язкове розділення стереоізомерів сполуки формули (I), отриманої на етапі (а), (b) та/або (c) вище;

за тієї умови, що, коли  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$  є водень і  $Ar^1$  є феніл, то  $Ar^2$  не є феніл або 4-хлорфеніл.

26. Спосіб за п. 25, в якому сполука формули (I) є такою, що:  $R^1$  і  $R^2$  є незалежно водень або  $(C_1-C_6)$ алкіл; і

$R^4$  є водень.

27. Спосіб за п. 26, в якому сполука формули (I) є такою, що:

$R^1$  і  $R^2$  є незалежно водень або  $(C_1-C_6)$ алкіл;

$R^4$  є водень; і

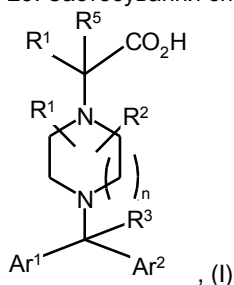
стереохімією щодо вуглецю, що несе групу  $R^3$ ,  $Ar^1$  і  $Ar^2$ , є (R).

28. Спосіб за п. 26, в якому сполука формули (I) є такою, що:

$R^1$  є водень;

$R^2$  є водень або метил, де метил знаходиться в позиції 2 піперазинового кільця, а атом азоту піперазинового кільця, що несе групу  $-CH_2CO_2H$ , знаходиться в позиції 1;  $Ar^1$  є феніл; і  $Ar^2$  є феніл, заміщений  $R^9$ , де  $R^9$  являє собою трифторметил, та приєднаний до позиції 3 фенільного кільця, причому група  $-CR^3$  знаходиться в позиції 1 кільця  $Ar^2$ , а стереохімія щодо вуглецю, що несе групу  $R^3$ ,  $Ar^1$  і  $Ar^2$ , є (R).

29. Застосування сполуки формули (I):



в якій:

$n$  є ціле число від 1 до 2;

$R^1$  і  $R^2$  незалежно вибираються з водню або  $(C_1-C_6)$ алкілу;

$R^3$  і  $R^5$  є незалежно водень;

$R^4$  є водень або  $(C_1-C_6)$ алкіл; і

$Ar^1$  є  $(C_6-C_{10})$ -членний арил, 5-членний гетероарил, в якому один, два або три гетероатоми незалежно вибираються з N, O або S або  $(C_3-C_{10})$ -членного циклоалкілу; де  $(C_6-C_{10})$ -членний арил є необов'язково заміщеним на  $R^9$ , де  $R^9$  вибирається з  $(C_1-C_6)$ алкілу, гало, гало- $(C_1-C_6)$ алкілу, гало- $(C_1-C_6)$ алкокси,  $(C_1-C_6)$ алкілтіо, ціано або  $-C \equiv C-R^6$  (де  $R^6$  є  $(C_6-C_{10})$ -членний арил або 5- або 6-членний гетероарил, в якому один, два або три гетероатоми незалежно вибираються з N, O або S); і

$Ar^2$  є  $(C_6-C_{10})$ -членний арил, необов'язково заміщений на  $R^h$ , де  $R^h$  є гало, гало- $(C_1-C_6)$ алкіл,  $(C_6-$

$C_{10})$ -членний арил або 5-членний гетероарил, в якому один, два або три гетероатоми незалежно вибираються з N, O або S; де  $(C_6-C_{10})$ -членне арильне кільце в  $R^h$  є необов'язково заміщеним на  $R^i$ , де  $R^i$  вибирається з  $(C_1-C_6)$ алкілу; або її фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятного наповнювача у виробництві фармацевтичної композиції для лікування хвороби, що піддається лікуванню шляхом пригнічення рецептора GlyT1 у пацієнта, причому фармацевтичну композицію вводять в комбінації з антипсихотичними препаратами.

30. Застосування за п. 29, в якому сполукою формули (I) є: (R)-2-(4-(феніл(3-(трифторметил)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтова кислота або 2-((R)-2-метил-4-(феніл(3-(трифторметил)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтова кислота або їх фармацевтично прийнятні солі; і антипсихотичним препаратом є ацетопрофен, алентемол, арипіразол, амисулприд, хлорпромазин, хлорпроксен, клозапін, діазепам, флуфеназин, галоперидол, локсапін, мезоридазин, моліндолон, оланзапін, перфеназин, пімозид, кветіапін, рисперидон, сулпірид, тетрабеназин, тіоридазин, тіотиксен, трифлуоперазин, zipразидон; і хворобою є шизофренія або когнітивний розлад, асоційований з шизофренією.

Перехресне посилання

Дана заявка претендує на пріоритет попередніх заявок США: № 60/816,936, поданої 28 червня 2006 р., та № 60/850,027, поданої 8 жовтня 2006 р., зміст яких включено повністю в опис даної заявки за посиланням.

Галузь техніки, до якої належить винахід

Даний винахід стосується сполук, що є інгібіторами транспортера 1 гліцину (далі GlyT1), а отже є корисними в лікуванні захворювань, які лікують шляхом пригнічення GlyT1, таких як когнітивні розлади, пов'язані з шизофренією, розлад з дефіцитом уваги і гіперактивністю (РДУГ), помірне когнітивне порушення (ПКП) і тому подібне. Даний винахід стосується також фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки, і процесів для отримання таких сполук.

Рівень техніки

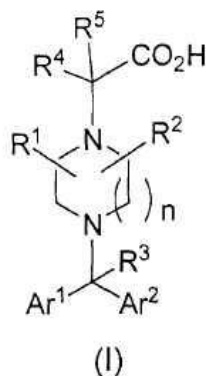
Гліцин є головним інгібіторним нейротрансмітером в ЦНС ссавців, але слугує також ендogenous облігаторним ко-Агоністом з глутаматом для активації рецепторів N-метил-D-аспартату (NMDA). Синоптичні дії гліцину здійснюються через активність транспортерів високої спорідненості, які знаходяться в нейронних і гліальних мембранах. Транспортер гліцину типу 1 (GlyT1) є задіяним в процесах повторного засвоєння гліцину на рівні збуджувальних синапсів. Блокада

GlyT1 призводить до підвищення концентрації гліцину в збуджувальних синапсах, чим потенціює нейротрансмісію NMDA. Оскільки шизофренію асоціювали з гіпофункцією рецепторів NMDA в таких ділянках головного мозку, як передфронтальний кортекс та гіпокамп, інгібітор GlyT1 повинен відновлювати нормальну трансмісію NMDA і тим самим пом'якшувати симптоми шизофренії. Крім шизофренії, інгібітори GlyT1 можуть знайти використання при інших станах, які характеризуються порушеною трансмісією NMDA, таких як широкі когнітивні розлади (ПКП включно) і хвороба Альцгеймера.

Існуючі засоби для лікування шизофренії є ефективними тільки для корекції позитивних симптомів цієї хвороби. Негативні симптоми, включаючи згладжену емоційну реакцію, соціальну самоізоляцію, а також когнітивні розлади, не пом'якшуються під дією сучасних медикаментів, націлених головним чином на мезолімбічну допамінову систему. Таким чином, існує потреба в нових засобах для лікування шизофренії, здатних покращити негативні симптоми і когнітивні розлади, які асоціюються з цією хворобою. Даний винахід є відповіддю на цю і подібні потреби.

Суть винаходу

Один елемент новизни даного винаходу стосується сполуки формули (I):



в якій:

$n$  - це ціле число від 1 до 3;

$R^1$  і  $R^2$  незалежно вибираються з водню, алкілу, галоалкілу, алкокси, галоалкокси, арилу, гетероарилу, циклоалкілу чи гетероциклілу, в яких вищезгадані кільця можуть необов'язково заміщуватись на  $R^a$ ,  $R^b$  або  $R^c$ , незалежно вибрані з алкілу, гало, галоалкілу, алкокси, галоалкокси, гідрокси, ціано, монозаміщеної аміно чи дизаміщеної аміно, або  $R^1$  і  $R^2$ , коли вони приєднуються до одного і того ж атому вуглецю, можуть разом утворювати оксо-групу, або

$R^1$  і  $R^2$ , коли вони приєднані до одного і того ж атому вуглецю, можуть комбінуватись з утворенням циклоалкілу чи моноциклічного насиченого гетероциклілу, щоб дати спіро-кільце, в якому циклоалкіл чи моноциклічний насичений гетероцикліл можуть необов'язково заміщуватись на  $R^d$ ,  $R^e$  чи  $R^f$ , незалежно вибрані з алкілу, алкокси, фторо, фторалкілу, фторалкокси, гідрокси, монозаміщеної аміно чи дизаміщеної аміно; або

$R^1$  і  $R^2$ , коли вони приєднані до атомів вуглецю в позиціях 2 і 5 або 3 і 6 піперазинового кільця, можуть комбінуватись з утворенням алкіленового ланцюжка  $-C_1-C_3-$ , в якому один з атомів вуглецю може необов'язково заміщуватись на  $-NR-$ ,  $-O-$ ,  $-S(O)n-$  (де  $R$  - це водень чи алкіл, а  $n$  становить 0-2) і, більш того, в якому один чи два атоми водню можуть необов'язково заміщуватись на один чи два алкіла;

$R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$  - це незалежно водень, алкіл, фторо чи фторалкіл; і

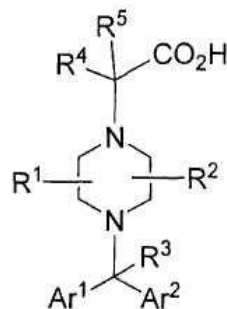
$Ar^1$  і  $Ar^2$  - це незалежно арил, гетероарил, циклоалкіл чи гетероцикліл, де кожне з вищезгаданих кілець може необов'язково заміщуватись на  $R^g$ ,  $R^h$  чи  $R^i$ , де  $R^g$  - це алкіл,  $-C\equiv C-R^6$  (де  $R^6$  є арилом чи гетероарилом), гало, галоалкіл, галоалкокси, алкілтіо, ціано, алкокси, аміно, монозаміщена аміно, дизаміщена аміно, сульфоніл, ацил, карбокси, алкоксикарбоніл, гідроксиалкіл, алкоксиалкіл, аміноалкіл, гідроксиалкокси, алкоксиалкокси, аміноалкокси, аміносульфоніл, амінокарбоніл чи ациламіно, а  $R^h$  і  $R^i$  незалежно вибираються з алкілу, гало, галоалкілу, галоалкокси, алкілтіо, ціано, алкокси, аміно, монозаміщеної аміно, дизаміщеної аміно, сульфонілу, ацилу, карбокси, алкоксикарбонілу, гідроксиалкілу, алкоксиалкілу, аміноалкілу, гідроксиалкокси, алкоксиалкокси, аміноалкокси, аміносульфонілу, амінокарбонілу, ациламіно, арилу, гетероарилу,

циклоалкілу чи гетероциклілу, де ароматичне або аліциклічне кільце в  $R^g$ ,  $R^h$  і  $R^i$  може необов'язково заміщуватись на  $R^j$ ,  $R^k$  чи  $R^l$ , які незалежно вибираються з алкілу, гало, галоалкілу, галоалкокси, алкілтіо, ціано, алкокси, аміно, монозаміщеної аміно, дизаміщеної аміно, сульфонілу, ацилу, карбокси, алкоксикарбонілу, гідроксиалкілу, алкоксиалкілу, аміноалкілу, гідроксиалкокси, алкоксиалкокси, аміноалкокси, аміносульфонілу, амінокарбонілу чи ациламіно; або

її фармацевтично прийнятної солі за тієї умови, що:

сполука формули (I) не є 2-(4-бензгідрілпіперазин-1-іл)оцтовою кислотою, 2-(4-((4-хлорфеніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтовою кислотою, 2-((2R,5S)-4-((R)-(4-(1H-тетразол-5-іл)феніл)(3-гідроксифеніл)метил)-2,5-диметилпіперазин-1-іл)оцтовою кислотою чи 2-((2R,5S)-4-((R)-(4-ціанофеніл)(3-гідроксифеніл)метил)-2,5-диметилпіперазин-1-іл)оцтовою кислотою.

В деяких варіантах здійснення даного винаходу сполука формули (I) має структуру, показану нижче:



де:

$R^1$  і  $R^2$  незалежно вибираються з водню, алкілу, галоалкілу, алкокси, галоалкокси, арилу, гетероарилу, циклоалкілу чи гетероциклілу, в яких вищезгадані кільця можуть необов'язково заміщуватись на  $R^a$ ,  $R^b$  чи  $R^c$ , незалежно вибрані з алкілу, гало, галоалкілу, алкокси, галоалкокси, гідрокси, ціано, монозаміщеної аміно чи дизаміщеної аміно; або  $R^1$  і  $R^2$ , коли вони приєднані до одного і того ж атому вуглецю, можуть разом утворювати оксо-групу; або

$R^1$  і  $R^2$ , коли вони приєднані до одного і того ж атому вуглецю, можуть комбінуватись з утворенням циклоалкілу чи моноциклічного насиченого гетероциклілу, щоб дати спіро-кільце, в якому циклоалкіл чи моноциклічний насичений гетероцикліл можуть необов'язково заміщуватись на  $R^d$ ,  $R^e$  чи  $R^f$ , незалежно вибрані з алкілу, алкокси, фторо, фторалкілу, фторалкокси, гідрокси, монозаміщеної аміно чи дизаміщеної аміно; або

$R^1$  і  $R^2$ , коли вони приєднані до атомів вуглецю в 2 і 5 чи 3 і 6 позиціях піперазинового кільця, можуть комбінуватись з утворенням алкіленового ланцюжка  $-C_1-C_3-$ , в якому один з атомів вуглецю може необов'язково заміщуватись на  $-NR-$ ,  $-O-$ ,  $-S(O)n-$  (де  $R$  - це водень чи алкіл, а  $n$  становить

0-2) і, більш того, в якому один чи два атоми водню можуть необов'язково заміщуватись на один чи два алкіла;

$R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$  - це незалежно водень, алкіл, фторо чи фторалкіл; і

$Ar^1$  і  $Ar^2$  - це незалежно арил, гетероарил, циклоалкіл чи гетероцикліл, де кожне з вищезгаданих кілець може необов'язково заміщуватись на  $R^g$ ,  $R^h$  чи  $R^i$ , де  $R^g$  - це алкіл, гало, галоалкіл, галоалкокси, алкілтіо, ціано, алкокси, аміно, монозаміщена аміно, дизаміщена аміно, сульфоніл, ацил, карбокси, алкоксикарбоніл, гідроксиалкіл, алкоксиалкіл, аміноалкіл, гідроксиалкокси, алкоксиалкокси, аміноалкокси, аміносульфоніл, амінокарбоніл чи ациламіно, а  $R^h$  і  $R^i$  незалежно вибираються з алкілу, гало, галоалкілу, галоалкокси, алкілтіо, ціано, алкокси, аміно, монозаміщеної аміно, дизаміщеної аміно, сульфонілу, ацилу, карбокси, алкоксикарбонілу, гідроксиалкілу, алкоксиалкілу, аміноалкілу, гідроксиалкокси, алкоксиалкокси, аміноалкокси, аміносульфонілу, амінокарбонілу, ациламіно, арилу, гетероарилу, циклоалкілу чи гетероциклілу, де ароматичне або аліциклічне кільце в  $R^g$ ,  $R^h$  і  $R^i$  може необов'язково заміщуватись на  $R^j$ ,  $R^k$  чи  $R^l$ , які незалежно вибираються з алкілу, гало, галоалкілу, галоалкокси, алкілтіо, ціано, алкокси, аміно, монозаміщеної аміно, дизаміщеної аміно, сульфонілу, ацилу, карбокси, алкоксикарбонілу, гідроксиалкілу, алкоксиалкілу, аміноалкілу, гідроксиалкокси, алкоксиалкокси, аміноалкокси, аміносульфонілу, амінокарбонілу чи ациламіно; або

її фармацевтично прийнятної солі за тієї умови, що:

сполука формули (I) не є 2-(4-бензгідрилпіперазин-1-іл)оцтовою кислотою, 2-(4-((4-хлорфеніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтовою кислотою, 2-((2R,5S)-4-((R)-(4-(1H-тетразол-5-іл)феніл)(3-гідроксифеніл)метил)-2,5-диметилпіперазин-1-іл)оцтовою кислотою чи 2-((2R,5S)-4-((R)-(4-ціанофеніл)(3-гідроксифеніл)метил)-2,5-диметилпіперазин-1-іл)оцтовою кислотою.

В деяких варіантах здійснення даного винаходу в сполучі з формулою (I)  $R^1$  і  $R^2$  незалежно вибираються з водню, алкілу, галоалкілу, алкокси, галоалкокси, арилу, гетероарилу, циклоалкілу чи гетероциклілу, де вищезгадані кільця можуть необов'язково заміщуватись на  $R^a$ ,  $R^b$  чи  $R^c$ , незалежно вибрані з алкілу, гало, галоалкілу, алкокси, галоалкокси, гідрокси, ціано, монозаміщеної аміно чи дизаміщеної аміно; або

$R^1$  і  $R^2$ , коли вони приєднані до одного і того ж атому вуглецю, можуть комбінуватись з утворенням циклоалкілу чи моноциклічного насиченого гетероциклілу, щоб дати спіро-кільце, в якому циклоалкіл чи моноциклічний насичений гетероцикліл можуть необов'язково заміщуватись на  $R^d$ ,  $R^e$  чи  $R^f$ , незалежно вибрані з алкілу, алкокси, фторо, фторалкілу, фторалкокси, гідрокси, монозаміщеної аміно чи дизаміщеної аміно; або

$R^1$  і  $R^2$ , коли вони приєднані до атомів вуглецю в 2 і 5 чи 3 і 6 позиціях піперазинового кільця, можуть комбінуватись з утворенням алкіленового ланцюжка  $-C_1-C_3-$ , в якому один з атомів вуглецю

може необов'язково заміщуватись на  $-NR-$ ,  $-O-$ ,  $-S(O)n-$  (де  $R$  - це водень чи алкіл, а  $n$  становить 0-2) і, більш того, в якому один чи два атоми водню можуть необов'язково заміщуватись на один чи два алкіла;

$R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$  - це незалежно водень, алкіл, фторо чи фторалкіл; і

$Ar^1$  і  $Ar^2$  - це незалежно арил, гетероарил, циклоалкіл чи гетероцикліл, де кожне з вищезгаданих кілець може необов'язково заміщуватись на  $R^g$ ,  $R^h$  чи  $R^i$ , де  $R^g$  - це алкіл,  $-C\equiv C-R^6$  (де  $R^6$  - це арил чи гетероарил), гало, галоалкіл, галоалкокси, алкілтіо, ціано, алкокси, аміно, монозаміщена аміно, дизаміщена аміно, сульфоніл, ацил, карбокси, алкоксикарбоніл, гідроксиалкіл, алкоксиалкіл, аміноалкіл, гідроксиалкокси, алкоксиалкокси, аміно-алкокси, аміносульфоніл, амінокарбоніл чи ациламіно, а  $R^h$  і  $R^i$  незалежно вибираються з алкілу, гало, галоалкілу, галоалкокси, алкілтіо, ціано, алкокси, аміно, монозаміщеної аміно, дизаміщеної аміно, сульфонілу, ацилу, карбокси, алкоксикарбонілу, гідроксиалкілу, алкоксиалкілу, аміноалкілу, гідроксиалкокси, алкоксиалкокси, аміноалкокси, аміносульфонілу, амінокарбонілу, ациламіно, арилу, гетероарилу, циклоалкілу чи гетероциклілу, де ароматичне або аліциклічне кільце в  $R^g$ ,  $R^h$  і  $R^i$  може необов'язково заміщуватись на  $R^j$ ,  $R^k$  чи  $R^l$ , які незалежно вибираються з алкілу, гало, галоалкілу, галоалкокси, алкілтіо, ціано, алкокси, аміно, монозаміщеної аміно, дизаміщеної аміно, сульфонілу, ацилу, карбокси, алкоксикарбонілу, гідроксиалкілу, алкоксиалкілу, аміноалкілу, гідроксиалкокси, алкоксиалкокси, аміноалкокси, аміносульфонілу, амінокарбонілу чи ациламіно.

В деяких варіантах здійснення даного винаходу в сполучі з формулою (I)  $R^1$  і  $R^2$  незалежно вибираються з водню, алкілу, галоалкілу, алкокси, галоалкокси, арилу, гетероарилу, циклоалкілу чи гетероциклілу, де вищезгадані кільця можуть необов'язково заміщуватись на  $R^a$ ,  $R^b$  чи  $R^c$ , незалежно вибрані з алкілу, гало, галоалкілу, алкокси, галоалкокси, гідрокси, ціано, монозаміщеної аміно чи дизаміщеної аміно; або

$R^1$  і  $R^2$ , коли вони приєднані до одного і того ж атому вуглецю, можуть комбінуватись з утворенням циклоалкілу чи моноциклічного насиченого гетероциклілу, щоб дати спіро-кільце, в якому циклоалкіл чи моноциклічний насичений гетероцикліл можуть необов'язково заміщуватись на  $R^d$ ,  $R^e$  чи  $R^f$ , незалежно вибрані з алкілу, алкокси, фторо, фторалкілу, фторалкокси, гідрокси, монозаміщеної аміно чи дизаміщеної аміно; або

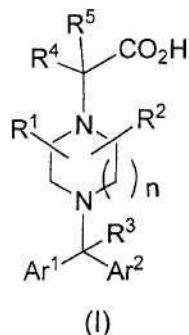
$R^1$  і  $R^2$ , коли вони приєднані до атомів вуглецю в 2 і 5 чи 3 і 6 позиціях піперазинового кільця, можуть комбінуватись з утворенням алкіленового ланцюжка  $-C_1-C_3-$ , в якому один з атомів вуглецю може необов'язково заміщуватись на  $-NR-$ ,  $-O-$ ,  $-S(O)n-$  (де  $R$  - це водень чи алкіл, а  $n$  становить 0-2) і, більш того, в якому один чи два атоми водню можуть необов'язково заміщуватись на один чи два алкіла;

$R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$  - це незалежно водень, алкіл, фторо чи фторалкіл; і

$Ar^1$  і  $Ar^2$  - це незалежно арил, гетероарил, циклоалкіл чи гетероцикліл, де кожне з вищезгаданих кілець може необов'язково заміщуватись на  $R^g$ ,  $R^h$  чи  $R^i$ , де  $R^g$  - це алкіл, гало, галоалкіл, галоалкокси, алкілтіо, ціано, алкокси, аміно, монозаміщена аміно, дизаміщена аміно, сульфоніл, ацил, карбокси, алкоксикарбоніл, гідроксиалкіл, алкоксиалкіл, аміноалкіл, гідроксиалкокси, алкоксиалкокси, аміноалкокси, аміноссульфоніл, амінокарбоніл чи ациламіно, а  $R^h$  і  $R^i$  незалежно вибираються з алкілу, гало, галоалкілу, галоалкокси, алкілтіо, ціано, алкокси, аміно, монозаміщеної аміно, дизаміщеної аміно, сульфону, ацилу, карбокси, алкоксикарбонілу, гідроксиалкілу, алкоксиалкілу, аміноалкілу, гідроксиалкокси, алкоксиалкокси, аміноалкокси, аміноссульфонілу, амінокарбонілу, ациламіно, арилу, гетероарилу, циклоалкілу чи гетероциклілу, де ароматичне або аліциклічне кільце в  $R^g$ ,  $R^h$  і  $R^i$  може необов'язково заміщуватись на  $R^j$ ,  $R^k$  чи  $R^l$ , які незалежно вибираються з алкілу, гало, галоалкілу, галоалкокси, алкілтіо, ціано, алкокси, аміно, монозаміщеної аміно, дизаміщеної аміно, сульфону, ацилу, карбокси, алкоксикарбонілу, гідроксиалкілу, алкоксиалкілу, аміноалкілу, гідроксиалкокси, алкоксиалкокси, аміноалкокси, аміноссульфонілу, амінокарбонілу чи ациламіно, за тієї умови, що (i) коли  $R^1$  і  $R^2$  є метилом,  $R^4$  і  $R^5$  - воднем, а  $Ar^1$  - 3-гідроксифенілом, то  $Ar^2$  не є 4-ціанофенілом чи 4-1H-тетразол-5-ілфенілом, і (ii) коли  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$  є воднем і  $Ar^1$  є фенілом, то  $Ar^2$  не є фенілом чи ог 4-хлорфенілом.

Другий елемент новизни даного винаходу стосується фармацевтичної композиції, що містить сполуку формули (I), її фармацевтично прийнятну сіль чи суміш сполуки формули (I) і її фармацевтично прийнятної солі, а також фармацевтично прийнятний наповнювач. В одному варіанті здійснення даного винаходу  $n \in 1$ .

Третій елемент новизни даного винаходу стосується способу лікування хвороби шляхом пригнічення рецептору GlyT1 у пацієнта, який включає введення пацієнту фармацевтичної композиції, що містить сполуку формули (I):



в якій:

$n$  - це ціле число від одного до трьох;

$R^1$  і  $R^2$  незалежно вибираються з водню, алкілу, галоалкілу, алкокси, галоалкокси, арилу, гетероарилу, циклоалкілу чи гетероциклілу, в яких вищезгадані кільця можуть необов'язково

заміщуватись на  $R^a$ ,  $R^b$  або  $R^c$ , незалежно вибрані з алкілу, гало, галоалкілу, алкокси, галоалкокси, гідрокси, ціано, монозаміщеної аміно чи дизаміщеної аміно, або  $R^1$  і  $R^2$ , коли вони приєднуються до одного і того ж атому вуглецю, можуть разом утворювати оксо-групу, або

$R^1$  і  $R^2$ , коли вони приєднані до одного і того ж атому вуглецю, можуть комбінуватись з утворенням циклоалкілу чи моноциклічного насиченого гетероциклілу, щоб дати спіро-кільце, в якому циклоалкіл чи моноциклічний насичений гетероцикліл можуть необов'язково заміщуватись на  $R^d$ ,  $R^e$  чи  $R^f$ , незалежно вибрані з алкілу, алкокси, фторо, фторалкілу, фторалкокси, гідрокси, монозаміщеної аміно чи дизаміщеної аміно; або

$R^1$  і  $R^2$ , коли вони приєднані до атомів вуглецю в 2 і 5 чи 3 і 6 позиціях піперазинового кільця, можуть комбінуватись з утворенням алкіленового ланцюжка -  $C_1-C_3$ -, в якому один з атомів вуглецю може необов'язково заміщуватись на -NR-, -O-, -S(O)n- (де R - це водень чи алкіл, а n становить 0-2) і, більш того, в якому один чи два атоми водню можуть необов'язково заміщуватись на один чи два алкіла;

$R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$  - це незалежно водень, алкіл, фторо чи фторалкіл; і

$Ar^1$  і  $Ar^2$  - це незалежно арил, гетероарил, циклоалкіл чи гетероцикліл, де кожне з вищезгаданих кілець може необов'язково заміщуватись на  $R^g$ ,  $R^h$  чи  $R^i$ , де  $R^g$  - це алкіл, - $C \equiv C-R^6$  (де  $R^6$  - це арил чи гетероарил), гало, галоалкіл, галоалкокси, алкілтіо, ціано, алкокси, аміно, монозаміщена аміно, дизаміщена аміно, сульфоніл, ацил, карбокси, алкоксикарбоніл, гідроксиалкіл, алкоксиалкіл, аміноалкіл, гідроксиалкокси, алкоксиалкокси, аміноалкокси, аміноссульфоніл, амінокарбоніл чи ациламіно, а  $R^h$  і  $R^i$  незалежно вибираються з алкілу, гало, галоалкілу, галоалкокси, алкілтіо, ціано, алкокси, аміно, монозаміщеної аміно, дизаміщеної аміно, сульфону, ацилу, карбокси, алкоксикарбонілу, гідроксиалкілу, алкоксиалкілу, аміноалкілу, гідроксиалкокси, алкоксиалкокси, аміноалкокси, аміноссульфонілу, амінокарбонілу, ациламіно, арилу, гетероарилу, циклоалкілу чи гетероциклілу, де ароматичне або аліциклічне кільце в  $R^g$ ,  $R^h$  і  $R^i$  може необов'язково заміщуватись на  $R^j$ ,  $R^k$  чи  $R^l$ , які незалежно вибираються з алкілу, гало, галоалкілу, галоалкокси, алкілтіо, ціано, алкокси, аміно, монозаміщеної аміно, дизаміщеної аміно, сульфону, ацилу, карбокси, алкоксикарбонілу, гідроксиалкілу, алкоксиалкілу, аміноалкілу, гідроксиалкокси, алкоксиалкокси, аміноалкокси, аміноссульфонілу, амінокарбонілу чи ациламіно; або

її фармацевтично прийнятну сіль чи суміш сполуки формули (I) і її фармацевтично прийнятної солі, а також фармацевтично прийнятний наповнювач.

В деяких варіантах здійснення вищеописаного способу сполука формули (I) є такою, що в ній  $R^1$  і  $R^2$  незалежно вибираються з водню, алкілу, галоалкілу, алкокси, галоалкокси, арилу, гетероарилу, циклоалкілу чи гетероциклілу, в яких вищевказані кільця можуть необов'язково заміщуватись на  $R^a$ ,  $R^b$  чи  $R^c$ , незалежно вибрані з

алкілу, гало, галоалкілу, алкокси, галоалкокси, гідрокси, ціано, монозаміщеної аміно чи дизаміщеної аміно; або

$R^1$  і  $R^2$ , коли вони приєднані до одного і того ж атому вуглецю, можуть комбінуватись з утворенням циклоалкілу чи моноциклічного насиченого гетероциклілу, щоб дати спіро-кільце, в якому циклоалкіл чи моноциклічний насичений гетероцикліл можуть необов'язково заміщуватись на  $R^d$ ,  $R^e$  чи  $R^f$ , незалежно вибрані з алкілу, алкокси, фторалкілу, фторалкокси, гідрокси, монозаміщеної аміно чи дизаміщеної аміно; або

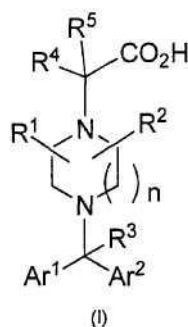
$R^1$  і  $R^2$ , коли вони приєднані до атомів вуглецю в 2 і 5 чи 3 і 6 позиціях піперазинового кільця, можуть комбінуватись з утворенням алкіленового ланцюжка  $-C_1-C_3-$ , в якому один з атомів вуглецю може необов'язково заміщуватись на  $-NR-$ ,  $-O-$ ,  $-S(O)n-$  (де  $R$  - це водень чи алкіл, а  $n$  становить 0-2) і, більш того, в якому один чи два атоми водню можуть необов'язково заміщуватись на один чи два алкіла;

$R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$  - це незалежно водень, алкіл, фторо чи фторалкіл; і

$Ar^1$  і  $Ar^2$  - це незалежно арил, гетероарил, циклоалкіл чи гетероцикліл, де кожне з вищезгаданих кілець може необов'язково заміщуватись на  $R^g$ ,  $R^h$  чи  $R^i$ , де  $R^g$  - це алкіл,  $-C\equiv C-R^6$  (де  $R^6$  - це арил чи гетероарил), гало, галоалкіл, галоалкокси, алкілтію, ціано, алкокси, аміно, монозаміщена аміно, дизаміщена аміно, сульфоніл, ацил, карбокси, алкоксикарбоніл, гідроксиалкіл, алкоксиалкіл, аміноалкіл, гідроксиалкокси, алкоксиалкокси, аміноалкокси, аміносульфоніл, амінокарбоніл чи ациламіно, а  $R^h$  і  $R^i$  незалежно вибираються з алкілу, гало, галоалкілу, галоалкокси, алкілтію, ціано, алкокси, аміно, монозаміщеної аміно, дизаміщеної аміно, сульфонілу, ацилу, карбокси, алкоксикарбонілу, гідроксиалкілу, алкоксиалкілу, аміноалкілу, гідроксиалкокси, алкоксиалкокси, аміноалкокси, аміносульфонілу, амінокарбонілу, ациламіно, арилу, гетероарилу, циклоалкілу чи гетероциклілу, де ароматичне або аліциклічне кільце в  $R^g$ ,  $R^h$  і  $R^i$  може необов'язково заміщуватись на  $R^j$ ,  $R^k$  чи  $R^l$ , які незалежно вибираються з алкілу, гало, галоалкілу, галоалкокси, алкілтію, ціано, алкокси, аміно, монозаміщеної аміно, дизаміщеної аміно, сульфонілу, ацилу, карбокси, алкоксикарбонілу, гідроксиалкілу, алкоксиалкілу, аміноалкілу, гідроксиалкокси, алкоксиалкокси, аміноалкокси, аміносульфонілу, амінокарбонілу чи ациламіно.

В деяких варіантах здійснення вищеописаного способу сполука формули (I) є такою, що в ній  $n$  становить 1. В одному варіанті хворобою є РДУГ (розлад з дефіцитом уваги і гіперактивністю), ПКП (помірне когнітивне порушення) чи когнітивні розлади, пов'язані з шизофренією.

Четвертий аспект новизни даного винаходу становить спосіб отримання сполуки формули (I):



в якій:

$n$  - це ціле число від 1 до 3;

$R^1$  і  $R^2$  незалежно вибираються з водню, алкілу, галоалкілу, алкокси, галоалкокси, арилу, гетероарилу, циклоалкілу чи гетероциклілу, в яких вищезгадані кільця можуть необов'язково заміщуватись на  $R^a$ ,  $R^b$  або  $R^c$ , незалежно вибрані з алкілу, гало, галоалкілу, алкокси, галоалкокси, гідрокси, ціано, монозаміщеної аміно чи дизаміщеної аміно; або

$R^1$  і  $R^2$ , коли вони приєднані до одного і того ж атому вуглецю, можуть комбінуватись з утворенням циклоалкілу чи моноциклічного насиченого гетероциклілу, щоб дати спіро-кільце, в якому циклоалкіл чи моноциклічний насичений гетероцикліл можуть необов'язково заміщуватись на  $R^d$ ,  $R^e$  чи  $R^f$ , незалежно вибрані з алкілу, алкокси, фторо, фторалкілу, фторалкокси, гідрокси, монозаміщеної аміно чи дизаміщеної аміно; або

$R^1$  і  $R^2$ , коли вони приєднані до атомів вуглецю в позиціях 2 і 5 чи 3 і 6 піперазинового кільця, можуть комбінуватись з утворенням алкіленового ланцюжка  $-C_1-C_3-$ , в якому один з атомів вуглецю може необов'язково заміщуватись на  $-NR-$ ,  $-O-$ ,  $-S(O)n-$  (де  $R$  - це водень чи алкіл, а  $n$  становить 0-2) і, більш того, в якому один чи два атоми водню можуть необов'язково заміщуватись на один чи два алкіла;

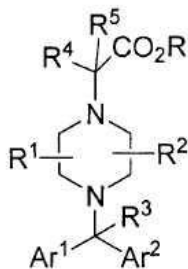
$R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$  - це незалежно водень, алкіл, фторо чи фторалкіл; і

$Ar^1$  і  $Ar^2$  - це незалежно арил, гетероарил, циклоалкіл чи гетероцикліл, де кожне з вищезгаданих кілець може необов'язково заміщуватись на  $R^g$ ,  $R^h$  чи  $R^i$ , де  $R^g$  - це алкіл,  $-C\equiv C-R^6$  (де  $R^6$  - це арил чи гетероарил), гало, галоалкіл, галоалкокси, алкілтію, ціано, алкокси, аміно, монозаміщена аміно, дизаміщена аміно, сульфоніл, ацил, карбокси, алкоксикарбоніл, гідроксиалкіл, алкоксиалкіл, аміноалкіл, гідроксиалкокси, алкоксиалкокси, аміноалкокси, аміносульфоніл, амінокарбоніл чи ациламіно, а  $R^h$  і  $R^i$  незалежно вибираються з алкілу, гало, галоалкілу, галоалкокси, алкілтію, ціано, алкокси, аміно, монозаміщеної аміно, дизаміщеної аміно, сульфонілу, ацилу, карбокси, алкоксикарбонілу, гідроксиалкілу, алкоксиалкілу, аміноалкілу, гідроксиалкокси, алкоксиалкокси, аміноалкокси, аміносульфонілу, амінокарбонілу, ациламіно, арилу, гетероарилу, циклоалкілу чи гетероциклілу, де ароматичне або аліциклічне кільце в  $R^g$ ,  $R^h$  і  $R^i$  може необов'язково заміщуватись на  $R^j$ ,  $R^k$  чи  $R^l$ , які незалежно вибираються з алкілу, гало, галоалкілу, галоалкокси, алкілтію, ціано, алкокси, аміно, монозаміщеної аміно, ди-

заміщеної аміно, сульфонілу, ацилу, карбокси, алкоксикарбонілу, гідроксиалкілу, алкоксиалкілу, аміноалкілу, гідроксиалкокси, алкоксиалкокси, аміноалкокси, аміноссульфонілу, амінокарбонілу чи ациламіно;

який включає:

(а) гідролізацію ефірної групи в сполучі з формулою:



де R - це алкіл, а групи R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, Ar<sup>1</sup> і Ar<sup>2</sup> є такими, як визначено вище, в умовах реакції кислотного чи лужного гідролізу;

(b) необов'язкова модифікація будь-якої з груп R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, Ar<sup>1</sup> і Ar<sup>2</sup>, щоб забезпечити отримання сполуки формули (I);

(c) необов'язкове утворення, шляхом додавання кислоти, солі сполуки формули (I), отриманої на етапі (а) та/або (b) вище;

(d) необов'язкове розділення стереоізомерів сполуки формули (I), отриманої на етапі (а), (b) та/або (c) вище;

за тієї умови, що, (i) коли R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> є метилом, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> - воднем, а Ar<sup>1</sup> - 3-гідроксифенілом, то Ar<sup>2</sup> не є 4-ціанофенілом чи 4-1Н-тетразол-5-ілфенілом, і (ii), коли R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> є воднем і Ar<sup>1</sup> є фенілом, то Ar<sup>2</sup> не є фенілом чи 4-хлорфенілом;

В деяких варіантах здійснення вищеописаного процесу сполука формули (I) є такою, що:

R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> є незалежно воднем чи алкілом;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> є воднем; і

Ar<sup>1</sup> і Ar<sup>2</sup> є незалежно фенілом, кожне кільце може необов'язково заміщуватись на R<sup>g</sup> чи R<sup>h</sup>, де R<sup>g</sup> і R<sup>h</sup> - це незалежно алкіл, гало, галоалкіл, галоалкокси, алкілтіо, алкокси, алкілкарбоніл чи алкоксикарбоніл.

В деяких варіантах здійснення вищеописаного процесу сполука формули (I) є такою, що:

R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> є незалежно воднем чи алкілом;

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> є воднем; і

Ar<sup>1</sup> і Ar<sup>2</sup> є незалежно фенілом, кожне кільце може необов'язково заміщуватись на R<sup>g</sup> чи R<sup>h</sup>, де R<sup>g</sup> і R<sup>h</sup> - це незалежно алкіл, гало, галоалкіл, галоалкокси, алкілтіо, алкокси, алкілкарбоніл чи алкоксикарбоніл, а стереохімією щодо вуглецю, що несе групу R<sup>3</sup>, Ar<sup>1</sup> і Ar<sup>2</sup>, є (R).

Докладний опис винаходу

Дефініції:

Якщо інше не вказується, наступні терміни, використані в описі і формулі винаходу, визначаються для цілей даної заявки і мають наступне значення:

«Алкіл» означає лінійний насичений одновалентний вуглеводневий радикал, що має від одного до шести атомів вуглецю, або розгалужений

насичений одновалентний вуглеводневий радикал, що має від трьох до шести атомів вуглецю, наприклад метил, етил, пропил, 2-пропил, бутіл (включаючи всі ізомерні форми), пентил (включаючи всі ізомерні форми) і т.п.

«Аліциклічне» означає неароматичне кільце, наприклад циклоалкільне чи гетеро-циклільне кільце.

«Алкілен» означає лінійний насичений двовалентний вуглеводневий радикал, що має від трьох до шести атомів вуглецю, якщо інше не вказується, наприклад метилен, етилен, пропилен, 1-метилпропилен, 2-метилпропилен, бутілен, пентілен і т.п.

«Алкілтіо» означає радикал -SR, де R - це алкіл, як визначено вище, наприклад метилтіо, етилтіо і т.п.

«Алкілсульфоніл» означає радикал -SO<sub>2</sub>R, де R - це алкіл, як визначено вище, наприклад метилсульфоніл, етилсульфоніл і т.п.

«Аміно» означає -NH<sub>2</sub>.

«Алкіламіно» означає радикал -NHR, де R - це алкіл, як визначено вище, наприклад метиламіно, етиламіно, пропиламіно чи 2-пропиламіно і т.п.

«Алкокси» означає радикал -OR, де R - це алкіл, як визначено вище, наприклад метокси, стокси, пропокси чи 2-пропокси, n-, iso-, чи tert-бutoкси і т.п.

«Алкоксикарбоніл» означає радикал -C(O)OR, де R - це алкіл, як визначено вище, наприклад метоксикарбоніл, етоксикарбоніл і т.п.

«Алкоксиалкіл» означає лінійний одновалентний вуглеводневий радикал, що має від одного до шести атомів вуглецю, або розгалужений одновалентний вуглеводневий радикал, що має від трьох до шести атомів вуглецю, заміщений щонайменше однією алкокси-групою, краще однією чи двома алкокси-групами, як визначено вище, наприклад 2-метоксиетил, 1-, 2- чи 3-метоксипропил, 2-етоксиетил і т.п.

«Алкоксиалкілокси» чи «алкоксиалкокси» означає радикал -OR, де R - це алкоксиалкіл, як визначено вище, наприклад метоксиетокси, 2-етоксиетокси і т.п.

«Аміноалкіл» означає лінійний одновалентний вуглеводневий радикал, що має від одного до шести атомів вуглецю, або розгалужений одновалентний вуглеводневий радикал, що має від трьох до шести атомів вуглецю, заміщений щонайменше однією, а краще однією чи двома -NRR'-групами, де R - це водень, алкіл чи -COR<sup>a</sup>, де R<sup>a</sup> - це алкіл, кожний як визначено вище, а R' вибирається з водню, алкілу, гідроксиалкілу, алкоксиалкілу, арилу, аралкілу, гетероарила, гетероаралкілу чи галоалкілу, кожний як тут визначено, наприклад амінометил, метиламіноетил, 2-етиламіно-2-метилетил, 1,3-діамінопропил, диметиламінометил, диетиламіноетил, ацетиламінопропил і т.п.

«Аміноалкокси» означає радикал -OR, де R - це аміноалкіл, як визначено вище, наприклад 2-аміноетокси, 2-диметиламінопропокси і т.п.

«Амінокарбоніл» означає радикал -CONRR', де R - це незалежно водень, алкіл, гідроксиалкіл,

алкоксиалкіл чи аміноалкіл, кожний як тут визначено, а R' - це водень, алкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, арил, аралкіл, гетероарил, гетероаралкіл, гетероцикліл, гетероцикліалкіл, гідроксиалкіл, алкоксиалкіл чи аміноалкіл, кожний як тут визначено, наприклад -CONH<sub>2</sub>, метиламінокарбоніл, диметиламінокарбоніл і т.п.

«Аміноссульфоніл» означає радикал -SO<sub>2</sub>NRR', де R - це незалежно водень, алкіл, гідроксиалкіл, алкоксиалкіл чи аміноалкіл, кожний як тут визначено, а R' - це водень, алкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, арил, аралкіл, гетероарил, гетероаралкіл, гетероцикліл, гетероцикліалкіл, гідроксиалкіл, алкоксиалкіл чи аміноалкіл, кожний як тут визначено, наприклад -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, метиламіноссульфоніл, диметиламіноссульфоніл і т.п.

«Ацил» означає радикал -COR, де R - це алкіл, галоалкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, арил, аралкіл, гетероарил, гетероаралкіл, гетероцикліл чи гетероцикліалкіл, кожний як тут визначено, наприклад ацетил, пропіоніл, бензоїл, піридинілкарбоніл і т.п. Коли R є алкілом, цей радикал може називатись також алкілкарбонілом.

«Ациламіно» означає радикал -NHCOR, де R - це алкіл, галоалкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, арил, аралкіл, гетероарил, гетероаралкіл, гетероцикліл чи гетероцикліалкіл, кожний як тут визначено, наприклад ацетиламіно, пропіоніламіно і т.п.

«Арил» означає одновалентний, моноциклічний чи біциклічний, ароматичний вуглеводневий радикал, що має від 6 до 10 кільцевих атомів, наприклад феніл чи нафтил.

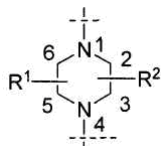
«Аралкіл» означає радикал -(алкілен)-R, де R - це арил, як визначено вище.

«Циклоалкіл» означає циклічний насичений одновалентний вуглеводневий радикал, що має від трьох до десяти атомів вуглецю, в якому один або два атоми вуглецю можуть заміщуватись -C(O)- групою, наприклад циклопропил, циклобутил, циклопентил чи циклогексил і т.п.

«Циклоалкілалкіл» означає радикал -(алкілен)-R, де R є циклоалкілом, як визначено вище, наприклад циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилетил чи циклогексилметил і т.п.

«Карбокси» означає -COOH.

«Центральне піперазинілове кільце» стосується кільця



у формулі (I) і нумерується так, як показано вище.

«Дизаміщена аміно» означає радикал -NRR', де R і R' - це незалежно алкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, ацил, сульфоніл, арил, аралкіл, гетероарил, гетероаралкіл, гетероцикліл, гетероцикліалкіл, гідроксиалкіл, алкоксиалкіл чи аміноалкіл, кожний як тут визначено, наприклад диметиламіно, фенілметиламіно і т.п.

«Гало» означає фторо, хлоро, бромо чи йодо, переважно фторо чи хлоро.

«Галоалкіл» означає алкільний радикал, як визначено вище, який є заміщеним одним чи більше атомами галогену, переважно від одного до п'яти атомів галогену, переважно фтору чи хлору, включаючи заміщення різними галогенами, наприклад -CH<sub>2</sub>Cl, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CF(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> і т.п. Коли алкіл заміщується тільки фтором, то в даній заявці він називається фторалкілом.

«Галоалкокси» означає радикал -OR, де R - це галоалкіл, як визначено вище, наприклад -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub> і т.п. Коли R є галоалкілом, в якому алкіл заміщений тільки фтором, то в даній заявці він називається фторалкокси.

«Гідроксиалкіл» означає лінійний одновалентний вуглеводневий радикал, що має від одного до шести атомів вуглецю, або розгалужений одновалентний вуглеводневий радикал, що має від трьох до шести вуглеців, заміщених однією чи двома гідрокси-групами, за тієї умови, що, коли присутні дві гідрокси-групи, вони не знаходяться на одному і тому ж атомі вуглецю. Показові приклади включають, не обмежуючись ними, гідроксиметил, 2-гідроксиетил, 3-гідроксибутил, 3-гідроксипропил, 1-(гідроксиметил)-2-метилпропил, 2-гідроксибутил, 3-гідроксибутил, 4-гідроксибутил, 2,3-дигідроксипропил, 1-(гідроксиметил)-2-гідроксиетил, 2,3-дигідроксибутил, 3,4-дигідроксибутил і 2-(гідроксиметил)-3-гідроксипропил, переважно 2-гідроксиетил, 2,3-дигідроксипропил і 1-(гідроксиметил)-2-гідроксиетил.

«Гідроксиалкокси» чи «гідроксиалкілокси» означає радикал -OR, де R - це гідроксиалкіл, як визначено вище.

«Гетероцикліл» означає насичену чи ненасичену одновалентну моноциклічну групу, що має від 5 до 8 кільцевих атомів, в якій один чи два кільцевих атомів є гетероатомом, вибраним з N, O чи S(O)<sub>n</sub>, де n - це ціле число від 0 до 2, а решта кільцевих атомів є C. Гетероциклільне кільце необов'язково може з'являтися з одним арильним чи гетероарильним кільцем, як тут визначено, за тієї умови, що арильне і гетероарильне кільця є моноциклічними. Таке гетероциклільне кільце, зрощене з арильним чи гетероарильним кільцем, в даній заявці називається також «біциклічним гетероциклільним» кільцем. До того ж, один чи два кільцевих атоми вуглецю в такому гетероциклільному кільці можуть необов'язково заміщуватись групою -CO-. Більш конкретно термін «гетероцикліл» включає, не обмежуючись ними, пірролідино, піперідино, гомопіперідино, 2-оксопірролідиніл, 2-оксопіперідиніл, морфоліно, піперазино, тетрагідропіраніл, тіоморфоліно і т.п. Коли таке гетероциклільне кільце є ненасиченим, воно може містити один чи два кільцевих подвійних зв'язків за умови, що це кільце не є ароматичним. Коли гетероциклільна група містить щонайменше один атом азоту, її називають тут також гетероциклоаміно-групою, і вона є підгрупою гетероциклільної групи. Коли гетероциклільна група є насиченим кільцем і не є зрощеною з

арильним чи гетероарильним кільцем, як вказувалося вище, її називають тут також насиченим моноциклічним гетероциклілом.

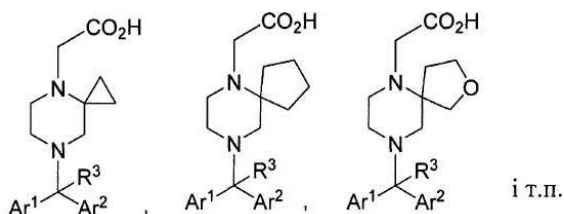
«Гетероциклоалкіл» означає радикал - (алкілен)-R, де R - це гетероциклічне кільце, як визначено вище, наприклад тетрагідрофураніл-метил, піперазинілметил, морфолінілметил і т.п.

«Гетероарил» означає одновалентний моноциклічний чи біциклічний ароматичний радикал, що має від 5 до 10 кільцевих атомів, де один чи більше, переважно один, два чи три кільцевих атомів є гетероатомами, вибраними з N, O чи S, тоді як решта кільцевих атомів є вуглецем. Показові приклади включають, не обмежуючись ними, пирроліл, тієніл, тіазоліл, імідазоліл, фураніл, індоліл, ізоіндоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, бензотіазоліл, бензоксазоліл, хінолініл, ізохінолініл, піридиніл, піримідиніл, пиразиніл, піридазиніл, триазоліл, тетразоліл і т.п.

«Гетероаралкіл» означає радикал -(алкілен)-R, де R - це гетероарил, як визначено вище.

«Монозаміщена аміно» означає радикал -NHR, де R - це алкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, ацил, сульфоніл, арил, аралкіл, гетероарил, гетероаралкіл, гетероцикліл, гетероциклілалкіл, гідроксиалкіл, алкоксиалкіл чи аміноалкіл, кожний як тут визначено, наприклад метиламіно, феніламіно, гідроксиетиламіно і т.п.

Сполука «спіро» - це біциклічна сполука з кільцями, які з'єднуються тільки одним атомом. Цей з'єднуючий атом називають також спіро-атомом. Найчастіше в цій ролі виступає четвертинний вуглець («спіро-вуглець»). Показові приклади включають, не обмежуючись ними:



Даний винахід включає також проліки з сполук, що мають формулу (I). Термін проліки стосується таких ковалентно зв'язаних носіїв, які здатні вивільнювати активний інгредієнт з формулою (I), коли такі проліки вводяться ссавцю. Вивільнення активного інгредієнту відбувається *in vivo*. Проліки можуть бути отримані способами, відомими спеціалістам в цій галузі. Загалом, ці способи модифікують відповідні функціональні групи в даній сполуці. Такі модифіковані функціональні групи, однак, регенерують вихідні функціональні групи *in vivo* чи шляхом рутинної маніпуляції. Проліки, що містять сполуки формули (I), включають сполуки, в яких модифікованою є гідрокси, аміно, карбоксильна чи подібна група. Приклади проліків включають, не обмежуючись ними, складні ефіри (наприклад, похідні ацетату, формату і бензоату), карбамати (наприклад, N,N-диметиламінокарбоніл гідрокси чи аміно функціональних груп в сполуках з формулою (I), аміді (наприклад, трифторацетиламіно, ацетиламіно і

т.п.) і т.п. Проліки, що містять сполуки формули (I), також входять в об'єм даного винаходу.

Даний винахід включає також захищені похідні сполук з формулою (I). Наприклад, коли сполуки формули (I) містять такі групи, як гідрокси, карбокси, тіол, чи будь-яку групу, яка містить атом (атоми) азоту, ці групи можуть бути захищені відповідними захисними групами. Великий перелік прийнятих захисних груп можна знайти в книзі T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. (1999), і вони повністю включені в опис даної заявки за посиланням. Захищені похідні сполук з формулою (I) можуть бути отримані способами, добре відомим в цій галузі.

«Фармацевтично прийнятна сіль» якоїсь сполуки означає сіль, яка є фармацевтично прийнятною і яка володіє бажаною фармакологічною активністю материнської сполуки. Такі солі включають:

солі, отримані додаванням кислоти, утворені з неорганічними кислотами, такими як соляна кислота, бромисто-воднева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота і т.п., чи з органічними кислотами, такими як мурашина кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота, капроєва кислота, цикlopентапропіонова кислота, гліколева кислота, піровиноградна кислота, молочна кислота, малінова кислота, бурштинова кислота, яблучна кислота, малеїнова кислота, фумаролова кислота, винна кислота, лимонна кислота, бензойна кислота, 3-(4-гідроксибензоїл)бензойна кислота, корична кислота, мигдальна кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, 1,2-етандисульфонова кислота, 2-гідроксietансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, 4-хлорбензолсульфонова кислота, 2-нафталінсульфонова кислота, 4-толуолсульфонова кислота, камфорсульфонова кислота, глюкогоптонова кислота, 4,4'-метилєн-bis-(3-гідрокси-2-єн-1-карбонова кислота), 3-фенолпропіонова кислота, триметилоцтова кислота, третинна бутилоцтова кислота, лаурилсірчана кислота, глюконова кислота, глутамова кислота, гідроксинафтенінова кислота, саліцилова кислота, стеаринова кислота, муконова кислота і т.п.

солі, утворені тоді, коли кислотний протон, присутній в материнській сполуці, заміщується іоном металу, наприклад іоном лужного металу, іоном лужноземельного металу, чи іоном алюмінію, або координується з органічною основою, такою як етаноламін, диетианоламін, триетаноламін, трометамін, N-метилглюкамін і т.п. Зрозуміло, що фармацевтично прийнятні солі не можуть бути токсичними. Додаткову інформацію щодо придатних фармацевтично прийнятих солей можна знайти в книзі Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, яка включена в опис даної заявки за посиланням.

Сполуки за даним винаходом можуть мати асиметричні центри. Сполуки за даним винаходом, які містять асиметрично заміщений атом,

Певні сполуки формули (I) можуть існувати як таутомери та/або геометричні ізомери. Всі можливі таутомери, а також *cis* і *trans* ізомери, як індивідуальні форми чи їх суміші, входять в об'єм даного винаходу. До того ж, термін «алкіл», як він тут використовується, включає всі можливі ізомерні форми вказаної алкільної групи, хоча наведено всього декілька прикладів. Більш того, коли циклічні групи, такі як арил, гетероарил, гетероцикліл заміщуються, вони включають всі можливі ізомери, хоча наведено всього декілька прикладів. Крім того, всі поліморфні форми і гідрати сполуки формули (I) входять в об'єм даного винаходу.

«Оксо» означає групу  $=\text{(O)}$ .

«Необов'язковий» чи «необов'язково» означає, що далі описана подія чи обставина можуть трапитись, але не обов'язково, і що даний опис включає приклади, в яких ця подія чи обставина трапляється, і приклади, в яких цього не відбувається. Наприклад, «гетероциклільна група, необов'язково заміщена алкільною групою» означає, що алкіл може бути присутнім, але не обов'язково, і даний опис винаходу включає ситуації, коли гетероциклільна група заміщується алкільною групою, і ситуації, коли гетероциклільна група не заміщується алкілом.

«Фармацевтично прийнятний носій чи наповнювач» означає носій чи наповнювач, який використовується для приготування фармацевтичної композиції, який, загалом, є безпечним, нетоксичним і не є небезпечним з біологічної чи іншої точки зору, і включає носії чи наповнювачі, що є прийнятними для ветеринарного застосування, а також для фармацевтичного використання у людей. Термін «фармацевтично прийнятний носій/наповнювач», як він використовується в описі і формулі винаходу, включає як один, так і більше ніж один такий наповнювач.

«Сульфоніл» означає радикал  $-SO_2R$ , де R - це алкіл, галоалкіл, арил, аралкіл, гетероарил, гетероаралкіл, гетероцикліл, гетероциклілалкіл, кожний як тут визначено, наприклад метилсульфоніл, фенілсульфоніл, бензилсульфоніл, піридинілсульфоніл і т.п.

Вираз «...в якій вищевказані кільця можуть необов'язково заміщуватись на  $R^a$ ,  $R^b$  чи  $R^c$ , незалежно вибрані з...», який використовується в дефініції груп  $R^1$  і  $R^2$  в формулі винаходу і в описі, та подібні вирази щодо інших груп (наприклад груп  $Ar^1$  і  $Ar^2$ ) в формулі винаходу і в описі по відношенню до сполуки формули (I) і (IA)-(IF), означають, що ці кільця можуть бути моно-, ди- або тризаміщеними. Якщо інше не уточнюється.

«Лікування» хвороби включає:

(1) попередження хвороби, тобто забезпечення того, щоб клінічні симптоми хвороби не розвинулись у ссавця, який може уражений цією

хворобою чи мати схильність до неї, але поки що не зазнає чи не проявляє симптомів хвороби:

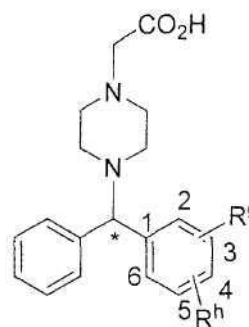
(2) пригнічення хвороби, тобто зупинка або уповільнення розвитку хвороби чи її клінічних симптомів; або

(3) полегшення хвороби, тобто забезпечення регресії хвороби чи її клінічних симптомів.

«Терапевтично ефективна кількість» означає таку кількість сполуки формули (I), яка при введенні ссавцю для лікування хвороби є достатньою для здійснення такого лікування хвороби. «Терапевтично ефективна кількість» може змінюватись в залежності від сполуки, захворювання і його тяжкості, а також від віку, маси тіла і т.п. ссавця, якого лікують.

Показові сполуки за цим винаходом показані в Таблицях 1-8 далі: В Таблиці 1 наведені показові сполуки формули (I), в яких  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$  є воднем,  $Ar^1$  і  $Ar^2$  є фенілом, а  $Ar^2$  заміщений на  $R^9$  і  $R^h$ , як показано далі.

Таблица 1



Сполука №	R <sup>g</sup>	R <sup>n</sup>	Стереохімія щодо *C	
1	3-CF <sub>3</sub>	N	R	
2	3-Br	N	RS	
3	3-CF <sub>3</sub>	N	RS	
4	3-Cl	5-Cl	RS	
5	3-CF <sub>3</sub>	N	S	
6	4-Br	N	RS	
7	N	N	-	
8	4-Cl	N	RS	2HCl
9	4-CF <sub>3</sub>	N	RS	2HCl
10	2-Br	N	RS	2HCl
11	N	3-феніл	RS	2HCl
12	4-Br	N	S	2 HCl
13	4-Br	N	R	2HCl
14	3-Br	N	S	2 HCl
15	3-Br	N	R	2 HCl

Ці сполуки називаються наступним чином:

(R)-2-(4-(феніл(3-  
(трифторметил)феніл)метил)піперазин-1-  
іл)оцтова кислота;

2-(4-((3-бромфеніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтова кислота;

2-(4-(феніл(3-(трифторметил)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтова кислота;

2-(4-((3,5-дихлорфеніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтова кислота;

(S)-2-(4-(феніл(3-(трифторметил)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтова кислота;

2-(4-((4-бромфеніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтова кислота;

2-(4-бензгідрилпіперазин-1-іл)оцтова кислота;

2-(4-((4-хлорфеніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтова кислота;

дигідрохлоридна сіль;

2-(4-(феніл(4-(трифторметил)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтова кислота;

дигідрохлоридна сіль;

2-(4-((2-бромфеніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтова кислота;

дигідрохлоридна сіль;

2-(4-((3-біфеніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтова кислота;

дигідрохлоридна сіль;

(S)-2-(4-((4-бромфеніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтова кислота;

дигідрохлоридна сіль;

(R)-2-(4-((4-бромфеніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтова кислота;

дигідрохлоридна сіль;

(S)-2-(4-((3-бромфеніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтова кислота;

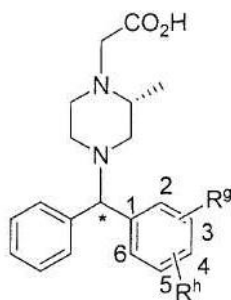
дигідрохлоридна сіль; і

(R)-2-(4-((3-бромфеніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтова кислота;

дигідрохлоридна сіль.

В Таблиці 2 наведені показові сполуки формули (I), в яких  $R^1$  є (R)-метилом,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$  є воднем,  $Ar^1$  і  $Ar^2$  є фенілом, а  $Ar^2$  заміщений на  $R^9$  і  $R^h$ , як показано далі.

Таблиця 2



Сполука №	$R^9$	$R^h$	Стереохімія щодо *C	
16	3-CF <sub>3</sub>	H	RS	
17	3-Br	H	RS	
18	H	H	(не стерео)	2 HCl
19	3-I	H	R	2 HCl
20	3-Br	H	R	2 HCl
21	3-Br	H	S	2 HCl
22	H	3-феніл	RS	2 HCl
23	3-CF <sub>3</sub>	H	S	2 HCl

24	3-CF <sub>3</sub>	H	R	2 HCl
25	4-Cl	H	RS	2 HCl
26	H	4-феніл	RS	2 HCl
27	4-Br	H	RS	2 HCl
28	4-CN	H	RS	
29	3-Cl	H	RS	2 HCl
30	N	3-феніл	R	
31	3-SCH <sub>3</sub>	H	RS	
32	2-Br	H	S	
33	2-Br	H	R	
34	3-CH <sub>3</sub>	H	R	
35	3-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	R	
36	4-F	H	RS	
37	3-F	H	RS	
38	H	3-тієн-2-іл	R	
39	3-SCH <sub>3</sub>	3	R	
40	3-SCH <sub>3</sub>	3	S	
41	4-SCH <sub>3</sub>	3	R	
42	2-F	3	S	
43	2-F	3	R	
44	3-OCF <sub>3</sub>	3	S	
45	3-OCF <sub>3</sub>	3	R	
46	H	4-феніл	R	
47	H	4-(2-CH <sub>3</sub> феніл)	R	
48	H	4-(3-CH <sub>3</sub> феніл)	R	
49	H	4-(4-CH <sub>3</sub> феніл)	R	
50	2-F	4-F	S	
51	2-F	4-F	R	
52	4-F	H	S	
53	4-F	N	R	
54	3-F	H	S	
55	3-F	H	R	
55A	4-(2-фенілетиніл)	H	R	
55B	4-(2-пирідин-3-ілетиніл)	H	R	
55C	4-(2-пирідин-4-ілетиніл)	H	R	

Ці сполуки називаються наступним чином:

2-((R)-2-метил-4-(феніл(3-(трифторметил)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтова кислота;

2-((R)-4-((3-бромфеніл)(феніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтова кислота;

(R)-2-(4-бензгідрил-2-метилпіперазин-1-іл)оцтова кислота;

дигідрохлоридна сіль;

2-((R)-4-((R)-(3-йодофеніл)(феніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтова кислота;

дигідрохлоридна сіль;

2-((R)-4-((R)-(3-бромфеніл)(феніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтова кислота;

дигідрохлоридна сіль;

2-((R)-4-((S)-(3-бромфеніл)(феніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтова кислота;

дигідрохлоридна сіль;

2-((R)-2-метил-4-(біфеніл-3-іл-феніл-метил)-піперазин-1-іл)-оцтова кислота;

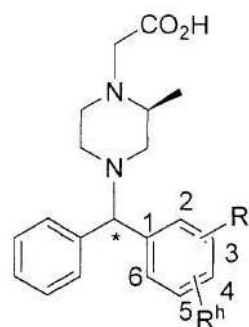
дигідрохлоридна сіль;

2-((R)-2-метил-4-((S)-феніл(3-(трифторметил)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтова кислота;  
 дигідрохлоридна сіль;  
 2-((R)-2-метил-4-((R)-феніл(3-(трифторметил)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтова кислота;  
 дигідрохлоридна сіль;  
 2-((R)-4-((4-хлорфеніл)(феніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтова кислота;  
 дигідрохлоридна сіль;  
 2-((R)-2-метил-4-(біфеніл-4-іл-феніл-метил)-піперазин-1-іл)оцтова кислота;  
 дигідрохлоридна сіль;  
 2-((R)-4-((4-бромфеніл)(феніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтова кислота;  
 дигідрохлоридна сіль;  
 2-((R)-4-((4-ціанофеніл)(феніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтова кислота;  
 2-((R)-4-((3-хлорфеніл)(феніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтова кислота;  
 дигідрохлоридна сіль;  
 [(R)-4-((R)-біфеніл-3-іл-феніл-метил)-2-метилпіперазин-1-іл]оцтова кислота;  
 2-((R)-2-метил-4-((3-(метилтіо)феніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтова кислота;  
 2-((R)-4-((S)-(2-бромфеніл)(феніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтова кислота;  
 2-((R)-4-((R)-(2-бромфеніл)(феніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтова кислота;  
 2-((R)-2-метил-4-((R)-феніл(м-толіл)метил)піперазин-1-іл)оцтова кислота;  
 2-((R)-4-((R)-(3-ізопропилфеніл)(феніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтова кислота;  
 2-((R)-4-((4-фторфеніл)(феніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтова кислота;  
 2-((R)-4-((3-фторфеніл)(феніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтова кислота;  
 2-((R)-2-метил-4-((R)-феніл(3-(тіофен-2-іл)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтова кислота;  
 2-((R)-2-метил-4-((R)-(3-(метилтіо)феніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтова кислота;  
 2-((R)-2-метил-4-((S)-(3-(метилтіо)феніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтова кислота;  
 2-((R)-2-метил-4-((R)-(4-(метилтіо)феніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтова кислота;  
 2-((R)-4-((S)-(2-фторфеніл)(феніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтова кислота;  
 2-((R)-4-((R)-(2-фторфеніл)(феніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтова кислота;  
 2-((R)-2-метил-4-((S)-феніл(3-(трифторметокси)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтова кислота;  
 2-((R)-2-метил-4-((R)-феніл(3-(трифторметокси)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтова кислота;  
 [(R)-4-((R)-біфеніл-4-іл-феніл-метил)-2-метилпіперазин-1-іл]оцтова кислота;

((R)-2-метил-4-[(R)-(2'-метил-біфеніл-4-іл)-феніл-метил]-піперазин-1-іл)оцтова кислота;  
 ((R)-2-метил-4-[(R)-(3'-метил-біфеніл-4-іл)-феніл-метил]-піперазин-1-іл)оцтова кислота;  
 ((R)-2-метил-4-[(R)-(4'-метил-біфеніл-4-іл)-феніл-метил]-піперазин-1-іл)оцтова кислота;  
 2-((R)-4-((S)-(2,4-дифторфеніл)(феніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтова кислота;  
 2-((R)-4-((R)-(2,4-дифторфеніл)(феніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтова кислота;  
 2-((R)-4-((S)-(4-фторфеніл)(феніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтова кислота;  
 2-((R)-4-((R)-(4-фторфеніл)(феніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтова кислота;  
 2-((R)-4-((S)-(3-фторфеніл)(феніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтова кислота;  
 2-((R)-4-((R)-(3-фторфеніл)(феніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтова кислота;  
 2-((R)-2-метил-4-((R)-феніл(4-(2-фенілетініл)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтова кислота;  
 2-((R)-2-метил-4-((R)-феніл(3-(2-пирідин-3-ілетініл)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтова кислота; і  
 2-((R)-2-метил-4-((R)-феніл(3-(2-пирідин-4-ілетініл)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтова кислота.

В Таблиці 3 наведені показові сполуки формули (I), в яких R<sup>1</sup> - це (S)-метил, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> - це водень, Ar<sup>1</sup> і Ar<sup>2</sup> - це феніл, де Ar<sup>2</sup> заміщений на R<sup>g</sup> і R<sup>h</sup>, як показано далі.

Таблиця 3

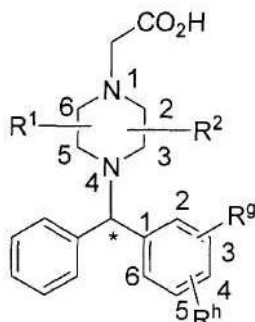


Сполука №	R <sup>g</sup>	R <sup>h</sup>	Стереохімія щодо *C	
56	H	H	(не стерео)	2 HCl
57	3-CF <sub>3</sub>	H	RS	2 HCl

Ці сполуки називаються наступним чином:  
 (S)-2-(4-бензгідріл-2-метилпіперазин-1-іл)оцтова кислота;  
 дигідрохлоридна сіль; і  
 2-((S)-2-метил-4-(феніл(3-(трифторметил)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтова кислота;  
 дигідрохлоридна сіль.

В Таблиці 4 наведені показові сполуки формули (I), в яких R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> є воднем, Ar<sup>1</sup> і Ar<sup>2</sup> є фенілом, де Ar<sup>2</sup> заміщений на R<sup>g</sup> і R<sup>h</sup>, як показано далі, а R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> є такими, як показано далі.

Таблиця 4

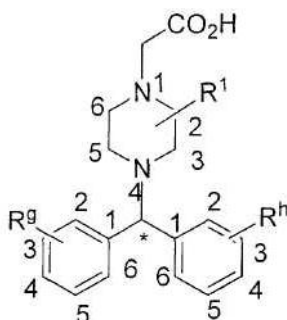


Сполука №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>g</sup>	R <sup>h</sup>	Стереохімія щодо *C	
58	H	3S-CH <sub>3</sub>	H	H	(не стерео)	2 HCl
59	H	3R-CH <sub>3</sub>	H	H	(не стерео)	2 HCl
60 і 62 Як суміш двох енантіомерів (обидва є trans-диметилом)	2R-CH <sub>3</sub>	5S-CH <sub>3</sub>	H	H	(не стерео)	2 HCl
62	2S-CH <sub>3</sub>	5R-CH <sub>3</sub>	H	H	(не стерео)	2 HCl
63	H	3R-CH <sub>3</sub>	H	4-феніл	RS	

Ці сполуки називаються наступним чином:  
 (S)-2-(4-бензгідрил-3-метилпіперазин-1-іл)оцтова кислота,  
 дигідрохлоридна сіль;  
 (R)-2-(4-бензгідрил-3-метилпіперазин-1-іл)оцтова кислота,  
 дигідрохлоридна сіль;  
 2-((2,5-trans)-4-бензгідрил-2,5-диметилпіперазин-1-іл)оцтова кислота,  
 дигідрохлоридна сіль;

2-((2,5-cis)-4-бензгідрил-2,5-диметилпіперазин-1-іл)оцтова кислота,  
 дигідрохлоридна сіль; і  
 2-((R)-3-метил-4-(феніл(4-дифеніл)метил)піперазин-1-іл)оцтова кислота.  
 В Таблиці 5 наведені показові сполуки формули (I), в яких R<sup>1</sup> є таким, як показано далі, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> є воднем, Ar<sup>1</sup> і Ar<sup>2</sup> є фенілом, де Ar<sup>1</sup> заміщений на R<sup>g</sup>, а Ar<sup>2</sup> - на R<sup>h</sup>, як показано далі.

Таблиця 5



Сполука №	R <sup>g</sup>	R <sup>h</sup>	R <sup>1</sup>	Стереохімія щодо *C	
64	3-Cl	3-Cl	2R-CH <sub>3</sub>	(не стерео)	
65	3-F	3-F	2R-CH <sub>3</sub>	(не стерео)	
66	4-CF <sub>3</sub>	3-CF <sub>3</sub>	H	RS	
67	4-F	3-феніл	2R-CH <sub>3</sub>	RS	2 HCl
68	4-Cl	4-Cl	2R-CH <sub>3</sub>	(не стерео)	2 HCl
69	4-F	3-Br	2R-CH <sub>3</sub>	RS	2 HCl
70	4-F	4-F	3R-CH <sub>3</sub>	(не стерео)	2 HCl
71	4-F	4-F	2-R-CH <sub>3</sub>	(не стерео)	
72	3-CF <sub>3</sub>	3-CF <sub>3</sub>	2-R-CH <sub>3</sub>	(не стерео)	
73	3-CF <sub>3</sub>	3-CF <sub>3</sub>	H	(не стерео)	

Ці сполуки називаються наступним чином:  
 (R)-2-(4-(bis(3-хлорфеніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтова кислота;

(R)-2-(4-(bis(3-фторфеніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтова кислота;

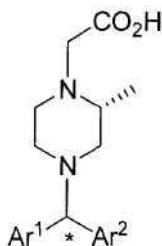
2-(4-((3-(трифторметил)феніл)(4-(трифторметил)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтова кислота;

2-(4-((4-фторфеніл)(3-(дифеніл)метил))- (R)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтова кислота, дигідрохлоридна сіль;  
(R)-2-(4-(bis(4-хлорфеніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтова кислота, дигідрохлоридна сіль;  
2-((R)-4-((3-бромфеніл)(4-фторфеніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтова кислота, дигідрохлоридна сіль;

(R)-2-(4-(bis(4-фторфеніл)метил)-3-метилпіперазин-1-іл)оцтова кислота, дигідрохлоридна сіль;  
(R)-2-(4-(bis(4-фторфеніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтова кислота;  
(R)-2-(4-(bis(3-(трифторметил)феніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтова кислота; і  
2-(4-(bis(3-(трифторметил)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтова кислота.

В Таблиці 6 наведені показові сполуки формули (I), в яких  $R^1$  є (R)-метилом,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$  є воднем,  $Ar^1$  і  $Ar^2$  є такими, як показано далі.

Таблиця 6



Сполука №	$Ar^1$	$Ar^2$	Сtereохімія щодо *C	
74	тієн-2-іл	3-CF <sub>3</sub> феніл	RS	
75	тієн-2-іл	3-CF <sub>3</sub> феніл	R	
76	тієн-2-іл	3-CF <sub>3</sub> феніл	S	
77	циклопропил	3-CF <sub>3</sub> феніл	RS	2 HCl

Ці сполуки називаються наступним чином:

2-((R)-2-метил-4-(тієн-2-іл(3-(трифторметил)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтова кислота;

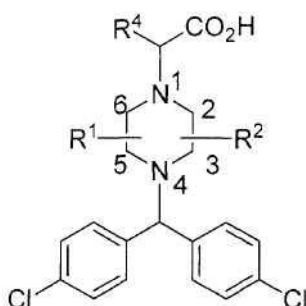
2-((R)-2-метил-4-((R)-тієн-2-іл(3-(трифторметил)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтова кислота;

2-((R)-2-метил-4-((S)-тієн-2-іл(3-(трифторметил)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтова кислота; і

2-((R)-4-(циклопропил(3-(трифторметил)феніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтова кислота, дигідрохлоридна сіль.

В Таблиці 7 наведені показові сполуки формули (I), в яких  $R^5$  і  $R^3$  є воднем,  $Ar^1$  і  $Ar^2$  є кожний 4-Clфенілом, а  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^4$  є такими, як показано далі.

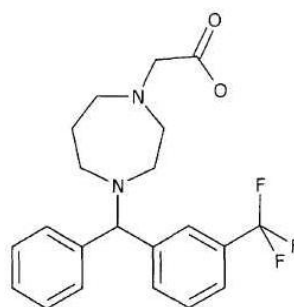
Таблиця 7



Сполука №	R <sup>4</sup>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup> +R <sup>2</sup>	
78	H	H	2(R)-CH <sub>3</sub>		
79	(S)-CH <sub>3</sub>	H	3(R)-CH <sub>3</sub>		
80	H			3- = (O)	
81	(S)-CH <sub>3</sub>	H	2(R)-CH <sub>3</sub>		
82	(R)-CH <sub>3</sub>	H	2(R)-CH <sub>3</sub>		
83	H	H		2- = (O)	
84	H	6(S)-CH <sub>3</sub>	2(R)-CH <sub>3</sub>		2 HCl
85	H	2-CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>		2 HCl
86	-CH <sub>3</sub>	H	H		2 HCl
87	H	H	2(R)-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		2 HCl
88	H	H	H		2 HCl

Ці сполуки називаються наступним чином:  
 (R)-2-(4-(bis(4-хлорфеніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтова кислота;  
 (S)-2-((R)-4-(bis(4-хлорфеніл)метил)-3-метилпіперазин-1-іл)пропіонова кислота;  
 2-(4-(bis(4-хлорфеніл)метил)-3-оксопіперазин-1-іл)оцтова кислота;  
 (S)-2-((R)-4-(bis(4-хлорфеніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)пропіонова кислота;  
 (R)-2-((R)-4-(bis(4-хлорфеніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)пропіонова кислота;  
 2-(4-(bis(4-хлорфеніл)метил)-2-оксопіперазин-1-іл)оцтова кислота;  
 2-((2R,6S)-4-(bis(4-хлорфеніл)метил)-2,6-диметилпіперазин-1-іл)оцтова кислота, дигідрохлоридна сіль;  
 2-(4-(bis(4-хлорфеніл)метил)-2,2-диметилпіперазин-1-іл)оцтова кислота, дигідрохлоридна сіль;  
 2-(4-(bis(4-хлорфеніл)метил)піперазин-1-іл)пропіонова кислота, дигідрохлоридна сіль;  
 (R)-2-(4-(bis(4-хлорфеніл)метил)-2-ізопропилпіперазин-1-іл)оцтова кислота, дигідрохлоридна сіль; і  
 2-(4-(bis(4-хлорфеніл)метил)піперазин-1-іл)оцтова кислота, дигідрохлоридна сіль.

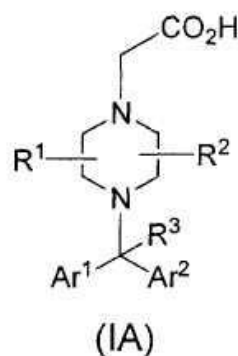
Таблиця 8



Ці сполуки називаються як 2-(4-(феніл(3-(трифторметил)феніл)метил)-1,4-діазепан-1-іл)-оцтова кислота.

Варіанти здійснення винаходу

(А) Згідно з одним варіантом здійснення даного винаходу, сполука формули (I) має структуру, представлену формулою (IA):



де:

R<sup>1</sup> і R<sup>2</sup> незалежно вибираються з водню, алкілу, галоалкілу, алкокси, галоалкокси, арилу,

гетероарилу, циклоалкілу чи гетероциклілу, в яких вищевказані кільця можуть необов'язково заміщуватись на  $R^a$ ,  $R^b$  чи  $R^c$ , незалежно вибрані з алкілу, гало, галоалкілу, алкокси, галоалкокси, гідрокси, ціано, монозаміщеної аміно чи дизаміщеної аміно;

$Ar^1$  і  $Ar^2$  є незалежно арилом, гетероарилом, циклоалкілом чи гетероциклілом, де кожне з вищевказаних кілець може необов'язково заміщуватись на  $R^g$ ,  $R^h$  чи  $R^i$ , де  $R^g$  є алкілом, гало, галоалкілом, галоалкокси, алкілтіо, ціано, алкокси, аміно, монозаміщеною аміно, дизаміщеною аміно, сульфонілом, ацилом, карбокси, алкоксикарбонілом, гідрокси-алкілом, алкоксиалкілом, аміноалкілом, гідроксиалкокси, алкоксиалкокси, аміноалкокси, аміноссульфонілом, амінокарбонілом чи ациламіно, а  $R^h$  і  $R^i$  незалежно вибираються з алкілу, гало, галоалкілу, галоалкокси, алкілтіо, ціано, алкокси, аміно, монозаміщеної аміно, дизаміщеної аміно, сульфонілу, ацилу, карбокси, алкоксикарбонілу, гідроксиалкілу, алкоксиалкілу, аміноалкілу, гідроксиалкокси, алкоксиалкокси, аміноалкокси, аміноссульфонілу, амінокарбонілу, ациламіно, арилу, гетероарилу, циклоалкілу чи гетероциклілу, де ароматичне чи аліциклічне кільце в  $R^g$ ,  $R^h$  і  $R^i$  може необов'язково заміщуватись на  $R^j$ ,  $R^k$  чи  $R^l$ , які незалежно вибираються з алкілу, гало, галоалкілу, галоалкокси, алкілтіо, ціано, алкокси, аміно, монозаміщеної аміно, дизаміщеної аміно, сульфонілу, ацилу, карбокси, алкокси-карбонілу, гідроксиалкілу, алкоксиалкілу, аміноалкілу, гідроксиалкокси, алкоксиалкокси, аміноалкокси, аміноссульфонілу, амінокарбонілу чи ацилу; і

інші групи є такими, як визначено в розділі «Суть винаходу».

В межах цієї групи (A), одна група сполук є такою, в якій  $R^1$  і  $R^2$  незалежно вибираються з водню, алкілу, галоалкілу, алкокси чи галоалкокси за тієї умови, що щонайменше один з  $R^1$  і  $R^2$  не є воднем.

В межах цієї групи (A), інша група сполук є такою, в якій  $R^1$  і  $R^2$  незалежно вибираються з водню, алкілу, галоалкілу, алкокси чи галоалкокси.

В межах цієї групи (A), інша група сполук є такою, в якій  $R^1$  і  $R^2$  незалежно вибираються з водню, метилу, етилу, пропилу, трифторметилу, 2,2,2-трифторетилу, метокси, стокси, пропокси, трифторметокси, дифторметокси чи 2,2,2-трифторетокси.

В межах цієї групи (A), інша група сполук є такою, в якій  $R^1$  і  $R^2$  є воднем.

В межах цієї групи (A), інша група сполук є такою, в якій  $R^1$  є воднем, а  $R^2$  є алкілом.

В межах цієї групи (A), інша група сполук є такою, в якій  $R^1$  є воднем, а  $R^2$  є метилом.

В межах цієї групи (A), ще інша група сполук є такою, в якій  $R^1$  є воднем, а  $R^2$  є метилом, етилом, пропилом, трифторметилом, 2,2,2-трифторетилом, метокси, етокси, пропокси, трифторметокси, дифторметокси чи 2,2,2-трифторетокси і розміщується на атомі вуглецю, який знаходиться в орто-позиції до атому азоту

піперазину, який заміщений карбоксиметильною групою.

В межах цієї групи (A), ще інша група сполук є такою, в якій  $R^1$  є воднем, а  $R^2$  є метилом, етилом, пропилом, трифторметилом, 2,2,2-трифторетилом, метокси, етокси, пропокси, трифторметокси, дифторметокси чи 2,2,2-трифторетокси і розміщується на атомі вуглецю, який знаходиться в орто-позиції до атому азоту піперазину, який заміщений карбоксиметильною групою, а стереохімія щодо атому вуглецю, який несе групу  $R^2$ , є (R).

В межах цієї групи (A), ще інша група сполук є такою, в якій  $R^1$  є воднем, а  $R^2$  є метилом і розміщується на атомі вуглецю, який знаходиться в орто-позиції до атому азоту піперазину, який знаходиться в орто-позиції до атому азоту піперазину, який заміщений карбоксиметильною групою, а стереохімія щодо атому вуглецю, який несе групу  $R^2$ , є (R).

В межах цієї групи (A), ще інша група сполук є такою, в якій  $R^1$  є воднем, а  $R^2$  є метилом, етилом, пропилом, трифторметилом, 2,2,2-трифторетилом, метокси, етокси, пропокси, трифторметокси, дифторметокси чи 2,2,2-трифторетокси і розміщується на атомі вуглецю, який знаходиться в орто-позиції до атому азоту піперазину, який заміщений карбоксиметильною групою, а стереохімія щодо атому вуглецю, який несе групу  $R^2$ , є (S).

В межах цієї групи (A), інша група сполук є такою, в якій  $R^1$  і  $R^2$  незалежно вибираються з метилу, етилу, пропилу, трифторметилу, 2,2,2-трифторетилу, метокси, етокси, пропокси, трифторметокси, дифторметокси чи 2,2,2-трифторетокси.

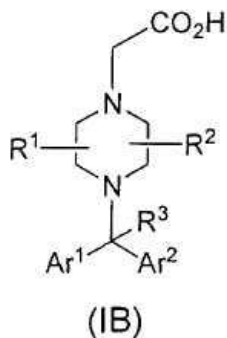
В межах цієї групи (A), інша група сполук є такою, в якій  $R^1$  і  $R^2$  незалежно вибираються з метилу, етилу, пропилу, трифторметилу, 2,2,2-трифторетилу, метокси, етокси, пропокси, трифторметокси, дифторметокси чи 2,2,2-трифторетокси, де  $R^1$  розміщується на атомі вуглецю, який знаходиться в орто-позиції до атому азоту піперазину, який заміщений карбоксиметильною групою, а  $R^2$  розміщується на атомі вуглецю, який знаходиться в пара-позиції до атому вуглецю, який несе групу  $R^1$ .

В межах цієї групи (A), інша група сполук є такою, в якій  $R^1$  і  $R^2$  незалежно вибираються з метилу, етилу, пропилу, трифторметилу, 2,2,2-трифторетилу, метокси, етокси, пропокси, трифторметокси, дифторметокси чи 2,2,2-трифторетокси, де  $R^1$  розміщується на атомі вуглецю, який знаходиться в орто-позиції до атому азоту піперазину, який заміщений карбоксиметильною групою,  $R^2$  розміщується на атомі вуглецю, який знаходиться в пара-позиції до атому вуглецю, який несе групу  $R^1$ , а стереохімія щодо атомів вуглецю, що несуть групи  $R^1$  і  $R^2$ , є (R,S), (R,R), (S,R) або (S,S).

В межах цієї групи (A), ще інша група сполук є такою, в якій  $R^1$  є воднем, а  $R^2$  є арилом, гетероарилом, циклоалкілом чи гетероциклілом, в яких вищевказані кільця можуть бути необов'язково заміщеними на  $R^a$ ,  $R^b$  чи  $R^c$ , незалежно виб-

раними з алкілу, гало, галоалкілу, алкокси, гало-алкокси, гідрокси, ціано, монозаміщеної аміно чи дизаміщеної аміно.

(B) В іншому варіанті здійснення даного винаходу сполука формули (I) має структуру, репрезентовану формулою (IB):



в якій:

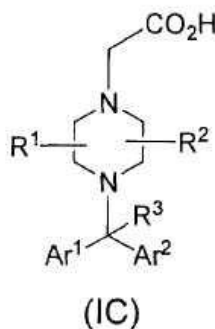
$R^1$  і  $R^2$  разом утворюють оксо-групу;

$Ar^1$  і  $Ar^2$  є незалежно арилом, гетероарилом, циклоалкілом чи гетероциклілом, де кожне з вищевказаних кілець може необов'язково заміщуватись на  $R^g$ ,  $R^h$  чи  $R^i$ , де  $R^g$  є алкілом, гало, галоалкілом, галоалкокси, алкілтію, ціано, алкокси, аміно, монозаміщеною аміно, дизаміщеною аміно, сульфонілом, ацилом, карбокси, алкоксикарбонілом, гідроксиалкілом, алкоксиалкілом, аміноалкілом, гідроксиалкокси, алкоксиалкокси, аміноалкокси, аміносульфонілом, амінокарбонілом чи ациламіно, а  $R^h$  і  $R^i$  незалежно вибираються з алкілу, гало, галоалкілу, галоалкокси, алкілтію, ціано, алкокси, аміно, монозаміщеної аміно, дизаміщеної аміно, сульфонілу, ацилу, карбокси, алкоксикарбонілу, гідроксиалкілу, алкоксиалкілу, аміноалкілу, гідроксиалкокси, алкоксиалкокси, аміноалкокси, аміносульфонілу, амінокарбонілу, ациламіно, арилу, гетероарилу, циклоалкілу чи гетероциклілу, де ароматичне чи аліциклічне кільце в  $R^g$ ,  $R^h$  і  $R^i$  може необов'язково заміщуватись на  $R^j$ ,  $R^k$  чи  $R^l$ , які незалежно вибираються з алкілу, гало, галоалкілу, алкілтію, ціано, алкокси, аміно, монозаміщеної аміно, дизаміщеної аміно, сульфонілу, ацилу, карбокси, алкоксикарбонілу, гідроксиалкілу, алкоксиалкілу, аміноалкілу, гідроксиалкокси, алкоксиалкокси, аміноалкокси, аміносульфонілу, амінокарбонілу чи ацилу; і

інші групи є такими, як визначено в розділі «Суть винаходу».

В межах цієї групи (B), одна група сполук є такою, що в них оксо-група розміщується на атомі вуглецю, який знаходиться в орто-позиції до атому азоту піперазину, який заміщується карбоксиметильною групою.

(C) В іншому варіанті здійснення даного винаходу сполука формули (I) має структуру, репрезентовану формулою (1C):



в якій:

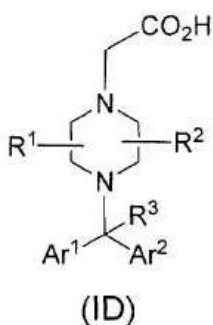
$R^1$  і  $R^2$  приєднуються до одного і того ж атому вуглецю і комбінуються з утворенням циклоалкілу, необов'язково заміщеного на  $R^d$ ,  $R^e$  чи  $R^f$ , незалежно вибрані з алкілу, алкокси, фторо, фторалкілу, фторалкокси, гідрокси, монозаміщеної аміно чи дизаміщеної аміно;

$Ar^1$  і  $Ar^2$  є незалежно арилом, гетероарилом, циклоалкілом чи гетероциклілом, де кожне з вищевказаних кілець може необов'язково заміщуватись на  $R^g$ ,  $R^h$  чи  $R^i$ , де  $R^g$  є алкілом, гало, галоалкілом, галоалкокси, алкілтію, ціано, алкокси, аміно, монозаміщеною аміно, дизаміщеною аміно, сульфоналом, ацилом, карбокси, алкоксикарбонілом, гідроксиалкілом, алкоксиалкілом, аміноалкілом, гідроксиалкокси, алкоксиалкокси, аміноалкокси, аміносульфонілом, амінокарбонілом чи ациламіно, а  $R^h$  і  $R^i$  незалежно вибираються з алкілу, гало, галоалкілу, галоалкокси, алкілтію, ціано, алкокси, аміно, монозаміщеної аміно, дизаміщеної аміно, сульфонілу, ацилу, карбокси, алкоксикарбонілу, гідроксиалкілу, алкоксиалкілу, аміно алкілу, гідроксиалкокси, алкоксиалкокси, аміноалкокси, аміносульфонілу, амінокарбонілу, ациламіно, арилу, гетероарилу, циклоалкілу чи гетероциклілу, де ароматичне чи аліциклічне кільце в  $R^g$ ,  $R^h$  і  $R^i$  може необов'язково заміщуватись на  $R^j$ ,  $R^k$  чи  $R^l$ , які незалежно вибираються з алкілу, гало, галоалкілу, галоалкокси, алкілтію, ціано, алкокси, аміно, монозаміщеної аміно, дизаміщеної аміно, сульфонілу, ацилу, карбокси, алкокси-карбонілу, гідроксиалкілу, алкоксиалкілу, аміноалкілу, гідроксиалкокси, алкоксиалкокси, аміноалкокси, аміносульфонілу, амінокарбонілу чи ацилу; і

інші групи є такими, як визначено в розділі «Суть винаходу».

В межах цієї групи (C), одна група сполук є такою, в яких  $R^1$  і  $R^2$  комбінуються з утворенням кільця циклопропили, циклобутилу, циклопентилу чи циклогексилу, необов'язково заміщеного на  $R^d$  чи  $R^e$ , незалежно вибрані з алкілу, гідрокси чи фторо.

(D) В іншому варіанті здійснення даного винаходу, сполука формули (I) має структуру, репрезентовану формулою (ID):



В якій:

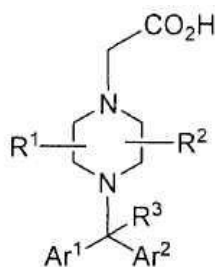
$R^1$  і  $R^2$  є приєднаними до одного і того ж атому вуглецю і комбінуються з утворенням моноциклічного насиченого гетероциклілу, який необов'язково заміщується на  $R^d$ ,  $R^e$  чи  $R^f$ , незалежно вибрані з алкілу, алкокси, фторо, фторалкілу, фторалкокси, гідрокси, монозаміщеної аміно чи дизаміщеної аміно:

Групи  $R^q$  і  $R^r$  є незалежно арилом, гетероарилом, циклоалкілом чи гетероциклілом, де кожне з вищевказаних кілець може необов'язково заміщуватись на  $R^q$ ,  $R^h$  чи  $R^i$ , де  $R^q$  є алкілом, гало, галоалкілом, галоалкоксі, алкілтіо, ціано, алкоксі, аміно, монозаміщеною аміно, дизаміщеною аміно, сульфонілом, ацилом, карбоксі, алкоксікарбонілом, гідроксіалкілом, алкоксіалкілом, аміноалкілом, гідроксіалкоксі, алкоксіалкоксі, аміноалкоксі, аміносульфонілом, амінокарбонілом чи ациламіно, а  $R^h$  і  $R^i$  незалежно вибираються з алкілу, гало, галоалкілу, галоалкоксі, алкілтіо, ціано, алкоксі, аміно, монозаміщеної аміно, дизаміщеної аміно, сульфонілу, ацилу, карбоксі, алкоксікарбонілу, гідроксіалкілу, алкоксіалкілу, аміноалкілу, гідроксіалкоксі, алкоксіалкоксі, аміноалкоксі, аміносульфонілу, амінокарбонілу, ациламіно, арилу, гетероарилу, циклоалкілу чи гетероциклілу, де ароматичне чи аліциклічне кільце в  $R^q$ ,  $R^h$  і  $R^i$  може необов'язково заміщуватись на  $R^i$ ,  $R^k$  чи  $R^1$ , які незалежно вибираються з алкілу, гало, галоалкілу, галоалкоксі, алкілтіо, ціано, алкоксі, аміно, монозаміщеної аміно, дизаміщеної аміно, сульфонілу, ацилу, карбоксі, алкоксікарбонілу, гідроксіалкілу, алкоксіалкілу, аміноалкілу, гідроксіалкоксі, алкоксіалкоксі, аміноалкоксі, аміносульфонілу, амінокарбонілу чи ацилу; і

інші групи є такими, як визначено в розділі «Суть винаходу».

В межах цієї групи (D), одна група сполук є такою, в якій  $R^1$  і  $R^2$  комбінуються з утворенням тетрагідрофуранілу, тетрагідропиранілу, піперидинілу чи пірролідинілу, де кожне кільце може необов'язково заміщуватись на  $R^d$  чи  $R^e$ , незалежно вибрані з одного чи двох алкілів, гідрокси чи фторо.

(Е) Згідно з іншим варіантом здійснення даного винаходу, сполука формули (І) має структуру, репрезентовану формулою (ІЕ):



(IE)

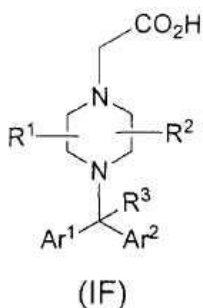
В якій:

$R^1$  і  $R^2$  приєднані до атомів вуглецю в 2 і 5 або 3 і 6 позиціях піперазинового кільця і комбінуються з утворенням алкіленового ланцюжка  $-C_1-C_2-$ , в якому один чи два атоми водню можуть необов'язково замінюватись одним чи двома алкілами;

$\text{Ar}^i$  і  $\text{Ar}^2$  є незалежно арилом, гетероарилом, циклоалкілом чи гетероциклілом, де кожне з вищевказаних кілець може необов'язково заміщуватись на  $\text{R}^g$ ,  $\text{R}^h$  чи  $\text{R}^i$ , де  $\text{R}^g$  є алкілом, гало, галоалкілом, галоалкоксі, алкілтіо, ціано, алкоксі, аміно, монозаміщеною аміно, дизаміщеною аміно, сульфонілом, ацилом, карбоксі, алкоксикарбонілом, гідроксиалкілом, алкоксиалкілом, аміноалкілом, гідроксиалкоксі, алкоксиалкоксі, аміноалкоксі, аміносульфонілом, амінокарбонілом чи ациламіно, а  $\text{R}^h$  і  $\text{R}^i$  незалежно вибираються з алкілу, гало, галоалкілу, галоалкоксі, алкілтіо, ціано, алкоксі, аміно, монозаміщеної аміно, дизаміщеної аміно, сульфонілу, ацилу, карбоксі, алкоксикарбонілу, гідроксиалкілу, алкоксиалкілу, аміноалкілу, гідроксиалкоксі, алкоксиалкоксі, аміноалкоксі, аміносульфонілу, амінокарбонілу, ациламіно, арилу, гетероарилу, циклоалкілу чи гетероциклілу, де ароматичне чи аліциклічне кільце в  $\text{R}^g$ ,  $\text{R}^h$  і  $\text{R}^i$  може необов'язково заміщуватись на  $\text{R}^j$ ,  $\text{R}^k$  чи  $\text{R}^l$ , які незалежно вибираються з алкілу, гало, галоалкілу, галоалкоксі, алкілтіо, ціано, алкоксі, аміно, монозаміщеної аміно, дизаміщеної аміно, сульфонілу, ацилу, карбоксі, алкоксикарбонілу, гідроксиалкілу, алкоксиалкілу, аміноалкілу, гідроксиалкоксі, алкоксиалкоксі, аміноалкоксі, аміносульфонілу, амінокарбонілу чи ацилу; і

інші групи є такими, як визначено в розділі «Суть винаходу».

(F) Згідно з іншим варіантом здійснення даного винаходу, сполука формули (I) має структуру, репрезентовану формулою (IF):



в якій:

$R^1$  і  $R^2$  приєднані до атомів вуглецю в позиціях 2 і 5 або 3 і 6 піперазинового кільця і комбінуються з утворенням алкіленового ланцюжка  $-C_1-C_3-$ , в якому один з атомів вуглецю заміщується на  $-NR-$ ,  $-O-$ ,  $-S(O)n-$  (де  $R$  є воднем чи алкілом, а  $n$  є 0-2) і, більш того, в якому один чи два атоми водню можуть необов'язково заміщуватись одним чи двома алкілами;

$Ar^1$  і  $Ar^2$  є незалежно арилом, гетероарилом, циклоалкілом чи гетероцикліном, де кожне з вищевказаних кілець може необов'язково заміщуватись на  $R^g$ ,  $R^h$  чи  $R^i$ , де  $R^g$  є алкілом, гало, галоалкілом, галоалкоксі, алкілтіо, ціано, алкоксі, аміно, монозаміщеною аміно, дизаміщеною аміно, сульфонілом, ацилом, карбоксі, алкоксікарбонілом, гідроксиалкілом, алкоксіалкілом, аміноалкілом, гідроксиалкоксі, алкоксіалкоксі, аміноалкоксі, аміноссульфонілом, амінокарбонілом чи ациламіно, а  $R^h$  і  $R^i$  незалежно вибираються з алкілу, гало, галоалкілу, галоалкоксі, алкілтіо, ціано, алкоксі, аміно, монозаміщеної аміно, дизаміщеної аміно, сульфонілу, ацилу, карбоксі, алкоксікарбонілу, гідроксиалкілу, алкоксіалкілу, аміноалкілу, гідроксиалкоксі, алкоксіалкоксі, аміноалкоксі, аміноссульфонілу, амінокарбонілу, ациламіно, арилу, гетероарилу, циклоалкілу чи гетероциклілу, де ароматичне чи аліциклічне кільце в  $R^g$ ,  $R^h$  і  $R^i$  може необов'язково заміщуватись на  $R^j$ ,  $R^k$  чи  $R^l$ , які незалежно вибираються з алкілу, гало, галоалкілу, галоалкоксі, алкілтіо, ціано, алкоксі, аміно, монозаміщеної аміно, дизаміщеної аміно, сульфонілу, ацилу, карбоксі, алкоксікарбонілу, гідроксиалкілу, алкоксіалкілу, аміноалкілу, гідроксиалкоксі, алкоксіалкоксі, аміноалкоксі, аміноссульфонілу, амінокарбонілу чи ацилу; і

інші групи є такими, як визначено в розділі «Суть винаходу».

В межах цієї групи (F), одна група сполук є такою, що в них  $R^1$  і  $R^2$  приєднані до атомів вуглецю в позиціях 2 і 5 або 3 і 6 піперазинового кільця і комбінуються з утворенням алкілену  $-C_1-C_2-$ , в якому один атом вуглецю заміщений групою  $-NR-$  (де  $R$  є воднем чи алкілом).

(a) Серед варіантів (A)-(F), описаних вище, і груп, що містяться в них, одна група сполук є такою, що в них  $R^3$  є воднем. В межах цієї групи, одна група сполук є такою, що в них стереохімія щодо атому вуглецю, який несе групу  $R^3$ , є (S). В межах цієї групи, одна група сполук є такою, що в них стереохімія щодо атому вуглецю, який несе групу  $R^3$ , є (R).

(b) Серед варіантів (A)-(F), описаних вище, і груп, що містяться в них, інша група сполук є такою, що в них  $R^3$  є алкілом, переважно метилом чи етилом. В межах цієї групи, одна група сполук є такою, що в них стереохімія щодо атому вуглецю, який несе групу  $R^3$ , є (S). В межах цієї групи, одна група сполук є такою, що в них стереохімія щодо атому вуглецю, який несе групу  $R^3$ , є (R).

(c) Серед варіантів (A)-(F), описаних вище, і груп, що містяться в них, ще інша група сполук є такою, що в них  $R^3$  є фторо. В межах цієї групи, одна група сполук є такою, що в них стереохімія щодо атому вуглецю, який несе групу  $R^3$ , є (S). В межах цієї групи, одна група сполук є такою, що в них стереохімія щодо атому вуглецю, який несе групу  $R^3$ , є (R).

(d) Серед варіантів (A)-(F), описаних вище, і груп, що містяться в них, ще інша група сполук є такою, що в них  $R^3$  є фторалкілом, переважно дифторметилом чи трифторметилом. В межах цієї групи, одна група сполук є такою, що в них стереохімія щодо атому вуглецю, який несе групу  $R^3$ , є (S). В межах цієї групи, одна група сполук є такою, що в них стереохімія щодо атому вуглецю, який несе групу  $R^3$ , є (R).

(i) Серед варіантів (A)-(F), (a)-(d), груп, що містяться в них, і груп, утворених внаслідок комбінації груп (A)-(F) з (a)-(d), одна група сполук є такою, в яких  $Ar^1$  і  $Ar^2$  є фенілом, причому кожний феніл може бути необов'язково заміщеним, як визначено вище.

В цьому варіанті (i), одна група сполук є такою, що в них  $Ar^1$  і  $Ar^2$  є фенілом. В цьому варіанті, інша група сполук є такою, що в них  $Ar^1$  є фенілом, а  $Ar^2$  - фенілом, заміщеним на  $R^g$ , вибрану з алкілу, гало, галоалкілу, галоалкоксі, переважно метилу, фторо, хлоро, трифторметилу, трифторметокси чи 2,2,2-трифторетокси.

В цьому варіанті (i), інша група сполук є такою, що в них  $Ar^1$  і  $Ar^2$  є фенілом. В цьому варіанті, одна група сполук є такою, що в них  $Ar^1$  є фенілом, а  $Ar^2$  - фенілом, заміщеним на  $R^g$ , вибраний з алкілу, гало, галоалкілу, галоалкоксі, переважно метилу, фторо, хлоро, трифторметилу, трифторметокси чи 2,2,2-трифторетокси, і  $R^g$  розміщується на 3 позиції фенільного кільця; при цьому атом вуглецю, приєднаний до групи  $-CR^3Ar^1$  знаходиться в 1 позиції.

В цьому варіанті (i), інша група сполук є такою, що в них  $Ar^1$  є фенілом, заміщеним на  $R^g$ , вибрану з алкілу, галоалкілу, галоалкоксі, переважно метилу, фторо, хлоро, трифторметилу, трифторметокси чи 2,2,2-трифторетокси,  $R^g$  переважно розміщується на 3 позиції фенільного кільця, а  $Ar^2$  є фенілом, заміщеним на  $R^h$ , вибраний з алкілу, галоалкілу, галоалкоксі, переважно метилу, фторо, хлоро, трифторметилу, трифторметокси чи 2,2,2-трифторетокси, при цьому  $R^h$  переважно розміщується на 3 позиції фенільного кільця.

(ii) Серед варіантів (A)-(F), (a)-(d), груп, що містяться в них, і груп, утворених внаслідок комбінації груп (A)-(F) з (a)-(d), інша група сполук є такою, що в них  $Ar^1$  є фенілом, а  $Ar^2$  - гетероари-

лом, причому кожне кільце може необов'язково заміщуватись, як визначено вище.

В цьому варіанті (ii), одна група сполук є такою, що в них  $Ar^1$  є фенілом, а  $Ar^2$  - пірідинілом, піримідинілом, піридазинілом, піразинілом чи тієнілом, причому кожний  $Ar^1$  і  $Ar^2$  можуть необов'язково заміщуватись, як визначено вище.

В цьому варіанті (ii), інша група сполук є такою, що в них  $Ar^1$  є фенілом, а  $Ar^2$  - пірідинілом, піримідинілом, піридазинілом, піразинілом чи тієнілом, необов'язково заміщеним на  $R^g$  чи  $R^h$ , незалежно вибрані з алкілу, галоалкілу, галоалкокси, переважно метилу, фторо, хлоро, трифторметилу, трифторметокси чи 2,2,2-трифторетокси.

В цьому варіанті (ii), інша група сполук є такою, що в них  $Ar^1$  є фенілом, а  $Ar^2$  - пірідинілом, піримідинілом, піридазинілом, піразинілом чи тієнілом, необов'язково заміщеним на  $R^g$  чи  $R^h$ , незалежно вибрані з алкілу, галоалкілу, галоалкокси, переважно метилу, фторо, хлоро, трифторметилу, трифторметокси чи 2,2,2-трифторетокси, а  $Ar^2$  є пірідинілом, піримідинілом, піридазинілом, піразинілом чи тієнілом, переважно тієнілом.

(iii) Серед варіантів (A)-(F), (a)-(d), груп, що містяться в них, і груп, утворених внаслідок комбінації груп (A)-(F) з (a)-(d), інша група сполук є такою, що в них  $Ar^1$  є фенілом, а  $Ar^2$  - гетероциклілом, причому кожна група  $Ar^1$  і  $Ar^2$  може необов'язково заміщуватись, як визначено вище, за тієї умови, що  $Ar^2$  не є піримідин-4(3H)-оном, який є зрощеним з 5-членним гетероарильним кільцем і може необов'язково заміщуватись, як визначено вище.

В цьому варіанті (iii), одна група сполук є такою, що в них  $Ar^1$  є фенілом, а  $Ar^2$  - тетрагідрофуранілом, піперидинілом чи тетрагідропіранілом, кожний  $Ar^1$  і  $Ar^2$  можуть необов'язково заміщуватись, як визначено вище.

В цьому варіанті (iii), одна група сполук є такою, що в них  $Ar^1$  є фенілом, а  $Ar^2$  - тетрагідрофуранілом, піперидинілом чи тетрагідропіранілом, необов'язково заміщеним на  $R^g$  чи  $R^h$ , незалежно вибрані з алкілу, галоалкілу, галоалкокси, переважно метилу, фторо, хлоро, трифторметилу, трифторметокси чи 2,2,2-трифторетокси. В межах цієї групи, інша група сполук є такою, що в них  $Ar^1$  є фенілом, необов'язково заміщеним на  $R^g$  чи  $R^h$ , незалежно вибрані з алкілу, галоалкілу, галоалкокси, переважно метилу, фторо, хлоро, трифторметилу, трифторметокси чи 2,2,2-трифторетокси, а  $Ar^2$  є тетрагідропіранілом, піперидинілом чи фуранілом.

(iv) Серед варіантів (A)-(F), (a)-(d), груп, що містяться в них, і груп, утворених внаслідок комбінації груп (A)-(F) з (a)-(d), інша група сполук є такою, що в них  $Ar^1$  є фенілом, а  $Ar^2$  - циклоалкілом, причому кожний  $Ar^1$  і  $Ar^2$  може необов'язково заміщуватись, як визначено вище.

В цьому варіанті (iv), одна група сполук є такою, що в них  $Ar^1$  є фенілом, а  $Ar^2$  - циклопентилом чи циклогексилом, причому кожний  $Ar^1$  і  $Ar^2$  може необов'язково заміщуватись, як визначено вище.

В цьому варіанті (iv), одна група сполук є такою, що в них  $Ar^1$  є фенілом, а  $Ar^2$  - циклопентилом чи циклогексилом, кожний  $Ar^1$  і  $Ar^2$  може необов'язково заміщуватись на  $R^g$  чи  $R^h$ , незалежно вибрані з алкілу, гало, галоалкілу, галоалкокси, переважно метилу, фторо, хлоро, трифторметилу, трифторметокси чи 2,2,2-трифторетокси.

В цьому варіанті (iv), одна група сполук є такою, що в них  $Ar^1$  є фенілом, а  $Ar^2$  - циклопропилом, причому  $Ar^1$  може необов'язково заміщуватись, як визначено вище.

В цьому варіанті (iv), одна група сполук є такою, що в них  $Ar^1$  є фенілом, а  $Ar^2$  - циклопропилом,  $Ar^1$  є необов'язково заміщеним на  $R^g$  чи  $R^h$ , незалежно вибрані з алкілу, гало, галоалкілу, галоалкокси, переважно метилу, фторо, хлоро, трифторметилу, трифторметокси чи 2,2,2-трифторетокси.

(v) Серед варіантів (A)-(F), (a)-(d), груп, що містяться в них, і груп, утворених внаслідок комбінації груп (A)-(F) з (a)-(d), інша група сполук є такою, що в них  $Ar^1$  і  $Ar^2$  є гетероарилом, необов'язково заміщеним, як визначено вище.

В цьому варіанті (v), одна група сполук є такою, що в них  $Ar^1$  і  $Ar^2$  є гетероарилом, кожний з яких необов'язково заміщений на  $R^g$  чи  $R^h$ , незалежно вибрані з алкілу, гало, галоалкілу, галоалкокси, переважно метилу, фторо, хлоро, трифторметилу, трифторметокси чи 2,2,2-трифторетокси.

(vi) Серед варіантів (A)-(F), (a)-(d), груп, що містяться в них, і груп, утворених внаслідок комбінації груп (A)-(F) з (a)-(d), інша група сполук є такою, що в них  $Ar^1$  є гетероарилом, а  $Ar^2$  - циклоалкілом, причому кожний  $Ar^1$  і  $Ar^2$  є необов'язково заміщеним, як визначено вище.

(vii) Серед варіантів (A)-(F), (a)-(d), груп, що містяться в них, і груп, утворених внаслідок комбінації груп (A)-(F) з (a)-(d), інша група сполук є такою, що в них  $Ar^1$  є гетероциклілом, а  $Ar^2$  - гетероарил, причому кожний  $Ar^1$  і  $Ar^2$  є необов'язково заміщеним, як визначено вище.

(viii) Серед варіантів (A)-(F), (a)-(d), груп, що містяться в них, і груп, утворених внаслідок комбінації груп (A)-(F) з (a)-(d), інша група сполук є такою, що в них  $Ar^1$  є циклоалкіл, а  $Ar^2$  - гетероцикліл, причому кожний  $Ar^1$  і  $Ar^2$  є необов'язково заміщеним, як визначено вище.

(ix) Серед варіантів (A)-(F), (a)-(d), груп, що містяться в них, і груп, утворених внаслідок комбінації груп (A)-(F) з (a)-(d), інша група сполук є такою, що в них  $Ar^1$  є циклоалкіл і  $Ar^2$  є циклоалкіл, причому кожний  $Ar^1$  і  $Ar^2$  є необов'язково заміщеним, як визначено вище.

Вищенаведені варіанти здійснення даного винаходу включають всі комбінації індивідуальних груп і підгруп, які в них містяться, наприклад, кожна група і підгрупи, які містяться в межах груп від (A) до (F), можуть незалежно комбінуватись з кожною групою і підгрупою, які містяться в межах груп (a)-(d) і (i)-(ix), і кожною групою, утвореною внаслідок комбінації груп (a)-(d) і (i)-(ix).

(G) В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), в якій  $Ar^1$  і  $Ar^2$  є фенілом, необов'язково заміщеним на  $R^g$ ,  $R^h$  чи

$R^i$ , де  $R^g$  є алкілом, гало, галоалкілом, галоалкок-  
си, алкілтію, ціано, алкокси, аміно, монозаміще-  
ною аміно, дизаміщеною аміно, сульфонілом,  
ацилом, карбокси, алкоксикарбонілом, гідрокси-  
алкілом, алкоксиалкілом, аміноалкілом, гідрокси-  
алкокси, алкоксиалкокси, аміноалкокси, аміносу-  
льфонілом, амінокарбонілом чи ациламіно, а  $R^h$  і  
 $R^i$  незалежно вибираються з алкілу, гало, галоал-  
кілу, галоалкокси, алкілтію, ціано, алкокси, аміно,  
монозаміщеної аміно, дизаміщеної аміно, суль-  
фонілу, ацилу, карбокси, алкоксикарбонілу, гідро-  
ксиалкілу, алкоксиалкілу, аміноалкілу, гідроксиал-  
кокси, алкоксиалкокси, аміноалкокси,  
аміносульфонілу, амінокарбонілу, ациламіно,  
арилу чи циклоалкілу, де ароматичне чи аліцик-  
лічне кільце в  $R^g$ ,  $R^h$  і  $R^i$  може необов'язково за-  
міщуватись на  $R^j$ ,  $R^k$  чи  $R^1$ , які незалежно виби-  
раються з алкілу, гало, галоалкілу, галоалкокси,  
алкілтію, ціано, алкокси, аміно, монозаміщеної  
аміно, дизаміщеної аміно, сульфонілу, ацилу,  
карбокси, алкоксикарбонілу, гідроксиалкілу, алко-  
ксиалкілу, аміноалкілу, гідроксиалкокси, алкокси-  
алкокси, аміноалкокси, аміносульфонілу, аміно-  
карбонілу чи ациламіно.

(H) В іншому варіанті здійснення даний вина-  
хід стосується сполуки формули (I), в якій  $Ar^1$  і  $Ar^2$   
є фенілом, необов'язково заміщеним на  $R^g$ ,  $R^h$  чи  
 $R^i$ , де  $R^g$  є алкілом, гало, галоалкілом, галоалкок-  
си, алкілтію, ціано, алкокси, аміно, монозаміще-  
ною аміно, дизаміщеною аміно, сульфонілом,  
ацилом, карбокси, алкоксикарбонілом, гідрокси-  
алкілом, алкоксиалкілом, аміноалкілом, гідрокси-  
алкокси, алкоксиалкокси, аміноалкокси, аміносу-  
льфонілом, амінокарбонілом чи ациламіно, а  $R^h$  і  
 $R^i$  незалежно вибираються з алкілу, гало, галоал-  
кілу, галоалкокси, алкілтію, ціано, алкокси, аміно,  
монозаміщеної аміно, дизаміщеної аміно, суль-  
фонілу, ацилу, карбокси, алкоксикарбонілу, гідро-  
ксиалкілу, алкоксиалкілу, аміноалкілу, гідроксиал-  
кокси, алкоксиалкокси, аміноалкокси,  
аміносульфонілу, амінокарбонілу, ациламіно,  
арилу, гетероарилу, циклоалкілу чи гетероциклі-  
лу, де ароматичне чи аліциклічне кільце в  $R^g$ ,  $R^h$  і  
 $R^i$  може необов'язково заміщуватись на  $R^j$ ,  $R^k$  чи  
 $R^1$ , які незалежно вибираються з алкілу, гало,  
галоалкілу, галоалкокси, алкілтію, ціано, алкокси,  
аміно, монозаміщеної аміно, дизаміщеної аміно,  
сульфонілу, ацилу, гідроксиалкілу, алкоксиалкілу,  
аміноалкілу, гідроксиалкокси, алкоксиалкокси,  
аміноалкокси, аміносульфонілу, амінокарбонілу  
чи ациламіно за тієї умови, що  $R^h$  і  $R^i$  не є замі-  
щеним чи незаміщеним тетразолом.

(I) В іншому варіанті здійснення даний вина-  
хід стосується сполуки формули (I), в якій  $Ar^1$  є  
фенілом, а  $Ar^2$  - гетероарилом чи гетероциклілом,  
необов'язково заміщеним на  $R^g$ ,  $R^h$  чи  $R^i$ , де  $R^g$  є  
алкілом, гало, галоалкілом, галоалкокси, алкілтію,  
ціано, алкокси, аміно, монозаміщеною аміно, ди-  
заміщеною аміно, сульфонілом, ацилом, карбок-  
си, алкоксикарбонілом, гідроксиалкілом, алкокси-  
алкілом, аміноалкілом, гідроксиалкокси,  
алкоксиалкокси, аміноалкокси, аміносульфоні-  
лом, амінокарбонілом чи ациламіно, а  $R^h$  і  $R^i$  не-  
залежно вибираються з алкілу, гало, галоалкілу,  
галоалкокси, алкілтію, ціано, алкокси, аміно, мо-

нозаміщеної аміно, дизаміщеної аміно, сульфоні-  
лу, ацилу, гідроксиалкілу, алкоксиалкілу, аміноа-  
лкілу, гідроксиалкокси, алкоксиалкокси, аміноал-  
кокси, аміносульфонілу, амінокарбонілу,  
ациламіно, арилу, гетероарилу, циклоалкілу чи  
гетероциклілу, де ароматичне чи аліциклічне кі-  
льце в  $R^g$ ,  $R^h$  і  $R^i$  може необов'язково заміщува-  
тись на  $R^j$ ,  $R^k$  чи  $R^1$ , які незалежно вибираються з  
алкілу, гало, галоалкілу, галоалкокси, алкілтію,  
ціано, алкокси, аміно, монозаміщеної аміно, ди-  
заміщеної аміно, сульфонілу, ацилу, гідроксиал-  
кілу, алкоксиалкілу, аміноалкілу, гідроксиалкокси,  
алкоксиалкокси, аміноалкокси, аміносульфонілу,  
амінокарбонілу чи ациламіно за тієї умови, що ні  
 $R^h$ , ні  $R^i$  не є заміщеним чи незаміщеним те-  
тразолом.

(J) В іншому варіанті здійснення даний вина-  
хід стосується сполуки формули (I), в якій  $Ar^1$  і  $Ar^2$   
є незалежно арилом, гетероарилом, циклоалкі-  
лом чи гетероциклілом, де кожне з вищевказаних  
кільце може необов'язково заміщуватись на  $R^g$ ,  
 $R^h$  чи  $R^i$ , де  $R^g$  є алкілом, гало, галоалкілом, га-  
лоалкокси, алкілтію, ціано, алкокси, аміно, моно-  
заміщеною аміно, дизаміщеною аміно, сульфоні-  
лом, ацилом, карбокси, алкоксикарбонілом,  
гідроксиалкілом, алкоксиалкілом, аміноалкілом,  
гідроксиалкокси, алкоксиалкокси, аміноалкокси,  
аміносульфонілом, амінокарбонілом чи ациламі-  
но, а  $R^h$  і  $R^i$  незалежно вибираються з алкілу,  
гало, галоалкілу, галоалкокси, алкілтію, ціано,  
алкокси, аміно, монозаміщеної аміно, дизаміще-  
ної аміно, сульфонілу, ацилу, карбокси, алкокси-  
карбонілу, гідроксиалкілу, алкоксиалкілу, аміноа-  
лкілу, гідроксиалкокси, алкоксиалкокси,  
аміноалкокси, аміносульфонілу, амінокарбонілу,  
ациламіно, арилу, гетероарилу, циклоалкілу чи  
гетероциклілу, де ароматичне чи аліциклічне кі-  
льце в  $R^g$ ,  $R^h$  і  $R^i$  може необов'язково заміщува-  
тись на  $R^j$ ,  $R^k$  чи  $R^1$ , які незалежно вибираються з  
алкілу, гало, галоалкілу, галоалкокси, алкілтію,  
ціано, алкокси, аміно, монозаміщеної аміно, ди-  
заміщеної аміно, сульфонілу, ацилу, карбокси,  
алкоксикарбонілу, гідроксиалкілу, алкоксиалкілу,  
аміноалкілу, гідроксиалкокси, алкоксиалкокси,  
аміноалкокси, аміносульфонілу, амінокарбонілу  
чи ациламіно за тієї умови, що:

(i) коли  $Ar^1$  є фенілом, заміщеним одним чи  
більше гідрокси чи алкокси, то  $Ar^2$  не є фенілом  
чи біциклічним гетероарилом, приєднаним через  
фенільну частину біциклічного кільця, в якому  
фенольне чи біциклічне гетероарильне кільце є  
заміщеним заміщеним чи незаміщеним тетразо-  
лілом;

(ii) коли  $Ar^1$  є фенілом, заміщеним одним чи  
більше гідрокси чи алкокси, то  $Ar^2$  не є фенілом,  
заміщеним гетероциклічним чи гетероарильним  
кільцем, в якому це гетероциклічне чи гетероари-  
льне кільце є заміщеним на карбокси, алкокси-  
карбоніл або заміщене чи незаміщене тетразо-  
льне кільце;

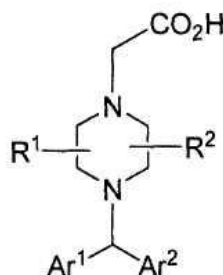
(iii) коли  $Ar^1$  є 5-членним гетероарильним кі-  
льцем, заміщеним алкілом, заміщеним чи неза-  
міщеним гетероарилом чи гетероциклілом, то  $Ar^2$   
не є 5- чи 6-членним заміщеним чи незаміщеним  
гетероарильним чи гетероциклічним кільцем,

яке містить щонайменше один кільцевий атом азоту; і

(iv) коли  $Ar^1$  є заміщеним чи незаміщеним фенілом і  $Ar^2$  є піримідин-4(3H)-оном, заміщеним чи незаміщеним в N-3 азоту на  $R^h$  і приєднаним до вуглецю  $-CR^3$  через кільцевий вуглець C-2, то він не є зрощеним з 5-членним гетероарильним кільцем.

Серед вищеописаних варіантів (G)-(J) здійснення даного винаходу, інші групи сполук з формулою (I) мають  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $Ar^1$  і  $Ar^2$  такими, як визначено в групах і підгрупах, що містяться в межах від (A) до (F), (a)-(d) і (i)-(ix) і їх комбінаціях.

(J) В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I):

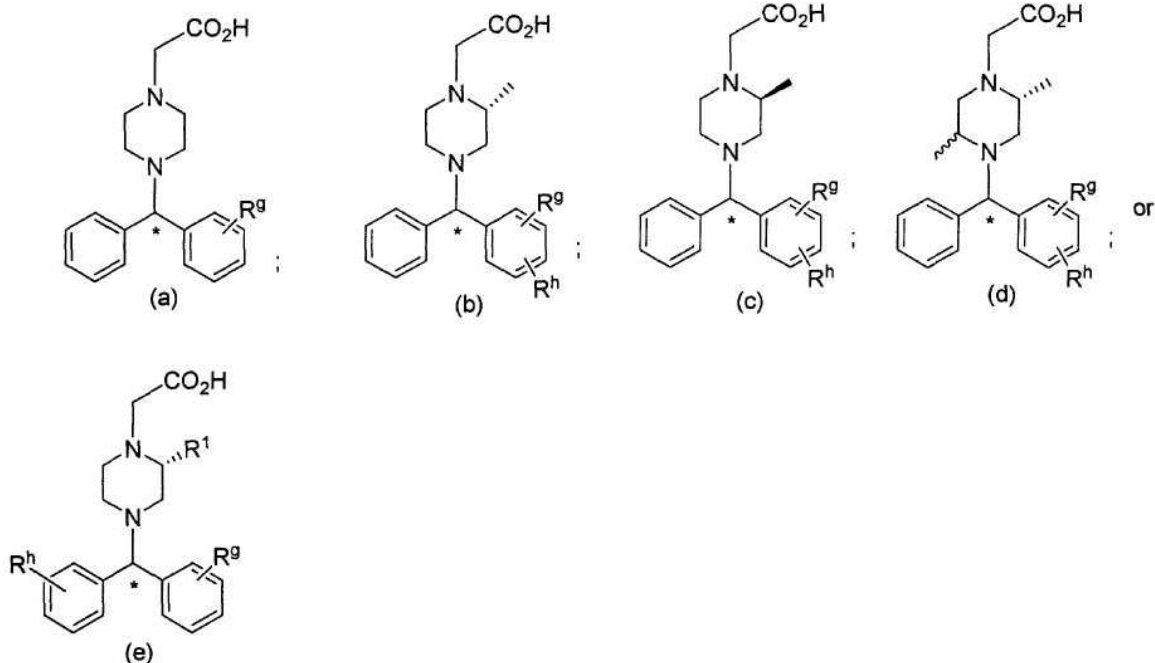


в якій:

$R^1$  і  $R^2$  є незалежно воднем чи алкілом; і

$Ar^1$  і  $Ar^2$  є незалежно фенілом, кожне кільце необов'язково заміщене на  $R^g$  чи  $R^h$ , де  $R^g$  і  $R^h$  є незалежно алкілом, гало, галоалкілом, галоалкокси, алкілтіо, алкокси, алкілкарбонілом чи алкоксикарбонілом. В одному варіанті в межах цієї групи,  $R^1$  і  $R^2$  є воднем. В іншому варіанті в межах цієї групи, щонайменше один з  $R^1$  і  $R^2$  не є воднем.

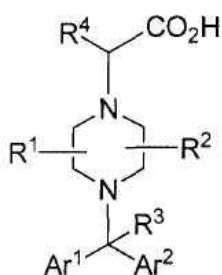
В одному варіанті в межах цієї групи, сполука формули (I) має одну з наступних структур:



де  $R^1$  є воднем чи метилом, а  $R^g$  і  $R^h$  є незалежно воднем, алкілом, гало, гало алкілом чи галоалкокси за тієї умови, що в сполуці (a)  $R^g$  не є воднем. В іншому варіанті в межах цієї групи, сполука формули (I) має одну з структур (a)-(e), де група  $R^g$  приєднана до 3 позиції фенільного кільця, а  $R^g$  і  $R^h$  є незалежно метилом, хлоро, трифторметилом чи трифторметокси. В іншому варіанті в межах цієї групи, сполука формули (I) має одну з структур (a)-(e), де група  $R^g$  приєднана до 3 позиції фенільного кільця,  $R^g$  і  $R^h$  є незале-

жно метилом, хлоро, трифторметилом чи трифторметокси, а стереохімія щодо  $*C$  є (R). В ще іншому варіанті в межах цієї групи, сполука формули (I) має одну з структур (a)-(e), де група  $R^g$  приєднана до 3 позиції фенільного кільця. В іншому варіанті в межах цієї групи, сполука формули (I) має одну з структур (a)-(e), де група  $R^g$  приєднана до 3 позиції фенільного кільця, а стереохімія щодо  $*C$  є (S).

(K) В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I):



в якій:

$R^1$  і  $R^2$  є незалежно воднем чи алкілом;

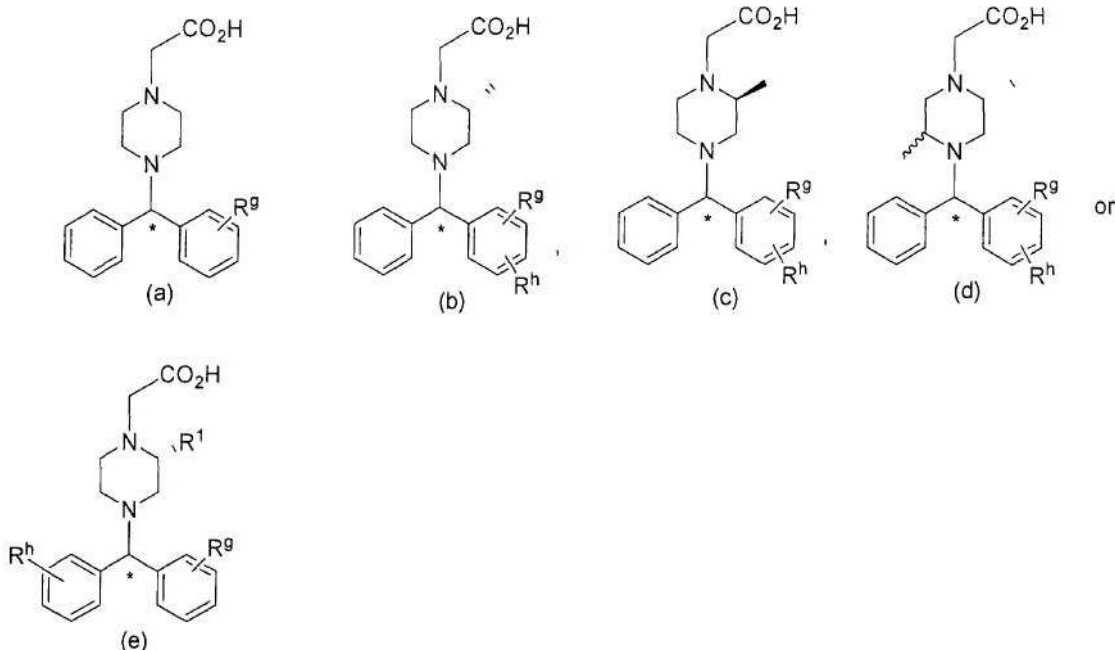
$R^3$  є воднем, алкілом, фторо чи фторалкілом;

i

$Ar^1$  і  $Ar^2$  є незалежно фенілом, кожне кільце може необов'язково заміщуватись на  $R^g$ ,  $R^h$  чи  $R^i$ , де  $R^g$  є алкілом, гало, галоалкілом, галоалкокси, алкілтіо, ціано, алкокси, аміно, монозаміщеною аміно, дизаміщеною аміно, сульфонілом, ацилом, карбокси, алкоксикарбонілом, гідроксиалкілом, алкоксиалкілом, аміноалкілом, гідроксиалкокси, алкоксиалкокси, аміноалкокси, аміноссульфонілом, амінокарбонілом чи ациламіно, а  $R^h$  і  $R^i$  незалежно вибираються з алкілу, гало, галоалкілу, галоалкокси, алкілтіо, ціано, алкокси, аміно, монозаміщеної аміно, дизаміщеної аміно, сульфону, ацилу, карбокси, алкоксикарбонілу, гідроксиа-

лкілу, алкоксиалкілу, аміноалкілу, гідроксиалкокси, алкоксиалкокси, аміноалкокси, аміноссульфонілу, амінокарбонілу, ациламіно, арилу, гетероарилу, циклоалкілу чи гетероциклілу, де ароматичне чи аліциклічне кільце в  $R^g$ ,  $R^h$  і  $R^i$  може необов'язково заміщуватись на  $R^j$ ,  $R^k$  чи  $R^l$ , які незалежно вибираються з алкілу, гало, галоалкілу, галоалкокси, алкілтіо, ціано, алкокси, аміно, монозаміщеної аміно, дизаміщеної аміно, сульфону, ацилу, карбокси, алкоксикарбонілу, гідроксиалкілу, алкоксиалкілу, аміноалкілу, гідроксиалкокси, алкоксиалкокси, аміноалкокси, аміноссульфонілу, амінокарбонілу чи ациламіно за тієї умови, що, коли  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  і  $R^4$  є воднем,  $R^g$ ,  $R^h$  чи  $R^i$  не є незалежно вибраними з алкілу, гало, галоалкілу, галоалкокси, алкілтіо, алкокси, алкілкарбонілу чи алкоксикарбонілу. В одному варіанті в межах цієї групи,  $R^3$  і  $R^i$  є воднем,  $R^g$  є воднем чи гало і  $R^h$  є ціано, гетероарил (крім тетразолілу) чи феніл, а кожне кільце необов'язково заміщене на  $R^j$ ,  $R^k$  чи  $R^l$ . В іншому варіанті в межах цієї групи,  $R^3$  і  $R^i$  є воднем,  $R^g$  є воднем чи гало і  $R^h$  є ціано, гетероарил (крім тетразолілу) чи феніл, а кожне кільце необов'язково заміщене на алкіл.

В іншому варіанті в межах цієї групи, сполука формули (I) має одну з наступних структур



де  $R^1$  є воднем чи метилом,  $R^g$  є ціано, гетероариллом чи фенілом, кожне кільце може необов'язково заміщуватись алкілом і  $R^h$  є алкілом, гало, галоалкілом чи галоалкокси. В іншому варіанті в межах цієї групи, сполука формули (I) має одну із структур (a)-(e), де група  $R^g$  приєднана до 3 позиції фенільного кільця, а  $R^h$  є метилом, хлоро, трифторметилом чи трифторметокси. В іншому варіанті в межах цієї групи, сполука формули (I) має одну із структур (a)-(e), де група  $R^g$  приєд-

нана до 3 позиції фенільного кільця, а стереохімія щодо  $C^*$  є (R).

(L) В іншому варіанті здійснення даний винахід стосується сполуки формули (I), де

n - це 1,

$R^1$  і  $R^2$  незалежно вибираються з водню, алкілу, галоалкілу, алкокси, галоалкокси, арилу, гетероарилу, циклоалкілу чи гетероциклілу, в яких вищевказані кільця можуть необов'язково заміщуватись на  $R^a$ ,  $R^b$  чи  $R^c$ , незалежно вибрані з алкілу, гало, галоалкілу, алкокси, галоалкокси,

гідрокси, ціано, монозаміщеної аміно чи дизаміщеної аміно, або

$R^1$  і  $R^2$ , коли вони приєднані до одного і того ж атому вуглецю, можуть комбінуватись з утворенням циклоалкілу чи моноциклічного насиченого гетероциклілу, щоб дати спіро-кільце, в якому цей циклоалкіл чи моноциклічний насичений гетероцикліл можуть необов'язково заміщуватись на  $R^d$ ,  $R^e$  чи  $R^f$ , незалежно вибрані з алкілу, алкокси, фторо, фторалкілу, фторалкокси, гідрокси, монозаміщеної аміно чи дизаміщеної аміно; або

$R^1$  і  $R^2$ , коли вони приєднані до атомів вуглецю в позиціях 2 і 5 чи 3 і 6 піперазинового кільця, можуть комбінуватись з утворенням алкіленового ланцюжка  $-C_1-C_3-$ , в якому один з атомів вуглецю може необов'язково заміщуватись на  $-NR-$ ,  $-O-$ ,  $-S(O)n-$  (де  $R$  є воднем чи алкілом, а  $n$  становить 0-2) і, більш того, в якому один чи два атоми водню можуть необов'язково заміщуватись на один чи два алкіла; і

$Ar^1$  і  $Ar^2$  є незалежно арилом, гетероарилом, циклоалкілом чи гетероциклілом, в яких кожне з вищевказаних кілець може необов'язково заміщуватись на  $R^g$ ,  $R^h$  чи  $R^i$ , де  $R^g$  є алкілом, гало, галоалкілом, галоалкокси, алкілтіо, ціано, алкокси, аміно, монозаміщеною аміно, дизаміщеною аміно, сульфонілом, ацилом, карбокси, алкокси-карбонілом, гідроксиалкілом, алкоксиалкілом, аміноалкілом, гідроксиалкокси, алкоксиалкокси, аміноалкокси, аміноссульфонілом, амінокарбонілом чи ациламіно, а  $R^h$  і  $R^i$  незалежно вибираються з алкілу, гало, галоалкілу, галоалкокси, алкілтіо, ціано, алкокси, аміно, монозаміщеної аміно, дизаміщеної аміно, сульфонілу, ацилу, карбокси, алкоксикарбонілу, гідроксиалкілу, алкоксиалкілу, аміноалкілу, гідроксиалкокси, алкоксиалкокси, аміноалкокси, аміноссульфонілу, амінокарбонілу, ациламіно, арилу, гетероарила, циклоалкілу чи гетероциклілу, де ароматичне чи аліциклічне кільце в  $R^g$ ,  $R^h$  і  $R^i$  може необов'язково заміщуватись на  $R^j$ ,  $R^k$  чи  $R^l$ , які незалежно вибираються з алкілу, гало, галоалкілу, галоалкокси, алкілтіо, ціано, алкокси, аміно, монозаміщеної аміно, дизаміщеної аміно, сульфонілу, ацилу, карбокси, алкоксикарбонілу, гідроксиалкілу, алкоксиалкілу, аміноалкілу, гідроксиалкокси, алкоксиалкокси, аміноалкокси, аміноссульфонілу, амінокарбонілу чи ациламіно за тієї умови, що:

сполука формули (I) не є 2-(4-бензгідрілпіперазин-1-іл)оцтовою кислотою, 2-(4-((4-хлорфеніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтовою кислотою, 2-((2R,5S)-4-((R)-(4-(1H-тетразол-5-іл)феніл)(3-гідроксифеніл)метил)-2,5-диметилпіперазин-1-іл)оцтовою кислотою чи 2-((2R,5S)-4-((R)-(4-ціанофеніл)(3-гідроксифеніл)метил)-2,5-диметилпіперазин-1-іл)оцтовою кислотою.

В цьому варіанті, одна група сполук є такою, що в них  $R^1$  і  $R^2$  незалежно вибираються з водню, алкілу, галоалкілу, алкокси, галоалкокси, арилу, гетероарила, циклоалкілу чи гетероциклілу, в яких вищевказані кільця можуть необов'язково заміщуватись на  $R^a$ ,  $R^b$  чи  $R^c$ , незалежно вибрані з алкілу, гало, галоалкілу, алкокси, галоалкокси, гідрокси, ціано, монозаміщеної аміно чи дизамі-

щеної аміно. В цьому варіанті, одна група сполук є такою, що, коли  $Ar^1$  і  $Ar^2$  є фенілом, стереохімією щодо атому вуглецю, який несе групу  $Ar^1$  і  $Ar^2$  (тобто  $-CR^3Ar^1Ar^2$ ), є (R). В цьому варіанті, інша група сполук є такою, що, коли  $Ar^1$  і  $Ar^2$  є незалежно фенілом чи циклоалкілом за умови, що одна з груп  $Ar^1$  і  $Ar^2$  є циклоалкілом, стереохімією щодо атому вуглецю, який несе групу  $Ar^1$  і  $Ar^2$  (тобто  $-CR^3Ar^1Ar^2$ ), є (S). В цьому варіанті, одна група сполук є такою, що, коли  $Ar^1$  і  $Ar^2$  є фенілом чи гетероарилом, то за умови, що щонайменше одна з груп  $Ar^1$  і  $Ar^2$  є фенілом, стереохімією щодо атому вуглецю, який несе групу  $Ar^1$  і  $Ar^2$  (тобто  $-CR^3Ar^1Ar^2$ ), є (S).

В цьому варіанті, ще інша група сполук є такою, що в них  $R^1$  і  $R^2$  є воднем.

В цьому варіанті, ще інша група сполук є такою, що в них  $R^1$  і  $R^2$  незалежно вибираються з водню, алкілу, галоалкілу, алкокси чи галоалкокси за тієї умови, що щонайменше один з  $R^1$  і  $R^2$  не є воднем.

В цьому варіанті, ще інша група сполук є такою, що в них  $R^1$  є воднем, а  $R^2$  - алкілом. В цьому варіанті, одна група сполук є такою, що в них  $R^2$  є метилом.

В цьому варіанті, ще інша група сполук є такою, що в них  $R^1$  і  $R^2$  є приєднаними до одного і того ж атому вуглецю і комбінуються, щоб утворити циклоалкіл, необов'язково заміщений на  $R^d$ ,  $R^e$  чи  $R^f$ , незалежно вибрані з алкілу, алкокси, фторо, фторалкілу, фторалкокси, гідрокси, монозаміщеної аміно чи дизаміщеної аміно.

В цьому варіанті, ще інша група сполук є такою, що в них  $R^1$  і  $R^2$  є приєднаними до одного і того ж атому вуглецю і комбінуються, щоб утворити моноциклічний насичений гетероцикліл, який може необов'язково заміщуватись на  $R^d$ ,  $R^e$  чи  $R^f$ , незалежно вибрані з алкілу, алкокси, фторо, фторалкілу, фторалкокси, гідрокси, монозаміщеної аміно чи дизаміщеної аміно.

В цьому варіанті, ще інша група сполук є такою, що в них  $R^1$  і  $R^2$  є приєднаними до атомів вуглецю в позиціях 2 і 5 чи 3 і 6 піперазинового кільця і комбінуються з утворенням алкіленового ланцюжка  $-C_1-C_2-$ , в якому один чи два атоми водню можуть необов'язково заміщуватись на один чи два алкіла.

В цьому варіанті, ще інша група сполук є такою, що в них  $R^3$  і  $R^5$  є воднем,  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^4$  є незалежно воднем чи алкілом, а  $Ar^1$  і  $Ar^2$  є фенілом, необов'язково заміщеним на  $R^g$ ,  $R^h$  чи  $R^i$ , за тієї умови, що щонайменше один з  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^4$  не є воднем.

В цьому варіанті, ще інша група сполук є такою, що в них  $R^3$  і  $R^5$  є воднем,  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^4$  є незалежно воднем чи алкілом,  $Ar^1$  є фенілом, необов'язково заміщеним на  $R^g$ ,  $R^h$  чи  $R^i$ , а  $Ar^2$  є циклоалкілом, за тієї умови, що щонайменше один з  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^4$  не є воднем.

В цьому варіанті, ще інша група сполук є такою, що в них  $R^3$  і  $R^5$  є воднем,  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^4$  є незалежно воднем чи алкілом,  $Ar^1$  є фенілом, а  $Ar^2$  є гетероарилом, кожне кільце яких може необов'язково заміщуватись на  $R^g$ ,  $R^h$  чи  $R^i$  за тієї умови, що щонайменше один з  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^4$  не є воднем.

### Загальна схема синтезу

Сполуки за цим винаходом можуть бути отримані способами, зображеними на схемах реакції, які наведені далі.

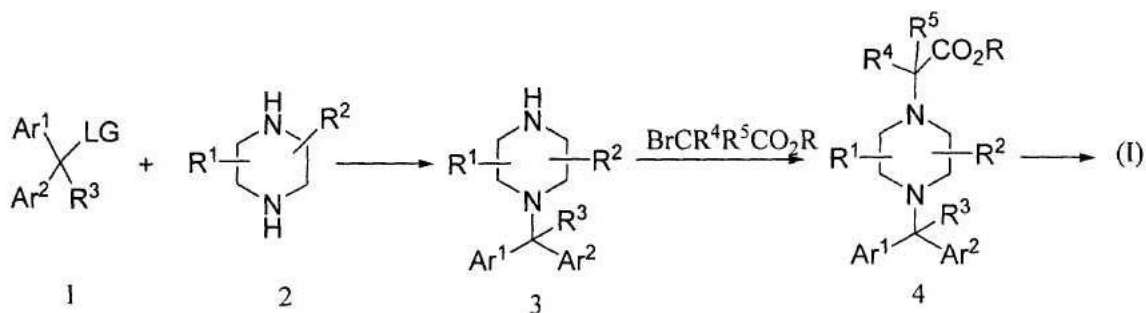
Вихідні матеріали і реактиви, необхідні для отримання цих сполук, можна придбати у таких торгових постачальників США, як Aldrich Chemical Co. (Мілуокі, штат Вісконсін), Bachem (Торранс, штат Каліфорнія) чи Sigma (Сент-Луїс, штат Міссурі), або приготувати способами, відомими спеціалістами в цій галузі, при дотриманні методик, наведених в таких посиланнях, як Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4th Edition) and Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989). Ці схеми тільки ілюструють деякі способи, якими можуть бути синтезовані

сполуки за цим винаходом, і можуть бути запропоновані різні модифікації цих схем, як буде зрозуміло спеціалістам в цій галузі, що звернуться до цього опису. Вихідні матеріали, проміжні продукти і кінцеві продукти реакції можуть бути виділені і очищені, якщо це бажано, за допомогою звичайних методів, включаючи, але не обмежуючись ними, фільтрацію, дистиляцію, кристалізацію, хроматографію і т.п. Такі матеріали можуть бути охарактеризовані за допомогою звичайних засобів, включаючи фізичні константи і спектральні дані.

Якщо спеціально не вказується інше, описані тут реакції відбуваються при атмосферному тиску, в діапазоні температур від приблизно -78 °C до приблизно 150 °C, краще від приблизно 0 °C до приблизно 125 °C, а найкраще при кімнатній (чи оточуючій) температурі, наприклад біля 20 °C.

Сполуки формули (I), де  $Ar^1$ ,  $Ar^2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$  є такими, як визначено в розділі «Суть винаходу», можуть бути отримані, як показано і описано в Схемі А далі.

### Схема А



Обробка сполуки формули 1, де LG - це відповідна відщеплювана група, така як гало, тозилат, мезилат, трифлат і т.п., а  $Ar^1$ ,  $Ar^2$  і  $R^3$  є такими, як визначено в розділі «Суть винаходу», піперазином з формулою 2, де  $R^1$  і  $R^2$  є такими, як визначено в розділі «Суть винаходу», дає сполуку формули 3. Ця реакція здійснюється у відповідному органічному розчиннику, такому як ацетонітрил, толуол і т.п. (з основою, такою як триетиламін або діізопропилетиламін, чи без неї), і відбувається при нагріванні до відповідної температури між 70 і 150 °C.

Сполуки формули 1 можна або придбати, або легко приготувати, використовуючи способи, добре відомі в цій галузі. Наприклад, сполуки формули 1, де LG є гало і  $R^3$  є водень, можна отримати шляхом відновлення кетонної сполуки формули  $Ar^1COAr^2$  прийнятним відновником, таким як натрію борогідрид і т.п., у відповідному органічному спиртовому розчиннику, такому як метанол, етанол і т.п., з отриманням відповідного спирту з формулою  $Ar^1CH(OH)Ar^2$ , який при нагріванні з галогенуючим препаратом, таким як тіоніл хлорид, оксаліл хлорид, трифенілфосфін/карбон тетрабромід і т.п., дає сполуку формули 1, в якій LG є гало. Як варіант,  $Ar^1CH(OH)Ar^2$  можна обробити мезил хлоридом, тозил хлоридом, трифлік ангідридом в умовах, добре відомих

в цій галузі, щоб отримати сполуку формули 1, в якій LG є мезилатом, тозилатом чи трифлатом, відповідно. Сполуки формули  $Ar^1COAr^2$  можна придбати або їх можна приготувати способами, добре відомими в цій галузі. Наприклад, шляхом ацилювання  $Ar^1$ , де  $Ar^1$  є арильним чи гетероарильним кільцем, з використанням  $Ar^2COCl$  в умовах реакції ацилювання Friedel-Crafts.

Сполуки формули  $Ar^1C(OH)Ar^2$  або закупають, або їх також можна приготувати шляхом обробки альдегіду з формулою  $Ar^1CHO$  реактивом Грін'єра з формулою  $Ar^2MgX$ , де X - це гало, в умовах, добре відомих в цій галузі. Сполуки формули  $Ar^1COAr^2$  і  $Ar^1C(OH)Ar^2$ , такі як (2-бромфеніл)(феніл)метанон, 4-бромбензофенон, 2-фторбензофенон, 2,4-дифторбензофенон, (4-фторфеніл)-(феніл)метанон, 2-(трифторметил)бензофенон, 3-(трифторметил)бензофенон, 4-(трифторметил)бензофенон, 3,4-дихлорбензофенон, 4-хлорбензофенон, 2-гідроксибензофенон, 2,4-дигідроксибензофенон, 3-гідроксибензофенон, 5-хлор-2-гідрокси-4-метилбензофенон, 4-гідроксибензофенон, 2-гідрокси-5-метил-бензофенон, 3-бензоїлбензойна кислота, 4-бензоїлбензойна кислота, 4-бензоїлбіфеніл, 4-морфоліно-бензофенон, 4-аміно-3-нітробензофенон, 3-нітро-бензофенон, 2-хлор-5-нітро-бензофенон, 4-нітро-бензофенон, 2-

аміно-5-нітро-бензофенон, 2-аміно-бензофенон, 3,4-діаміно-бензофенон, 2-аміно-5-хлорбензофенон, 4-амінобензофенон, 4-(диметиламіно)-бензофенон, 2-гідрокси-4-метокси-бензофенон, 4-метокси-бензофенон, 2-метилбензофенон, 3-метил-бензофенон, (2,4-диметил-феніл)(феніл)метанол, 4-метилбензофенон, 3-хлор-бензофенон, 3,4-дифторбензофенон, 4-ціанобензофенон, (3-амінофеніл)-(феніл)метанол, 3,4-дигідро-2Н-1,5-бензодіоксепін-7-іл(феніл)метанол, 3,4-дигідроксибензофенон, 4-фторбензофенон, 2-бензоїлбензойна кислота, 2-бензоїл-нафталін, 4-хлор-3-нітро-бензофенон, 3,4-диметилбензофенон, 2,5-дифтор-бензофенон, 1,4-добензоїлбензол, 4-етилбензофенон, 3,5-bis(трифторметил)-бензофенон, 3-амінобензофенон, 2-метоксибензофенон, 1-нафтілфенілкетон, 2,3-дифтор-бензофенон, 3,5-дифторбензофенон, 2-фтор-5-(трифторметил)бензофенон, 4-фтор-3-(трифторметил)бензофенон, 4-бензоїл-4'-бромбіфеніл, 6-бензоїл-2-нафтол, 2-аміно-4-метилбензофенон, 5-хлор-2-(метиламіно)бензофенон, 2,5-диметилбензофенон, метил-2-бензоїлбензоат, 4-бензилоксибензофенон, 5-хлор-2-гідроксибензофенон, 2-(3-бензоїлфеніл)пропілнітрil, 2-фтор-3-(трифторметил)-бензофенон, 4-(диетиламіно)-бензофенон, 3-бромбензофенон, 2-ціанобензофенон, 4-етокси-2-гідроксибензофенон, 2-хлорбензофенон, (4-хлорфеніл)-(феніл)метанол, (3-хлорфеніл)(феніл)метанол, (4-бромфеніл)(феніл)метанол, (3-трифторметилфеніл)(феніл)метанол, (4-трифторметилфеніл)(феніл)метанол, 4,4'-дифторбензгідрол, 4,4'-дихлорбензгідрол, 2-метилбензгідрол, 4-хлорбензгідрол, 4-метилбензгідрол, 4,4'-bis(диметиламіно)бензгідрол, 4,4'-диметоксибензгідрол, 4,4'-диметоксибензгідрол, 2-трифторметилбензгідрол, 3-(трифторметил)-бензгідрол, 4-метоксибензгідрол, 4-(трифторметил)бензгідрол, 4,4'-диметилбензгідрол і ди[3,5-ди(трифторметил)феніл]-метанол, bis(4-диетиламінофеніл)-метанол, можна придбати у фірм Lancaster Synthesis Ltd.; Fluka Chemie GmbH; Aldrich Chemical Company, Inc.; Alfa Aesar, A Johnson Matthey Company; Acros Organics USA; Maybridge; чи VWR International.

Обробка сполуки 3 бромацетатом, де R - це алкіл, а краще метил, етил, tert-бутил і т.п., дає сполуку формули 4. Ця реакція здійснюється в присутності основи, такої як триетиламін, DIEA (диізопропілетиламін - Прим. перекл.) і т.п., у відповідному органічному розчиннику, такому як ацетонітрil, тетрагідрофуран, диметилформамід, метилен хлорид і т.п. Кислотний чи лужний гідроліз ефірної групи в 4 дає сполуку формули (I).

Сполуки формули 4 можуть бути піддані подальшій модифікації, перед тим, як конвертувати їх в сполуку формули (I). Наприклад, сполука формули 4, де  $Ar^1$  чи  $Ar^2$  є заміщеним гало-

групою, може вступити в реакцію з алкінілом, арилом чи гетероарилборними кислотами в умовах реакції зв'язування Сузукі з утворенням відповідної сполуки формули 4, де  $Ar^1$  чи  $Ar^2$  заміщений алкінільним, арильним чи гетероарильним кільцем, відповідно. Ця реакція звичайно здійснюється в присутності звичайних палладієвих каталізаторів, таких як  $Pd(PPh_3)_4$ ,  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ ,  $Pd_2dba_3$ ,  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  і т.п., і слабкої основи, такої як  $Na_2CO_3$  і т.п., в суміші води і прийнятного органічного розчинника, такого як ацетонітрil, р-діоксан, диметилформамід, тетрагідрофуран і т.п. Ця реакція звичайно проходить в діапазоні температур від 70 до 130° С (масляна ванна чи мікрохвильове опромінення). Після цього, кислотний гідроліз ефірної групи в 4 дає сполуку формули (I).

Як варіант, вищеописане перетворення можна здійснити в умовах реакції зв'язування Stille. В умовах реакції Stille, сполуку 4, де  $Ar^1$  чи  $Ar^2$  є заміщеним гало-групою, обробляють похідними алкінілу, арилу, гетероарилтрибутилолова (чи триметилолова), щоб отримати сполуку формули 4, де  $Ar^1$  чи  $Ar^2$  заміщений алкінільним, арильним чи гетероарильним кільцем, відповідно. Ця реакція звичайно здійснюється в присутності звичайних палладієвих каталізаторів, таких як  $Pd(PPh_3)_4$ ,  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ ,  $Pd_2dba_3$ ,  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  і т.п., і з додаванням лігандів, таких як  $tBu_3P$ ,  $Ph_3P$ ,  $Ph_3As$  і т.п., чи без них в прийнятному органічному розчиннику, такому як толуол, ацетонітрil, р-діоксан, диметилформамід, тетрагідрофуран і т.п. Ця реакція звичайно проходить в діапазоні температур від 20 до 150° С (кімнатна температура, масляна ванна чи мікрохвильове опромінення). Після цього, кислотний гідроліз ефірної групи в 4 дає сполуку формули (I). Як варіант, вищеописане перетворення можна здійснити в умовах реакції зв'язування Negishi чи Соногашіри (де  $Ar^1$  чи  $Ar^2$  заміщується термінальним ацетиленом).

Сполуки формули (I) можна перетворити в інші сполуки формули (I). Наприклад, сполуки формули (I), де  $Ar^1$  чи  $Ar^2$  є заміщеним монозаміщеною чи дизаміщеною аміногрупою, як визначено в розділі «Суть винаходу», можна отримати з відповідної сполуки формули (I), де  $Ar^1$  чи  $Ar^2$  є заміщеним нітро-групою. Для цього спочатку відновлюють нітро-групу до аміно-групи, а потім аміно-групу піддають алкілуванню, арилуванню, сульфонуванню чи ацилуванню в умовах, добре відомих в цій галузі. Монозаміщену аміно-групу можна перетворити на дизаміщену аміно-групу, якщо це бажано, шляхом алкілування, арилування, сульфонування чи ацилування монозаміщеної аміно-групи. Ця реакція типово здійснюється в присутності основи, такої як калію fert-бутоксид і т.п., і каталізатору, такого як 18-crown-6 (органічна сполука формули  $[C_2H_4O]_6$ ; інша назва - 1,4,7,10,13,16-гексаоксациклооктадекан - Прим. перекл.), у відповідному розчиннику, такому як тетрагідрофуран і т.п. Сполуку формули (I), де  $Ar^1$  чи  $Ar^2$  є заміщеним алкокси, галоалкокси, гідроксиалкокси чи аміноалкокси, можна отримати шляхом обробки відповідної сполуки формули

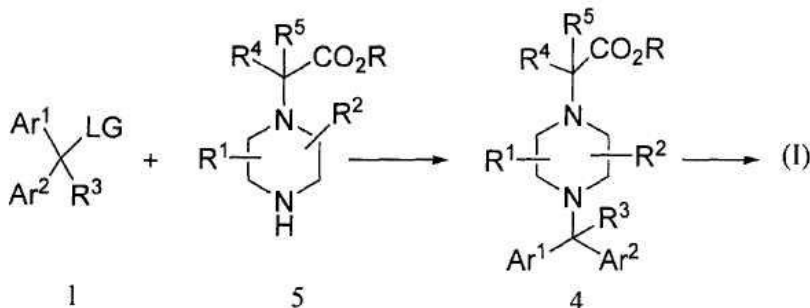
(I), де  $Ar^1$  чи  $Ar^2$  є заміщеним на гідрокси з алкіл галідом, алкокси галідом, аміноалкіл галідом чи галоалкілом, в присутності основи.

Спеціалісту в цій галузі має бути зрозумілим, що вищеописані перетворення можуть виконувати

тись також на більш ранніх стадіях синтезу, якщо це виправдано.

Як варіант, сполуки формули (I), де  $Ar^1$ ,  $Ar^2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5$  є такими, як визначено в розділі «Суть винаходу», можуть бути отримані, як показано і описано в Схемі В далі.

### Схема В



Як варіант, сполуки формули (I), де  $Ar^1$ ,  $Ar^2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  і  $R^3$  є такими, як визначено в розділі «Суть винаходу», можуть бути отримані за допомогою реакції сполуки формули 1 зі сполукою формули 5, з отриманням сполуки формули 4, що потім перетворюється в сполуку формули (I), як описано вище. Ця реакція здійснюється в присутності основи, такої як триетиламін, диізопропілетиламін і т.п., в прийнятному органічному розчиннику. Сполуки формули 5 можуть бути отримані з піперазинів, що випускаються промисловістю, як описано вище.

#### Корисність

Рецептор NMDA є центральним для широкого кола процесів ЦНС і відіграє роль в різноманітних патологічних станах у людей чи інших видів. Дія транспортерів GlyT1 впливає на локальну концентрацію гліцину навколо рецепторів NMDA. Селективні інгібітори GlyT1 уповільнюють видалення гліцину з синапсу, що викликає підвищення рівня синаптичного гліцину. Це, в свою чергу, підвищує заповнення місць зв'язування гліцину на рецепторі NMDA, що підвищує активацію рецептору NMDA після вивільнення глутамату з передсинаптичного терміналу. Оскільки певна кількість гліцину є необхідною для ефективного функціонування рецепторів NMDA, будь-яка зміна його локальної концентрації може порушити опосередковану NMDA нейротрансмісію. Зміни в NMDA-опосередкованій нейро-трансмісії асоціювалися з певними нейропсихіатричними розладами, такими як деменція, депресія і психози, наприклад з шизофренією, а також з розладами навчання і пам'яті, наприклад розладами з дефіцитом уваги і аутизмом.

Відповідно, сполуки за даним винаходом мають корисність в лікуванні широкого кола неврологічних і психіатричних розладів, які асоціюються з дисфункцією глутаматергічної нейротрансмісії, включаючи один чи більше з наступних станів чи захворювань: шизофренія чи психоз, включаючи шизофренію (параноїдальну, дезорганізовану, кататонічну чи недиференційо-

вану), шизоморфний розлад, шизоафективний розлад, маревний розлад, короткий психотичний розлад, наведений психотичний розлад, психотичний розлад через загальний медичний стан, а також індукований алкоголем, наркотиками чи лікарськими препаратами (фенциклідин, кетамін та інші дисоціативні анестетики, амфетамін і інші психостимулюючі препарати і кокаїн) психоз/психотичний розлад, психоз, асоційований з афективними розладами, короткий реактивний психоз, шизоафективний психоз, розлади «шизофренічного спектру», такі як шизоїдні розлади чи розлади особистості при шизофренії, або хвороба, асоційована з психозом (така як глибока депресія, маніакальний депресивний (біполярний) розлад, хвороба Альцгеймера і синдром після травматичного стресу), включаючи як позитивні, так і негативні симптоми шизофренії і інших психозів; когнітивні розлади, включаючи деменцію (асоційовану з хворобою Альцгеймера, ішемією, мультиінфарктною деменцією, судинними проблемами чи інсультом, хворобою Паркінсона, хворобою Хантінгтона, хворобою Піка, хворобою Крейтцфельда-Якоба, перинатальною гіпоксією, іншими загальними медичними станами чи зловживанням алкоголем і наркотиками); делірій, амнестичні розлади чи віковий когнітивний спад; тривожні розлади, включаючи гострий стрес, агорафобію, генералізований тривожний розлад, obsесивно-компульсивний розлад, напад паніки, панічний розлад, посттравматичний стрес, страх розлучення, соціальна фобія, специфічна фобія, тривожний розлад, індукований алкоголем чи наркотиками, і тривожність через загальний медичний стан; розлади, пов'язані з алкоголем і наркотиками, і поведінка, що виявляє схильність до вживання наркотиків (включаючи індукований алкоголем чи наркотиками делірій, персистуюча деменція, персистуючий амнестичний розлад, психотичний розлад чи тривожний розлад; звикання, залежність чи абстиненція від речовин, включаючи алкоголь, амфетаміни, коноплю, кокаїн, галюциногени, інгаляційні препарати, нікотин,

опіоїди, фенциклідин, седативні препарати, снодійні препарати чи анксіолітики); біполярні розлади, розлади настрою, включаючи депресивні розлади; депресія, включаючи монополярну депресію, сезонну депресію і післяпологову депресію, передменструальний синдром (ПМС) і передменструальний дисфоричний розлад (ПМДР), розлади настрою через загальний медичний стан і розлад настрою, індукований алкоголем і наркотиками; розлади навчання, первазивна затримка в розвитку однієї чи більше психологічних функцій, включаючи аутистичний розлад, розлади уваги, включаючи розлад з дефіцитом уваги і гіперактивністю (РДУГ) і розлад поведінки; розлади, пов'язані з рецептором NMDA, такі як аутизм, депресія, доброякісна забудькуватість, розлади навчання в дитячому віці і закрита травма голови; рухові розлади, включаючи акінезію і акінетичні ригідні синдроми (включаючи хворобу Паркінсона, паркінсонізм, викликаний лікарським засобом, постенцефалічний паркінсонізм, прогресивний і супрануклеарний параліч, мультисистемна атрофія, кортикобазальна дегенерація, комплекс паркінсонізм-АЛС деменція і кальцифікація базальних гангліїв), паркінсонізм, викликаний ліками (такий як паркінсонізм, індукований нейролептиками, нейролептичний злов'язний синдром, індукована нейролептиками гостра дистонія, індукована нейролептиками гостра акатизія, індукована нейролептиками пізня дискінезія і індукований ліками постуральний тремор), синдром Жилля де ла Туретта, епілепсія, м'язові спазми і розлади, пов'язані з м'язовою еластичністю чи слабкістю, включаючи тремори; дискінезію [включаючи тремор (такий як тремор спокою, поступальний тремор і інтенційне дрижання), хорея (така як хорея Сіден-гама, хвороба Хантінгтона, доброякісна успадкована хорея, нейроакантоцитоз, симптоматична хорея, індукована ліками хорея і гемібалізм)], міоклонус (включаючи генералізований міоклонус і фокальний міоклонус), тіки (включаючи прості тіки, складні тіки і симптоматичні тіки) і дистонія (включаючи генералізовану дистонію, таку як ідіопатична дистонія, індукована ліками дистонія, симптоматична дистонія і пароксизмальна дистонія, а також фокальна дистонія, така як блефароспазм, оромандибулярна дистонія, спастична дисфонія, спастична кривошия, аксіальна дистонія, дистонічна писальна судомо і геміплегічна дистонія); нетримання сечі; пошкодження нервових клітин, включаючи пошкодження зорового нерва, ретинопатію чи дегенерацію жовтої плями, шум у вухах, порушення і втрата слуху, а також набряк головного мозку; блювання; розлади сну, включаючи безсоння і нарколепсію.

Серед вищенаведених захворювань, особливої уваги заслуговує лікування шизофренії, біполярного розладу, депресії, включаючи монополярну депресію, сезонну депресію і післяпологову депресію, передменструальний синдром і передменструальне недомагання, розлади навчання, первазивну затримку в розвитку однієї чи більше психологічних функцій, включаючи аутистичний

розлад, розлади уваги, включаючи розлад з дефіцитом уваги і гіперактивністю (РДУГ), синдром Туретта, тривожні розлади, включаючи фобії і посттравматичний стрес, когнітивні розлади, пов'язані з деменцією, деменцією СНІДу, хворобами Альцгеймера, Паркінсона і Хантінгтона, еластичності, міоклонусу, м'язового спазму, шуму у вухах, а також порушення і втрати слуху.

В одному специфічному варіанті здійснення, даний винахід стосується способу лікування когнітивних розладів, який включає: введення пацієнту, який того потребує, ефективної кількості сполуки за цим винаходом. На особливу увагу заслуговують такі когнітивні розлади, як деменція, делірій, амнестичні розлади і когнітивний спад, пов'язаний з віком. На сьогодні, виправлений текст четвертого видання довідника «Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders» (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington DC) забезпечує інструмент для діагностики когнітивних розладів, включаючи деменцію, делірій, амнестичні розлади і когнітивний спад, пов'язаний з віком. Термін «когнітивні розлади», як він тут використовується, включає лікування тих психічних розладів, які описані в DSM-IV-TR. Спеціалісту в цій галузі має бути зрозумілим, що для психічних розладів існують альтернативні номенклатури, нозології і системи класифікації і що ці системи еволюціонують з прогресом медицини і науки. Отже, термін «когнітивні розлади» включає також подібні розлади, описані в інших діагностичних джерелах.

В іншому специфічному варіанті здійснення, даний винахід стосується способу лікування тривожних розладів, який включає: введення пацієнту, який того потребує, ефективної кількості сполуки за цим винаходом. На особливу увагу заслуговують такі тривожні розлади, як генералізований тривожний розлад, обсесивно-компульсивний розлад і напад паніки. На сьогодні, виправлений текст четвертого видання довідника «Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders» (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington DC) забезпечує інструмент для діагностики таких тривожних розладів, як генералізований тривожний розлад, обсесивно-компульсивний розлад і напад паніки. Термін «тривожні розлади», як він тут використовується, включає ті психічні розлади, які описані в DSM-IV-TR. Спеціалісту в цій галузі має бути зрозумілим, що для психічних розладів існують альтернативні номенклатури, нозології і системи класифікації і що ці системи еволюціонують з прогресом медицини і науки. Отже, термін «тривожні розлади» включає також подібні розлади, описані в інших діагностичних джерелах.

В іншому специфічному варіанті здійснення, даний винахід стосується способу лікування шизофренії чи психозу, який включає: введення пацієнту, який того потребує, ефективної кількості сполуки за цим винаходом. На особливу увагу заслуговують такі шизофренічні і психотичні патології, як параноїдальна, дезорганізована, кататонічна чи недиференційована шизофренія та

індукований алкоголем чи наркотиками психотичний розлад. Термін «шизофренія чи психоз», як він тут використовується, включає лікування тих психічних розладів, які описані в DSM-IV-TR. На сьогодні, виправлений текст четвертого видання довідника «Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders» (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington DC) забезпечує інструмент для діагностики параноїдальної, дезорганізованої, кататонічної чи недиференційованої шизофренії та індукованого алкоголем чи наркотиками психотичного розладу. Спеціалісту в цій галузі має бути зрозумілим, що для психічних розладів існують альтернативні номенклатури, нозології і системи класифікації і що ці системи еволюціонують з прогресом медицини і науки. Отже, термін «шизофренія чи психоз» включає також подібні розлади, описані в інших діагностичних джерелах.

В іншому специфічному варіанті здійснення, даний винахід стосується способу лікування розладів, пов'язаних зі зловживанням алкоголю чи наркотиків, і поведінки, що виявляє схильність до вживання наркотиків, який включає: введення пацієнту, який того потребує, ефективної кількості сполуки за цим винаходом. На особливу увагу серед цих розладів заслуговують персистуюча деменція, персистуючий амнестичний розлад, психотичний розлад та тривожний розлад, індукований зловживанням алкоголю чи наркотиків, а також звикання, залежність чи абстиненція від них. На сьогодні, виправлений текст четвертого видання довідника «Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders» (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington DC) забезпечує інструмент для діагностики персистуючої деменції, персистуючого амнестичного розладу, психотичного розладу та тривожного розладу, індукованого зловживанням алкоголю чи наркотиків, а також звикання, залежності чи абстиненція від них. Термін «розлади, пов'язані зі зловживанням алкоголю чи наркотиків, і поведінка, що виявляє схильність до вживання наркотиків», як він тут використовується, включає лікування тих психічних розладів, які описані в DSM-IV-TR. Спеціалісту в цій галузі має бути зрозумілим, що для психічних розладів існують альтернативні номенклатури, нозології і системи класифікації і що ці системи еволюціонують з прогресом медицини і науки. Отже, термін «розлади, пов'язані зі зловживанням алкоголю чи наркотиків, і поведінка, що виявляє схильність до вживання наркотиків» включає також подібні розлади, описані в інших діагностичних джерелах.

#### Тестування

Інгібіторну активність сполук за даним винаходом щодо GlyT1 можна перевірити за допомогою випробувань *in vitro* і *in vivo*, описаних в робочому прикладі 1 далі.

#### Введення фармацевтичної композиції

Загалом, сполуки за цим винаходом будуть вводиться в терапевтично ефективній кількості будь-якими способами введення, прийнятними для препаратів подібного застосування. Терапевтично ефективна кількість сполук з формулою (I)

може становити від приблизно 0,01 до приблизно 500 мг на кг маси тіла пацієнта на добу і може вводиться за один чи кілька прийомів. Краще, щоб рівень дози становив від приблизно 0,1 до 250 мг/кг на добу, а ще краще - від приблизно 0,5 до приблизно 100 мг/кг на добу. Прийнятний рівень дози може становити від приблизно 0,01 до приблизно 250 мг/кг на добу, від приблизно 0,05 до приблизно 100 мг/кг на добу або від приблизно 0,1 до приблизно 50 мг/кг на добу. В цих межах, доза може становити від приблизно 0,05 до приблизно 0,5; від приблизно 0,5 до приблизно 5 або від приблизно 5 до приблизно 50 мг/кг на добу. Для орального введення такі композиції готують переважно у вигляді таблеток, які містять від приблизно 1,0 до приблизно 1000 міліграмів активного інгредієнту, а найчастіше приблизно 1,0; 5,0; 10; 15; 20; 25; 50; 75; 100; 150; 200; 250; 300; 400; 500; 600; 750; 800; 900 і 1000 міліграмів активного інгредієнту. Реальна кількість сполуки за цим винаходом, тобто активного інгредієнту, буде залежати від численних факторів, таких як тяжкість хвороби, яка лікується, віку і відносного здоров'я пацієнта, активності сполуки, яка використовується, шляху і форми введення та інших.

Загалом, сполуки за цим винаходом будуть вводиться як фармацевтичні композиції одним з наступних шляхів: оральне, системне (наприклад, трансдермальне, інтраназальне чи у формі супозиторію) або парентеральне (наприклад, внутрішньом'язове, внутрішньовенне чи підшкірне) введення. Кращим шляхом введення є оральний з дотриманням зручної схеми щоденного прийому, яку можна регулювати в залежності від ступеня недуги. Композиції можуть приймати форму таблеток, пігулок, капсул, напівтвердої речовини, порошків, препаратів з уповільненим вивільненням, розчинів, суспензій, еліксирів, аерозолів чи будь-яку іншу прийнятну форму.

Вибір конкретної форми лікарського препарату залежить від різних факторів, таких як спосіб введення (наприклад, для орального введення віддають перевагу препаратам у формі таблеток, пігулок чи капсул) і біодоступність лікарської речовини. В останній час спеціально для лікарських речовин з низькою біодоступністю були розроблені фармацевтичні препарати на тому принципі, що біодоступність можна збільшити, збільшивши площу поверхні, тобто зменшивши розмір часточок. Наприклад, в патенті США № 4,107,288 описано фармацевтичний препарат, що має часточки розміром від 10 до 1000 нм, в яких активний матеріал знаходиться на перехресно зв'язаній матриці макромолекул. В патенті США № 5,145,684 описано отримання фармацевтичного препарату, в якому лікарська речовина подрібнювалась до наночасток (середній розмір часток 400 нм) в присутності модифікатора поверхні, а потім диспергувалась в рідкому середовищі, щоб дати фармацевтичний препарат з надзвичайно високою біодоступністю.

Композиції за цим винаходом звичайно містять сполуку формули (I) в комбінації з щонайменше одним фармацевтично прийнятним наповнювачем. Прийнятні наповнювачі мають бути

нетоксичними, сприяти введенню і не впливати негативно на терапевтичну корисність сполуки формули (I). Такі наповнювачі можуть бути твердими, рідкими, напівтвердими або, у випадку аерозольної композиції, газоподібними, що добре відомо спеціалістам в цій галузі.

Тверді фармацевтичні наповнювачі включають крохмаль, целюлозу, тальк, глюкозу, лактозу, сахарозу, желатин, солод, рис, муку, крейду, силікагель, магнію стеарат, натрію стеарат, гліцерину моностеарат, натрію хлорид, сухе збиране молоко і т.п. Рідкі і напівтверді наповнювачі можуть вибиратись з гліцерину, пропилен гліколю, води, етилового спирту і різних олій, включаючи олії з нафти, олії тваринного, рослинного чи синтетичного походження, наприклад арахісова олія, соєва олія, мінеральна олія, кунжутна олія і т.п. Кращими рідкими носіями, особливо для ін'єкційних розчинів, є вода, сольовий розчин, водний розчин декстрази і гліколі.

Стиснуті гази можуть використовуватись для диспергування сполуки за цим винаходом у вигляді аерозолі. Інертними газами, прийнятними для цього, є азот, двоокис вуглецю і т.п.

Інші прийнятні фармацевтичні наповнювачі і препарати, в яких вони використовуються, описані в книзі Remington's Pharmaceutical Sciences, edited by E. W. Martin (Mack Publishing Company, 18th ed., 1990).

Концентрація сполуки в препараті може варіювати в тих межах, які відомі спеціалістам в цій галузі. Типово, препарат буде містити від приблизно 0,01 до 99,99 вагових % сполуки формули (I), а решту складуть один чи більше прийнятних фармацевтичних наповнювачів. Краще, щоб активна сполука була присутньою на рівні від приблизно 1 до приблизно 80 ваг. %.

Сполуки за цим винаходом можуть використовуватись в комбінації з одним чи більше іншими лікарськими препаратами в лікуванні хвороб чи станів, для яких сполуки за цим винаходом чи інші препарати можуть мати корисність, коли комбінування цих препаратів є більш безпечним чи більш ефективним, ніж кожний з препаратів окремо. Такий інший препарат (препарати) може вводиться тим шляхом і в тій кількості, як він звичайно вводиться, одночасно чи послідовно зі сполукою за цим винаходом. Коли сполука за цим винаходом використовується одночасно з одним чи більше іншими препаратами, краще щоб вони були в одній дозовій формі, яка містить такі інші препарати і сполуку за цим винаходом. Однак комплексна терапія може здійснюватись також за схемою, коли сполука за цим винаходом і один чи більше інший препарат вводяться в різний час. Зрозуміло, також, що, коли вони використовуються в комбінації з одним чи більше іншими активними інгредієнтами, сполуки за цим винаходом і інші активні інгредієнти можуть використовуватись в менших дозах, ніж коли кожний використовується окремо.

Відповідно, фармацевтичні композиції за цим винаходом включають також такі, які містять один чи більше інших активних інгредієнтів, крім сполуки за цим винаходом.

Вищеописані комбінації включають комбінації сполуки за цим винаходом не тільки з одною іншою активною сполукою, а й також з двома чи більше іншими активними сполуками. Більше того, сполуки за цим винаходом можуть використовуватись в комбінації з іншими препаратами, які застосовуються для профілактики, лікування, контролю, пом'якшення чи зниження ризику тих хвороб і станів, для яких придатні сполуки за цим винаходом. Такі інші препарати можуть вводиться тим шляхом і в тій кількості, як звичайно для них, одночасно чи послідовно зі сполукою за цим винаходом. Коли сполука за цим винаходом використовується з одним чи більше іншими препаратами, краще, щоб це була фармацевтична композиція, яка містить такі інші препарати і сполуку за цим винаходом. Відповідно, фармацевтичні композиції за цим винаходом включають також такі, які містять один чи більше інших активних інгредієнтів, крім сполуки за цим винаходом. Вагове співвідношення між сполукою за цим винаходом і другим активним інгредієнтом може варіювати і буде залежати від ефективної дози кожного інгредієнту. Загалом, використовується ефективна доза кожного з них.

В одному варіанті здійснення, сполука за цим винаходом може вводиться в комбінації з препаратами, які застосовуються при хворобі Альцгеймера, інгібіторами бета-секретази, інгібіторами гамма-секретази, інгібіторами HMG-CoA редуктази, нестероїдними протизапальними препаратами, включаючи ібупрофен, вітаміном E і антиамілоїдними антитілами. В іншому варіанті здійснення, сполука за цим винаходом може вводиться в комбінації з седативними препаратами, снодійними, анксіолітиками, антипсихотичними препаратами, циклопирролонами, імідазопіридінами, піразолопіримідинами, м'якими транквілізаторами, агоністами і антагоністами мелатоніну, мелатонергічними препаратами, бензодіазепінами, барбітуратами, антагоністами 5HT-2, антагоністами PDE10 і т.п., такими як: адіназолам, аллобарбітал, алонімід, алпразолам, амисулпрід, амітриптилін, амобарбітал, амоксапін, аріпіпразол, бентазепам, бензоктамін, бротізолам, бупропіон, бупрїон, бутабарбітал, буталбітал, капурід, карбоклорал, хлорал бетаїн, хлорал гідрат, кломіпрамін, клоназепам, клоперідон, клоразепат, хлордіазепоксид, клоретат, хлорпромазин, кло-запін, ципразепам, дезіпрамін, декскамол, діазепам, дихлоралфеназон, дівалпрокс, дифенгідрамін, доксіпін, естазолам, етхлорвінол, етомідат, фенобам, флунітразепам, флупентісол, флуфеназин, флуразепам, флувоксамін, флуоксетин, фосазепам, глутетімід, галазепам, галоперідол, гідроксизин, іміпрамін, літій, лоразепам, лорметазепам, мапротілін, меклоквалон, мелатонін, мефобарбітал, мепробамат, метаква-лон, мідафлур, мідазолам, нефазодон, нізобамат, нітразолам, нортріптилін, оланзапін, оксазепам, паральдегід, пароксетин, пентобарбітал, перлапін, перфеназин, фенелзін, фенобарбітал, празепам, прометазин, пропофол, протріптилін, квазепам, кветіапін, реклазепам, рісперідон, ро-летамід, секобарбітал, сертралін, супроклон, те-

мазопам, тіорідазин, тіотіксен, траказолат, каніципромаїн, тразодон, тріазолам, трепіпам, трицетамід, тріклофос, тріфлуоперазин, тріметозин, тріміпрамін, улдазепам, венфлафаксин, залеплон, зіпрасидон, золазепам, золпідем, а також їх солі та їх комбінації.

В іншому варіанті здійснення, сполука за цим винаходом може вводитись в комбінації з препаратом леводопа (з селективним інгібітором екстрацеребральної декарбоксилази, таким як карбідопа чи бенсеразид, або без нього), антихолінергічними препаратами, такими як біперіден (необов'язково, як його гідрохлоридна сіль чи лактат) і тригексифенідил (бензгексол) гідрохлорид, інгібітори COMT (катехол-О-метилтрансферази), такі як ентакапон, інгібітори MOA-B (моноамін оксидази типу В), антиоксиданти, антагоністи рецептору аденозину A2a, холінергічні агоністи, антагоністи рецептору NMDA, антагоністи рецептору серотоніну і агоністи рецептору допаміну, такі як алентемол, бромокріптин, фенол-допам, лізурид, наксаголід, перголід і праміпексол. Зрозуміло, що агоніст допаміну може бути у вигляді фармацевтично прийнятної солі, наприклад такої, як алентемол гідробромід, бромокріптин мезилат, фенолдопам мезилат, наксаголід гідрохлорид і перголід мезилат. Лізурид і праміпексол звичайно не використовуються у вигляді солей.

В іншому варіанті здійснення, сполука за цим винаходом може вводитись в комбінації зі сполукою з фенотіазинового, тіоксантенового, дифенілазепінового, бутирофенонового, дифенілбутилпідеридинового і індолонового класів нейролептичних препаратів. Підходжі приклади фенотіазинів включають хлорпромазин, мезорідазин, тіорідазин, ацетофеназин, флуфеназин, перфеназин і тріфлуоперазин. Підходжі приклади тіоксантенів включають хлорпротіксен і тіотіксен. Прикладом дифенілазепіну є клозапін. Прикладом бутирофенону є галоперідол. Прикладом дифенілбутилпідеридину є пімозид. Прикладом індолону є моліндолон. Інші нейролептичні препарати включають локсапін, сулпірид і рісперідон. Зрозуміло, що нейролептичні препарати, коли вони використовуються в комбінації зі сполукою за цим винаходом, можуть бути у вигляді фармацевтично прийнятної солі, наприклад хлорпромазин гідрохлорид, мезорідазин безилат, тіорідазин гідрохлорид, ацетофеназин малеат, флуфеназин гідрохлорид, флуфеназин енатат, флуфеназин деканоат, тріфлуоперазин гідрохлорид, тіотіксен гідрохлорид, галоперідол деканоат, локсапін сукцинат і моліндон гідрохлорид. Перфеназин, хлорпротіксен, клозапін, галоперідол, пімозид і рісперідон звичайно використовуються не у вигляді солі. Отже, сполука за цим винаходом може вводитись в комбінації з ацетофеназином, алентемолом, аріпіпразолом, амисулприом, бензгексолом, бромокріптіном, біперіденом, хлорпромазином, хлорпротіксом, клозапіном, діазепамом, фенолдопамом, флуфеназином, галоперідолом, леводопа, леводопа з бенсеразидом, леводопа з карбідопа, лізуридом, локсапіном, мезорідазином, моліндоном, наксаголі-

дом, оланзапіном, перголідом, перфеназином, пімозидом, праміпексолом, кветіапіном, рісперідом, сулпіридом, тетрабеназином, тригексифенідилом, тіорідазином, тіотіксом, тріфлуоперазином чи зіпрасидом.

В іншому варіанті здійснення, сполука за цим винаходом може вводитись в комбінації з антидепресантом чи анксіолітиком, включаючи інгібітори повторного засвоєння норепінефрину (включаючи третинні і вторинні аміотрициклічні препарати), селективні інгібітори повторного засвоєння серотоніну (SSRIs), інгібітори моноамін оксидази (MAOIs), оборотно діючі інгібітори моноамін оксидази (RIMAs), інгібітори повторного засвоєння серотоніну і норадреналіну (SNRIs), антагоністи кортикотропін-вивільнюючого фактору (CRF), антагоністи адреноцеторів, антагоністи рецептору нейролейкіну-1, атипові антидепресанти, бензодіазепіни, агоністи чи антагоністи 5-HTA, особливо часткові агоністи 5-HTA, і антагоністи кортикотропін-вивільнюючого фактору (CRF). Специфічні препарати включають: амітріптілін, кломіпрамін, доксапін, іміпрамін і тріміпрамін; амоксапін, дезіпрамін, мапротілін, нортриптілін і протриптілін, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин і сертралін; ізокарбоксамід, фенелзин, транілципромін і селегілін; моклобемід, венлафаксин, дулоксетин; апретітант; бупропіон, літій, нефазодон, тразодон і вілоксазин; алпразолам, хлордіазепоксид, клоназопам, хлоразепат, діазопам, галазепам, лоразепам, оксазопам і празепам; буспірон, флзінноксан, гепірон і іпсапірон, а також їх фармацевтично прийнятні солі.

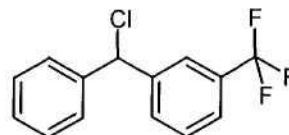
#### Приклади

Наступні препарати зі сполук з формулою (i) і проміжні продукти (посилання) наведені для того, щоб спеціалісти в цій галузі більш чітко зрозуміли і застосували на практиці даний винахід. Вони не є такими, що обмежують об'єм цього винаходу, а тільки ілюструють і репрезентують його.

#### Приклади синтезу

##### Посилання А

Синтез 1-(хлор(феніл)метил)-3-(трифторметил)бензолу:

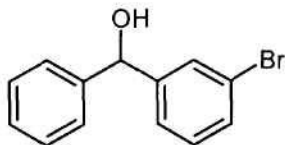


До розчину 3-(трифторметил)бензгідролію (5 мл; 20 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) було додано по краплі тіонілу хлориду (3 мл, 41 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш струшували при 50°C впродовж 18 годин, концентрували під вакуумом, піддавали азеотропній обробці толуолом і сушили під вакуумом, щоб отримати титуюльну сполуку (4,9 г; вихід 89%) у вигляді олії, яку було використано на наступному етапі без подальшого очищення. MS (ESI, поз. іон)  $m/z$ : 235,0 (M-HCl).

За вищеприписаною методологією було отримано 1-(хлор(феніл)метил)-4-(трифторметил)бензол.

## Посилання В

Синтез (3-бромфеніл)(феніл)метанолу:



До розчину 3-бромбензофенону (1,00 г; 4 ммоль) в MeOH (15 мл) було додано натрію борогідриду (0,3 мл; 8 ммоль), частинами, при кімнатній температурі. Отриману суспензію струшували при кімнатній температурі впродовж 1-24 годин. Реакційну суміш повільно розвели водою і екстрагували за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічний шар промили послідовно водою, розсолон, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували, щоб отримати титульну сполуку у вигляді олії (0,8 г; 79%), яку було використано в наступній реакції без подальшого очищення. MS (ESI, поз. іон)  $m/z$ : 247,1 (M-OH).

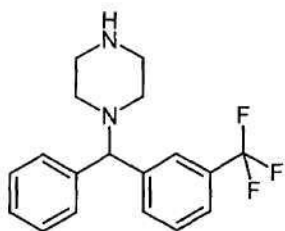
За вищеописаною методологією було отримано (2-бромфеніл)(феніл)метанол, (4-бромфеніл)(феніл)метанол і феніл(3-(трифторметил)феніл)метанол.

## Альтернативний синтез

До розчину 3-бромбензальдегіду (15,6 г; 84 ммоль) в тетрагідрофурані (60 мл) було додано 3,0M розчину фенілмагнію броміду в діетиловому ефірі (18 мл; 101 ммоль), по краплі, при температурі  $-78^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш струшували при  $-78^\circ\text{C}$  або при кімнатній температурі впродовж 4 годин. Потім реакційну суміш розвели насиченим розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і екстрагували за допомогою  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічні шари об'єднали, промили насиченим розчином NaCl, після чого висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Неочищений продукт було очищено за допомогою ISC (хроматографії з пригніченням іонів).

## Посилання С

Синтез 1-(феніл(3-(трифторметил)феніл)метил)піперазину:



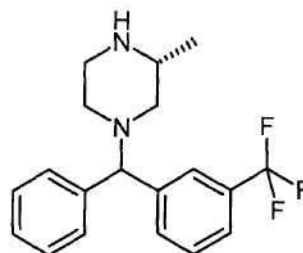
До розчину феніл(3-(трифторметил)феніл)метанолу (10,0 г; 39,6 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл) додали тіоніл хлориду (5,78 мл; 79,3 ммоль), по краплі, при кімнатній температурі. Після цього реакційну суміш підігрівали при  $40^\circ\text{C}$  впродовж 18 годин. Розчинник випарили у вакуумі, а залишок сушили під вакуумною помпою впродовж 1 години. Залишок розчинили в  $\text{CH}_3\text{CN}$ , додали до розчину піперазину (13,7 г; 159 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  і нагрівали при  $100^\circ\text{C}$  впродовж 12 годин. Розчинник видалили у вакуумі, а залишок розчинили в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 мл) і промили 1N NaOH (150 мл). Органічний шар сушили з використанням  $\text{K}_2\text{CO}_3$  чи  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували. Неочищений продукт 1-

(феніл(3-(трифторметил)феніл)-метил)піперазин (10,8 г; вихід 85,0%) у вигляді олії було використано без подальшої очистки або можна було очистити за допомогою експрес-хроматографії з використанням 0-15% 2N  $\text{NH}_3$  метанольного розчину в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . MS (ESI, поз. іон)  $m/z$ : 321,1 (M+1).

Використовуючи методику, подібну до синтезу 1-(феніл(3-(трифторметил)феніл)-метил)піперазину, було отримано 1-((2-бромфеніл)(феніл)метил)піперазин і 1-((3-бромфеніл)(феніл)-метил)піперазин.

## Посилання D

Синтез (3R)-3-метил-1-(феніл(3-(трифторметил)феніл)метил)піперазину:

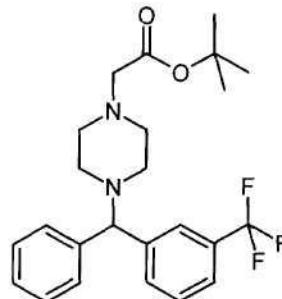


До розчину (R)-(-)-2-метилпіперазину (2,2 г; 22 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (20 мл) додали 1-(хлор(феніл)метил)-3-(трифторметил)бензол (2,0 г; 7,4 ммоль), нагрівали при  $100^\circ\text{C}$  впродовж 12 годин і концентрували під вакуумом. Залишок розчинили в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 мл) і промили 1N NaOH (150 мл). Органічний шар сушили з використанням  $\text{K}_2\text{CO}_3$  чи  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очистили за допомогою ISCO (оптимізованої хроматографії з пригніченням іонів), використовуючи 0-20% розчин 2N  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , щоб отримати титульну сполуку (2,00 г; вихід 81%) у вигляді олії. MS (ESI, поз. іон)  $m/z$ : 335,1 (M+1).

Використовуючи методику, подібну до синтезу (3R)-3-метил-і-(феніл(3-(трифторметил)феніл)метил)піперазину, було отримано (3R)-1-((3-бромфеніл)(феніл)метил)-3-метил-піперазин і 1-(феніл(4-(трифторметил)феніл)метил)піперазин.

## Посилання E

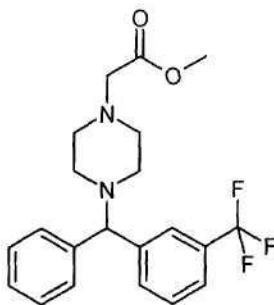
Синтез tert-бутил 2-(4-(феніл(3-(трифторметил)феніл)метил)піперазин-1-іл)ацетату:



До розчину 1-(феніл(3-(трифторметил)феніл)метил)піперазину (10,0 г; 31 ммоль) в ацетонітрілі (60 мл) додали tert-бутил бромацетат (6,1 мл; 31 ммоль), по краплі зі

шприца. Реакційну суміш струшували при кімнатній температурі впродовж 5 хвилин, після чого додали триетиламін (11 мл; 78 ммоль). Через 18 годин додали воду, а потім  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Шари розділили, водний шар екстрагували з використанням  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Об'єднані органічні шари промили розсоллом, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Неочищений продукт очистили за допомогою ISCO (оптимізованої хроматографії з пригніченням іонів), використовуючи 0-80% EtOAc в гексанах, щоб отримати титульну сполуку (9,1 г; вихід 67%) у вигляді коричневої олії, яка отверділа при вистоянні. MS (ESI, поз. іон)  $m/z$ : 435,2 ( $M+1$ ).

Альтернативний синтез



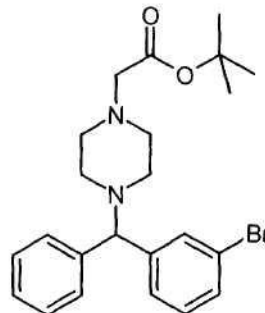
До розчину 1-(феніл(3-(трифторметил)феніл)метил)піперазину (1,70 г; 5,3 ммоль) в ацетонітрілі (20 мл) додали метил 2-бромацетат (0,49 мл; 5,3 ммоль), по краплі, при кімнатній температурі. Реакційну суміш струшували впродовж 30 хвилин, після чого додали триетиламін (2,2 мл; 16 ммоль). Після струшування впродовж 18 годин при кімнатній температурі, реакційну суміш розвели водою і екстрагували з використанням  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічні шари об'єднали і промили насиченим розчином  $\text{NaCl}$ , після чого висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Неочищений продукт очистили за допомогою ISCO (оптимізованої хроматографії з пригніченням іонів) з використанням 0-40% етилацетату чи 0-2% етилацетату в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , щоб отримати титульну сполуку (1,0 г; вихід 48%). MS (ESI, поз. іон)  $m/z$ : 393,2 ( $M+1$ ).

Використовуючи методику, подібну до синтезу tert-бутил 2-(4-(феніл(3-(трифторметил)феніл)метил)піперазин-1-іл)ацетату, були отримані наступні сполуки:

tert-бутил 2-(4-((3,5-дихлорфеніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)ацетат;  
 tert-бутил 2-(4-((4-хлорфеніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)ацетат;  
 tert-бутил 2-(4-((2-бромфеніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)ацетат;  
 tert-бутил 2-((R)-2-метил-4-(феніл(3-(трифторметил)феніл)метил)піперазин-1-іл)ацетат;  
 tert-бутил 2-((R)-4-((3-бромфеніл)(феніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)ацетат;  
 tert-бутил 2-(4-(феніл(4-(трифторметил)феніл)метил)піперазин-1-іл)ацетат; і

tert-бутил 2-(4-бензгідрілпіперазин-1-іл)ацетат.

Посилання F  
 Синтез tert-бутил 2-(4-((3-бромфеніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)ацетат:



Метод 1

До розчину (3-бромфеніл)(феніл)метанолу (0,64 г, 2 ммоль) в дихлоретані (5 мл) додали тіоніл хлорид (0,4 мл, 5 ммоль), і реакційну суміш струшували впродовж 18 годин, концентрували і додали до tert-бутил піперазин-1-іл-ацетату дигідрохлориду (0,7 г; 2 ммоль) і DIEA (2 мл; 12 ммоль) в ацетонітрілі (10 мл). Після струшування впродовж 18 годин при  $100^\circ\text{C}$ , реакційну суміш розвели водою і екстрагували з використанням  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічні шари об'єднали і промили насиченим розчином  $\text{NaCl}$ , після чого висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Неочищений продукт очистили за допомогою ISCO (оптимізованої хроматографії з пригніченням іонів) з використанням 0-50% EtOAc в гексанах, щоб отримати титульний продукт (0,3 г; вихід 28%). MS (ESI, поз. іон)  $m/z$ : 447,2 ( $M+2$ ).

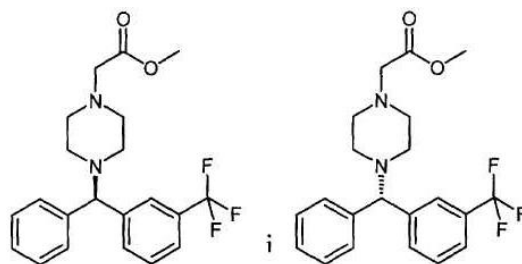
Діючи так, як описано вище, було отримано tert-бутил 2-(4-((4-бромфеніл)феніл)метил)піперазин-1-іл)ацетат.

Метод 2

Використовуючи методику, описану для tert-бутил 2-(4-(феніл(3-(трифторметил)феніл)метил)піперазин-1-іл)ацетату, було синтезовано титульну сполуку з 1-((3-бромфеніл)(феніл)метил)піперазином (6,8 г, 21 ммоль) і tert-бутил бромацетату (3,3 мл; 21 ммоль).

Посилання G

Синтез (R) і (S)-метил 2-(4-(феніл(3-(трифторметил)феніл)метил)піперазин-1-іл)ацетату:



До розчину 1-(феніл(3-(трифторметил)феніл)метил)піперазину (2,0 г; 6 ммоль) в ацетонітрілі (20 мл) додали метил бромацетат (0,59 мл; 6 ммоль), по краплі, при кімнатній температурі. Реакційну суміш струшували

впродовж 30 хвилин, після чого додали триетиламін (3,6 мл; 26 ммоль). Після струшування впродовж 18 годин при кімнатній температурі, реакційну суміш розвели водою і екстрагували з використанням  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органічні шари об'єднали і промили насиченим розчином  $\text{NaCl}$ , після чого висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Неочищений продукт очистили за допомогою ISCO (оптимізованої хроматографії з пригніченням іонів) з використанням 0-40% етилацетату чи 0-2% етилацетату в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , щоб отримати суміш енантіомерів (2,0 г; 80%). Ці енантіомери були розділені за допомогою хіральної хроматографії, як описано далі, і були отримані два піки з ~100% з похибками в допустимих межах.

Устаткування і умови для аналітичної SFC (закритичної флюїдної хроматографії):

Для аналітичної SFC використовувалась установка Berger SFC з модулем управління потоком FCM 1200, модулем управління здвоєними насосами і модулем теплової колонки TCM 2100, клапаном вибору колонки і клапаном подачі розчинника. Система SFC мала матричний фотодіодний детектор Agilent 1100 з проточною кюветою високого тиску. В якості автоматичного пробозабірника пристроєм використовувався HTC PAL (Leap Technologies). До аналітичної системи SFC було під'єднано мас-спектрометр Waters ZQ, встановлений на робочій поверхні столу, з єдиним квадруполом і джерелом хімічної іонізації під атмосферним тиском. Для аналізів використовувалось програмне забезпечення Berger MassWare v 4.01 і MassLynx v 4.0 SP1. В якості аналітичної колонки з насадкою використовувалась колонка Chiralcel OJ-H (Chiral Technologies, 4,6 мм × 150 мм, 5 мкм). Мобільна фаза складалась з 95% двооксиду вуглецю і 5% метилового спирту. Загальна швидкість потоку становила 4,0 мл/хв., температура печі була 40°C.

Підготовка зразків для препаративної SFC  
600 мг суміші (R) і (S)-метил 2-(4-(феніл(3-(трифторметил)феніл)-метил)піперазин-1-іл)-ацетату, отриманого вище, було розчинено в 5 мл метилового спирту і 5 мл диметоксиетиленгліколю (DME), після чого додали 40 мл метилового спирту і профільтрували через 0,45-мкм фільтруючий шприц з ПТФЕ перед інжекцією.

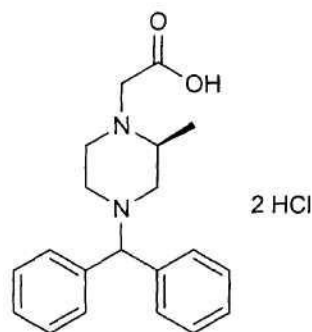
Устаткування і умови для препаративної SFC:

Системою для проведення препаративної SFC була система Berger MultiGram II. Її компонентами були модуль управління сепаратором Separator Control Module (SCM)-2500, модуль управління електронікою Electronics Control Module (ECM)-2500, модуль подачі розчинника двооксиду вуглецю, охолоджувач зонду безпосереднього охолодження, УФ детектор з перемінною довжиною хвилі і модульний цифровий насос (інжектор) Savvo XL 3000. Це устаткування було поставлене фірмою Mettler-Toledo Autochem (Н'юарк, штат Делавер). Програмне забезпечення для стадії очищення - Berger SFC ProTo v1.5.305.15. В якості препаративної колонки з насадкою були використані дві колонки Chiralcel OJH (Chiral Technologies, 21 мм × 250 мм, 5 мкм)

лінійно з'єднані між собою. Мобільна фаза складалась з рідкого двооксиду вуглецю (A) і метилового спирту (B). Спосіб хроматографії був ізократичним, зі співвідношенням A:B, рівним 92:8. Загальна швидкість потоку становила 60 мл/хв. Температура печі і колонки становила біля 40°C. Під час ізократичного прогону зразок інжектували кожні 224 секунди. Перший пік 0,8 г є (S)-ізомером, а другий пік 0,9 г - (R)-ізомером. MS (ESI, поз. іон) m/z: 393,1 (M+1).

Приклад 1

Синтез (S)-2-(4-бензгідрил-2-метилпіперазин-1-іл)оцтової кислоти, дигідрохлориду:



Етап 1

Суміш хлордифенілметану (404 мг; 1,993 ммоль) і (S)-(+)-2-метил-піперазину (599 мг; 5980 мкмоль) в 2,5 мл MeCN нагрівали при 140°C під мікрохвильовим опроміненням впродовж 30 хвилин. Розчинник випарили, а твердий залишок було піддано колонковій хроматографії ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc до EtOAc/2M  $\text{NH}_3$  в MeOH = 100:20), щоб отримати суміш двох регіоізомерів (S)-1-бензгідрил-3-метилпіперазину і (S)-1-бензгідрил-2-метилпіперазину у вигляді білої твердої маси. Суміш цих двох продуктів було безпосередньо використано на наступному етапі.

Етап 2

До розчину суміші (S)-1-бензгідрил-3-метилпіперазину і (S)-1-бензгідрил-2-метилпіперазину (490 мг; 1,839 ммоль) в 25 мл MeCN додали tert-бутил бромацетат (356 мкл; 2,207 ммоль), потім - повільно - триетиламін (384 мкл; 2759 мкмоль). Реакційну суміш струшували при кімнатній температурі впродовж ночі. Розчин випарили до сухості, а залишок піддали експрес-хроматографії ( $\text{SiO}_2$ , DCM до DCM/EtOAc = 100:3 до 100:5 до 100:10), щоб отримати (S)-tert-бутил 2-(4-бензгідрил-3-метилпіперазин-1-іл)ацетат у вигляді безбарвної олії і (S)-tert-бутил 2-(4-бензгідрил-2-метилпіперазин-1-іл)ацетат у вигляді безбарвної олії.

Етап 3

Розчин (S)-tert-бутил 2-(4-бензгідрил-2-метилпіперазин-1-іл)ацетату (340 мг; 894 мкмоль) в 3 мл 1,4-діоксану і 1 мл концентрованого розчину HCl (37%) струшували при кімнатній температурі впродовж ночі. Розчинник випарили до сухості, а залишок забрали ефіром, щоб отримати (S)-2-(4-бензгідрил-2-метилпіперазин-1-іл)оцтової кислоти дигідрохлорид у вигляді білої твердої маси. MS (ESI, поз. іон) m/z: 325 (M+1).

Наступні сполуки були отримані у такий самий спосіб, як описаний в Прикладі 1 вище.

(S)-2-(4-бензгідріл-3-метилпіперазин-1-іл)оцтової кислоти дигідрохлорид; MS (ESI, поз. іон) m/z: 325 (M+1);

(R)-2-(4-бензгідріл-3-метилпіперазин-1-іл)оцтової кислоти дигідрохлорид; MS (ESI, поз. іон) m/z: 325 (M+1);

(R)-2-(4-бензгідріл-2-метилпіперазин-1-іл)оцтової кислоти дигідрохлорид; MS (ESI, поз. іон) m/z: 325 (M+1);

(S)-2-((R)-4-(bis(4-хлорфеніл)метил)-3-метилпіперазин-1-іл)пропіонова кислота;

(R)-2-((R)-4-(bis(4-хлорфеніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)пропіонова кислота;

(S)-2-((R)-4-(bis(4-хлорфеніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)пропіонова кислота;

2-((2R,6S)-4-(bis(4-хлорфеніл)метил)-2,6-диметилпіперазин-1-іл)оцтова кислота;

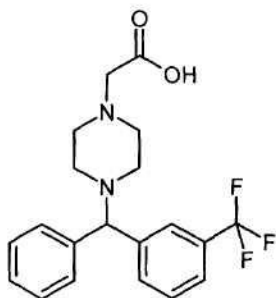
2-(4-(bis(4-хлорфеніл)метил)-2,2-диметилпіперазин-1-іл)оцтова кислота; і

суміш 2-((2R,5S)-4-бензгідріл-2,5-диметилпіперазин-1-іл)оцтової кислоти дигідрохлориду і

2-((2S,5R)-4-бензгідріл-2,5-диметилпіперазин-1-іл)оцтової кислоти дигідрохлориду; MS (ESI, поз. іон) m/z: 339 (M+1).

#### Приклад 2

Синтез 2-(4-(феніл(3-(трифторметил)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтової кислоти:



#### Метод А

Розчин tert-бутил 2-(4-(феніл(3-(трифторметил)феніл)метил)піперазин-1-іл)ацетату (9,3 г, 21 ммоль) в TFA (25 мл, 337 ммоль) струшували при 60°C впродовж 6 годин. Реакційну суміш концентрували, а неочищений продукт очистили за допомогою колонки SCX (з сильним катіонним обміном), вимиваючи MeOH, потім 2N розчином NH<sub>3</sub> в MeOH, щоб отримати титульну сполуку як рацемат (4,8 г, 59%). MS (ESI, поз. іон) m/z: 379,1 (M+1).

#### Метод В

Розчин метил 2-(4-(феніл(3-(трифторметил)феніл)метил)піперазин-1-іл)ацетату (0,86 г; 2 ммоль) і 5N гідрооксид натрію (0,1 мл; 4 ммоль) в MeOH (20 мл) нагрівали при 70°C впродовж 1 години. Після видалення розчинника під зниженим тиском, залишок розвели водою, підкисленою до pH 4 додаванням 1N HCl, а потім екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічний шар промили розсолон, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Неочищений продукт очистили за допомогою ISCO (оптимізованої хроматографії з

пригніченням іонів), вимиваючи 0-15% MeOH в дихлорметані, щоб отримати титульну сполуку (0,7 г; вихід 84%). MS (ESI, поз. іон) m/z: 379,1 (M+1).

Використовуючи синтез, подібний до синтезу 2-(4-(феніл(3-(трифторметил)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтової кислоти в Методі А, були отримані наступні сполуки:

2-(4-((3-бромфеніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтова кислота; MS (ESI, поз. іон) m/z: 389,1 (M+);

2-(4-((4-бромфеніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтова кислота; MS (ESI, поз. іон) m/z: 389,1 (M+);

2-(4-((3,5-дихлорфеніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтова кислота; MS (ESI, поз. іон) m/z: 379,0 (M+1); і

2-(4-бензгідрілпіперазин-1-іл)оцтова кислота; MS (ESI, поз. іон) m/z: 311,1 (M+1) були отримані.

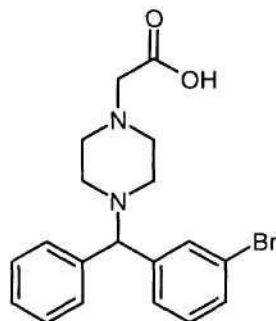
Використовуючи синтез, подібний до синтезу 2-(4-(феніл(3-(трифторметил)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтової кислоти в Методі В, були отримані

(R)-2-(4-(феніл(3-(трифторметил)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтова кислота; MS (ESI, поз. іон) m/z: 379,1 (M+1) і

(S)-2-(4-(феніл(3-(трифторметил)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтова кислота; MS (ESI, поз. іон) m/z: 379,1 (M+1).

#### Приклад 3

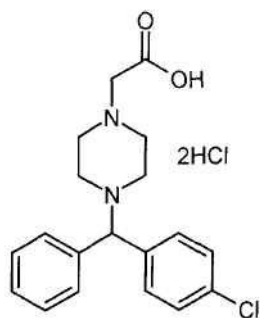
Синтез 2-(4-((3-бромфеніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтової кислоти:



До розчину tert-бутил 2-(4-((3-бромфеніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)ацетату (2,0 г; 4 ммоль) в діоксані (10 мл) додали 4N розчин HCl в 1,4-діоксані (30 мл; 823 ммоль), а потім концентровану HCl (2,0 мл; 55 ммоль). Реакційну суміш струшували при 50°C впродовж 6 годин, після чого концентрували під вакуумом. Неочищений продукт було очищено за допомогою колонки SCX (з сильним катіонним обміном), вимиваючи метиловим спиртом, потім 2N розчином NH<sub>3</sub> в MeOH, щоб отримати титульну сполуку як рацемат (1,62 г; 93%). MS (ESI, поз. іон) m/z: 389,1 (M+).

#### Приклад 4

Синтез 2-(4-((4-хлорфеніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтової кислоти дигідрохлориду:



До розчину *tert*-бутил 2-(4-((4-хлорфеніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)ацетату (1,0 г; 2 ммоль) в діоксані (10 мл) додали 4N розчин HCl в 1,4-діоксані (20 мл; 549 ммоль), а потім концентровану HCl (1,0 мл; 27 ммоль). Реакційну суміш струшували при 50°C впродовж 6 годин, після чого концентрували під вакуумом. Неочищений продукт розтерли з EtOAc чи диетиловим ефіром, профільтрували і висушили, щоб отримати титульну сполуку (0,8 г, вихід 77%). MS (ESI, поз. іон) *m/z*: 345,1 (M+1-2HCl).

Використовуючи спосіб синтез, подібний до синтезу 2-(4-((4-хлорфеніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтової кислоти дигідрохлориду, були отримані наступні сполуки:

2-((R)-4-((3-бромфеніл)(феніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтової кислоти дигідрохлорид; MS (ESI, поз. іон) *m/z*: 403,1 (M+)-2HCl;

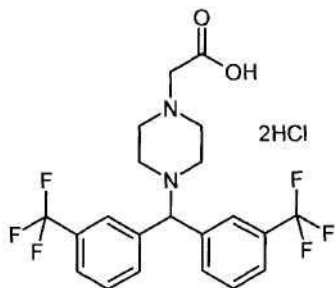
2-((R)-2-метил-4-(феніл(3-(трифторметил)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтової кислоти дигідрохлорид; MS (ESI, поз. іон) *m/z*: 393,1 (M+1)-2HCl;

2-(4-((2-бромфеніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтової кислоти дигідрохлорид; MS (ESI, поз. іон) *m/z*: 390,1 (M+1)-2HCl; і

2-(4-(феніл(4-(трифторметил)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтової кислоти дигідрохлорид; MS (ESI, поз. іон) *m/z*: 379,1 (M+1)-2HCl.

#### Приклад 5

Синтез 2-(4-(bis(3-(трифторметил)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтової кислоти дигідрохлориду:



#### Етап 1

До розчину 3,3'-bis(трифторметил)бензофенону (11,4 г; 36 ммоль) в MeOH (50 мл) додали натрію борогідрид (1,9 мл; 53 ммоль), частинами, при кімнатній температурі. Суспензію струшували при кімнатній температурі впродовж 24 годин. Реакційну суміш повільно розвели водою і екстрагували з викори-

станням CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічний шар промили послідовно водою, розсолем, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували, щоб отримати bis(3-(трифторметил)феніл)метанол (10,8 г; вихід 94%). Неочищену олію було використано в наступній реакції без подальшого очищення.

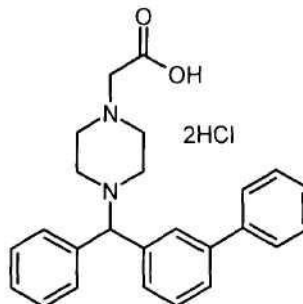
#### Етап 2

До розчину bis(3-(трифторметил)феніл)метанолу (1,1 г; 3,4 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) додали по краплі тіоніл хлорид (0,50 мл; 6,9 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш струшували при 50°C впродовж 4 годин, концентрували під вакуумом, піддали азеотропній обробці толуолом і висушили під вакуумом, щоб отримати неочищений хлорbis(3-(трифторметил)феніл)метан.

Цей неочищений хлорbis(3-(трифторметил)феніл)метан додали до розчину піперазину (0,81 мл; 10 ммоль) в ацетонітрілі (10 мл), нагрівали при 100°C впродовж 18 годин і концентрували під вакуумом. Залишок розчинили в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 мл) і промили 1N NaOH (150 мл). Органічний шар висушили за допомогою K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, профільтрували і концентрували, щоб отримати 1-(bis(3-(трифторметил)феніл)метил)піперазин. Неочищений 1-(bis(3-(трифторметил)феніл)метил)піперазин розчинили в ацетонітрілі (10 мл) і *tert*-бутил бромацетаті (0,55 мл, 3,4 ммоль) і додали триетиламін (0,96 мл, 6,9 ммоль). Розчин струшували впродовж 4 годин, розвели водою і екстрагували за допомогою CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічний шар промили насиченим розчином NaCl, потім сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували. Отриманий неочищений продукт очистили за допомогою ISCO, використовуючи 0-50% EtOAc в гексанах, щоб отримати *tert*-бутил 2-(4-(bis(3-(трифторметил)феніл)метил)піперазин-1-іл)ацетат (0,86 г; вихід 50%). MS (ESI, поз. іон) *m/z*: 503,1 (M+1), який потім було конвертовано в титульну сполуку так, як було описано в Прикладі 4 вище.

#### Приклад 6

Синтез 2-(4-((3-біфеніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтової кислоти, дигідрохлориду:



Суміш *tert*-бутил 2-(4-((3-бромфеніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)ацетату (0,31 г; 0,70 ммоль), фенілборної кислоти (0,085 г; 0,70 ммоль), натрію карбонату моногідрату (0,077 мл; 1,4 ммоль) і tetrakis(трифенілфосфін)паладію (0) (0,80 г; 0,70 ммоль) в діоксані (4 мл) і воді (2 мл) нагрівали при 120°C під мікрохвильовим опроміненням впродовж 20 хвилин. Реакційну суміш розвели водою і екстрагували за допомогою CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічний шар промили насиченим розчином NaCl,

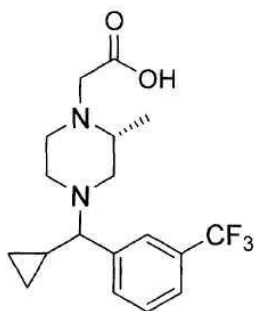
потім сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували. Отриманий неочищений продукт очистили за допомогою  $\text{ISCO}$ , використовуючи 0-50%  $\text{EtOAc}$  в гексанах, щоб отримати *tert*-бутил 2-(4-((3-бромфеніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)ацетат (0,28 г; вихід 91%). MS (ESI, поз. іон)  $m/z$ : 443,2 ( $M+1$ ), який потім було конвертовано в титульну сполуку так, як було описано в Прикладі 4 вище.

Діючи, як описано в Прикладі 6 вище, але замінивши *tert*-бутил 2-(4-((3-бромфеніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)ацетат на *tert*-бутил 2-((R)-2-метил-4-((R)-(3-бромфеніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)ацетат і фенілборну кислоту на тієн-2-ілборну кислоту, отримали 2-*tert*-бутил ((R)-2-метил-4-((R)-феніл(3-(тіофен-2-іл)феніл)метил) піперазин-1-іл)ацетат, який було конвертовано в 2-((R)-2-метил-4-((R)-феніл(3-(тіофен-2-іл)феніл)метил) піперазин-1-іл)оцтову кислоту, як описано в Прикладі 4 вище.

Діючи, як описано в Прикладі 6 вище, але замінивши *tert*-бутил 2-(4-((3-бромфеніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)ацетат на 2-((R)-2-метил-4-((R)-(4-бромфеніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)ацетат і обробивши його фенілборною кислотою, 2-метилфенілборною кислотою, 3-метилфенілборною кислотою і 4-метилфенілборною кислотою, отримали *tert*-бутил ((R)-2-метил-4-((R)-(4-біфеніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)ацетат, *tert*-бутил ((R)-2-метил-4-((R)-(4-(2-метилфеніл)феніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)ацетат, *tert*-бутил ((R)-2-метил-4-((R)-(4-(3-метилфеніл)феніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)ацетат і *tert*-бутил ((R)-2-метил-4-((R)-(4-(4-метилфеніл)феніл)(феніл)метил)піперазин-1-іл)ацетат, відповідно, які було конвертовано в [(R)-4-((R)-біфеніл-4-іл-феніл-метил)-2-метилпіперазин-1-іл]-оцтову кислоту; {(R)-2-метил-4-[(R)-(2'-метил-біфеніл-4-іл)-феніл-метил]-піперазин-1-іл]-оцтову кислоту; {(R)-2-метил-4-[(R)-(3'-метил-біфеніл-4-іл)-феніл-метил]-піперазин-1-іл]-оцтову кислоту; та {(R)-2-метил-4-[(R)-(4'-метил-біфеніл-4-іл)-феніл-метил]-піперазин-1-іл]-оцтову кислоту, відповідно, як описано в Прикладі 4 вище.

#### Приклад 7

Синтез 2-((R)-4-(циклопропил(3-(трифторметил)феніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл) оцтової кислоти:



#### Етап 1

До 3-(трифторметил)бензальдегіду (3,48 г; 20 ммоль) (після азеотропної обробки бензолом) при 0°C додали циклопропилмагнію бромід (0,5 М в тетрагідрофурані, 24 ммоль) по краплі. Отриманий розчин струшували при 0°C впродовж 1 години. Реакційну суміш погасили водним розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , екстрагували ефіром, промили водою, висушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , профільтрували і випарили до сухості. Після колонкової хроматографії ( $\text{SiO}_2$ , гексан до  $\text{DCM}$ /гексан = 1:1 до чистого  $\text{DCM}$ ) отримали (3-бромфеніл) (циклопропил)метанол у вигляді жовтої олії.

#### Етап 2

До очищеного циклопропил(3-(трифторметил)феніл)метанолу (3,00 г; 13,9 ммоль) при кімнатній температурі повільно додали тіоніл хлорид (1,52 мл; 20,8 ммоль). Отриманий розчин струшували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Надлишковий реактив видалили шляхом азеотропної обробки толуолом. Неочищений 1-(хлор(циклопропил)метил)-3-(трифторметил)бензол піддали подальшій сушці під високим вакуумом і використали в такому вигляді на наступному етапі.

#### Етап 3

Суміш 1-(хлор(циклопропил)метил)-3-(трифторметил)бензолу (2,5 г; 11 ммоль) і (R)-2-метилпіперазину (3,2 г; 32 ммоль) в 30 мл  $\text{MeCN}$  нагрівали при 90°C впродовж ночі. Розчинник випарили, а твердий залишок піддали колонковій хроматографії ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc}$  до  $\text{EtOAc}/2\text{M NH}_3$  в  $\text{MeOH}$  = 100:20), щоб отримати неочищений (2R)-1-(циклопропил(3-(трифторметил)феніл)метил)-2-метилпіперазин (3,15 г), який було безпосередньо використано на наступному етапі.

#### Етап 4

До розчину неочищеного (2R)-1-(циклопропил(3-(трифторметил)феніл)метил)-2-метилпіперазину (3,15 г; 105,6 ммоль) в 25 мл  $\text{MeCN}$  додали *tert*-бутил бромацетат (2,046 мл; 12,67 ммоль), після чого повільно додали триетиламін (2,203 мл; 15,837 ммоль). Реакційну суміш струшували при кімнатній температурі впродовж ночі. Розчин випарили до сухості, а залишок піддали експрес-хроматографії ( $\text{SiO}_2$ , гексан до гексан/ $\text{EtOAc}$  = 100:5 до 100:10 до 100:30), щоб отримати *tert*-бутил 2-((R)-4-(циклопропил(3-(трифторметил)феніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)ацетат у вигляді безбарвної олії.

#### Етап 5

До *tert*-бутил 2-((R)-4-(циклопропил(3-(трифторметил)феніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)ацетату (350 мг; 0,849 ммоль) в 150-мл колбі додали 3 мл 37%  $\text{HCl}$ . Отриманий розчин струшували при 50°C впродовж 3 годин. Після ВЕРХ-МС спостерігали повну конверсію, розчинник випарили до сухості під високим вакуумом, щоб отримати 2-((R)-4-(циклопропил(3-(трифторметил)феніл)метил)-2-метилпіперазин-1-іл)оцтової кислоти дигідрохлорид (290 мг; вихід 79,6%) у вигляді білої твердої маси. MS (ESI, поз. іон)  $m/z$ : 357 ( $M+1$ ).

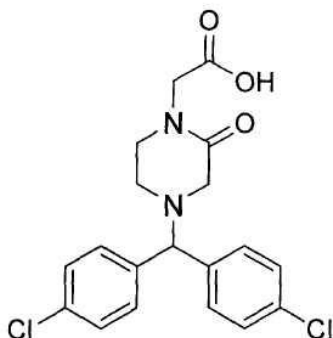
Діючи, як описано в Прикладі 7 вище, але замінивши циклопропилмагнію бромід на тіофен-2-

ілмагнію бромід, отримали 2-((R)-2-метил-4-(тіофен-2-іл(3-(трифторметил)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтову кислоту. MS (ESI, поз. іон) m/z: 399 (M+1).

Потім 2-((R)-2-метил-4-(тіофен-2-іл(3-(трифторметил)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтову кислоту розділили на діастереомери 2-((R)-2-метил-4-((R)-тіофен-2-іл(3-(трифторметил)феніл)-метил)піперазин-1-іл)оцтову кислоту та 2-((R)-2-метил-4-((S)-тіофен-2-іл(3-(трифторметил)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтову кислоту.

Приклад 8

Синтез 2-(4-(bis(4-хлорфеніл)метил)-2-оксопіперазин-1-іл)оцтової кислоти:



Етап 1

До розчину хлорbis(4-хлорфеніл)метану (407 мг; 1,5 ммоль) в MeCN додали піперазин-2-он (601 мг; 6,0 ммоль), а потім триетиламін (626 мкл; 4,5 ммоль). Отриману суміш переганяли впродовж ночі. Після охолодження до кімнатної температури, розчинник випарили до сухості, а залишок піддали колонковій хроматографії (SiO<sub>2</sub>, DCM до DCM/MeOH = 100:5), щоб отримати 4-(bis(4-хлорфеніл)метил)піперазин-2-он (420 мг) у вигляді білої твердої маси.

Етап 2

До розчину 4-(bis(4-хлорфеніл)метил)піперазин-2-ону (180 мг; 537 мкмоль) в 10 мл сухого тетрагідрофурану додали метил 2-бромацетат (60 мкл; 644 мкмоль), а потім натрію гідриду у вигляді 60% дисперсії в мінеральній олії (16 мкл; 644 мкмоль). Після струшування при кімнатній температурі впродовж ночі, розчинник випарили до сухості, а залишок прямо піддали колонковій хроматографії (SiO<sub>2</sub>, гексан до гексан/EtOAc = 100:5 до 100:10 до 100:20 до 100:30), щоб отримати метил 2-(4-(bis(4-хлорфеніл)метил)-2-оксопіперазин-1-іл)ацетат (160 мг) у вигляді білої твердої маси.

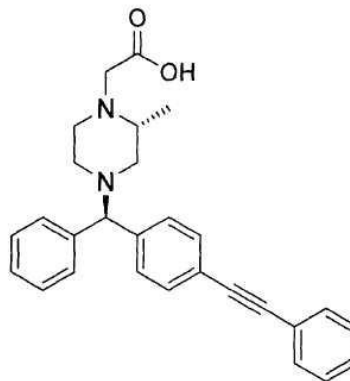
Етап 3

До розчину метил 2-(4-(bis(4-хлорфеніл)метил)-2-оксопіперазин-1-іл)ацетату (160 мг; 393 мкмоль) в THF/MeOH/H<sub>2</sub>O = 5:5:1 (5,5 мл) додали літію гідрооксиду моногідрату (49,5 мг; 1,179 ммоль). Отриманий розчин струшували впродовж ночі. Розчинник випарили, розвели водою, відрегулювали до pH = 5 за допомогою 10% HCl, екстрагували DCM, висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, профільтрували і випарили до сухості під високим вакуумом. Залишок завантажили в коло-

нку для експрес-хроматографії (SiO<sub>2</sub>, DCM до DCM/MeOH = 100:5 до 100:10 до 100:15 до 100:20), щоб отримати 2-(4-(bis(4-хлорфеніл)метил)-2-оксопіперазин-1-іл)оцтову кислоту (136 мг) у вигляді білої твердої маси.

Приклад 9

Синтез 2-((R)-2-метил-4-((R)-феніл(4-(2-фенілетиніл)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтової кислоти:



Етап 1

Суміш tert-бутил 2-((R)-4-((S)-4-бромфеніл)(феніл)метил)-2-метил-піперазин-1-іл)ацетату (459 мг; 0,1 ммоль), отриманого за загальною методикою, наведеною в Посиланні G, 1-фенілетину (0,137 мл; 1,249 ммоль), тетрабутиламонію фториду тригідрату (946 мг; 2,997 ммоль) і дихлорbis(трифенілфосфін)паладію(ii) (21,0 мг; 0,030 ммоль) нагрівали при 80°C в атмосфері N<sub>2</sub> впродовж 1 години. Залишок піддали експрес-хроматографії (SiO<sub>2</sub>, гексан до гексан/EtOAc = 100:10 до 100:15 до 100:20), щоб отримати tert-бутил 2-((R)-2-метил-4-((S)-феніл(4-(2-фенілетиніл)феніл)метил)-піперазин-1-іл)ацетат (460 мг) у вигляді жовтої олії.

Етап 2

До розчину tert-бутил 2-((R)-2-метил-4-((S)-феніл(4-(2-фенілетиніл)феніл)метил)піперазин-1-іл)ацетату (320 мг; 0,666 ммоль) в THF/MeOH/H<sub>2</sub>O = 5:5:1 (5,5 мл) додали літію гідрооксиду моногідрату (279 мг; 6,658 ммоль). Отриманий розчин струшували впродовж ночі. Розчинник випарили до сухості під високим вакуумом, залишок розвели водою, відрегулювали до pH = 5, екстрагували DCM (дихлорметаном), висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, профільтрували і випарили до сухості. Залишок завантажили в колонку для експрес-хроматографії (SiO<sub>2</sub>, DCM до DCM/MeOH = 100:5 до 100:10 до 100:15 до 100:20), щоб отримати 2-((R)-2-метил-4-((S)-феніл(4-(2-фенілетиніл)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтову кислоту (240 мг) у вигляді білої твердої маси.

Діючи, як описано вище, синтезували наступні сполуки:

2-((R)-2-метил-4-((R)-феніл(3-(2-піридин-3-ілетиніл)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтова кислота; і

2-((R)-2-метил-4-((R)-феніл(3-(2-піридин-4-ілетиніл)феніл)метил)піперазин-1-іл)оцтова кислота.

Біологічні приклади

Приклад 1

Проба на засвоєння транспортеру 1 гліцину (GlyT1)

In vitro:

Ця проба на клітинному рівні оцінює здатність досліджуваних сполук пригнічувати засвоєння гліцину транспортером гліцину типу 1. В цій пробі були використані клітини хоріокарциноми плаценти людини (JAR), які ендогенно експресують людський транспортер гліцину типу 1 (GlyT1). Клітини JAR культивувались в 96-лункових сцинтилюючих мікропланшетах Cytostar T (Amersham Biosciences) в середовищі RPMI 1640, яке містить 10% фетальної телячої сироватки в присутності пеніциліну (100 мкг/мл) і стрептоміцину (100 мкг/мл). Клітини розміщувались зі щільністю  $4 \times 10^4$  клітин/лунку і вирощувались при 37°C у зволоженій атмосфері, яка містила 5% CO<sub>2</sub> впродовж 24 годин.

Після цього, з планшет Cytostar видалили культуральне середовище, а клітини JAR інкубували з 30 мкл буфера Uptake (120 mM NaCl, 2 mM KCl, 1 mM CaCl<sub>2</sub>, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 10 mM Hepes, 5 mM

аланіну, pH 7,5) з досліджуваною сполукою і без неї впродовж 5 хвилин. Потім до кожної лунки додали 30 мкл [<sup>14</sup>C] гліцину (101 мСі/ммоль, отриманого від Perkin Elmer), розведеного в буфері Uptake, щоб мати кінцеву концентрацію 5 мкМ. Після інкубації при кімнатній температурі впродовж бажаного часу, зазвичай 1-2 години, запечатані 96-лункові планшети Cytostar піддавались аналізу на приладі TopCount (Packard). Неспецифічне засвоєння [<sup>14</sup>C] гліцину визначалось в присутності 10 мкл холодного ALX-5407 (Sigma).

Криві IC<sub>50</sub> були побудовані на необроблених даних, отриманих на приладі TopCount, і були підігнані під логістичне рівняння для чотирьох параметрів з використанням власного інструменту аналізу даних, Activity Base (база активності). Конкретні сполуки за цим винаходом мали величину IC<sub>50</sub> меншу, ніж, приблизно, 10 мкмоль.

В таблиці наведені приблизні величини IC<sub>50</sub> представницької кількості сполук з формулою (I):

Таблиця

Сполука №	IC <sub>50</sub> (нМ)	Сполука №	IC <sub>50</sub> (нМ)	Сполука №	IC <sub>50</sub> (нМ)
1	79,1	30	0,934	49	7,2
18	37,6	34	17,8	55A	1,5
20	1,51	38	0,98	75	4,32
21	217	39	2,7	77	41,1
24	3,94	48	2,14	78	4,8
79	1190	82	2200	88	134

Проба in vivo:

Самці щурів Sprague-Dawley (250-300 грамів) отримували інгібітор GlyT1 - сполуку 3 в Таблиці 1 - в 2% гідроксипропилметилцелюлозі і 1% Твін-80 у воді в дозах від 1 до 100 мг/кг через оральний зонд. Через 2 години після гострого введення сполуки, брали зразки СМР і послідовно аналізували на вміст гліцину за допомогою BEPX у поєднанні з флуоресцентним детектором (ESA Inc., Chelmsford MA). Базальні рівні гліцину в СМР щурів становили 0,5 нг/мкл СМР і нижче.

Приклади рецептури

Далі наведені показові рецептури фармацевтичних препаратів, які містять сполуку формули (I).

Рецептура таблеток

Наступні інгредієнти ретельно змішуються і пресуються у вигляді таблеток з однією роздільною борозенкою:

Інгредієнт	Кількість на таблетку мг
сполука за цим винаходом	400
кукурудзяний крохмаль	50
натрієва сіль кроскармелози	25
лактоза	120
мАгнію стеарат	5

Рецептура капсул

Наступні інгредієнти ретельно змішуються, і ними заповнюють оболонку капсули з твердого желатину:

Інгредієнт	Кількість на
------------	--------------

капсулу мг

сполука за цим винаходом	200
лактоза, висушена розпиленням	148
мАгнію стеарат	2

Рецептура для ін'єкцій

Сполука за цим винаходом (наприклад, сполука 1) в 2% НРМС, 1% Твін-80 в деіонізованій воді, pH 2,2 за допомогою MSA, q.s. до щонайменше 20 мг/мл.

Вище винахід було докладно описано з використанням ілюстрацій і прикладів з метою ясності і кращого розуміння. Для спеціаліста в цій галузі має бути очевидним, що в межах формули винаходу, що прикладається, можуть практикуватись зміни і модифікації. Тому має бути зрозумілим, що вищенаведений опис був задуманий як ілюстративний, а не як обмежувальний. Отже, об'єм даного винаходу слід визначати не виходячи з вищенаведеного опису, а на основі формули винаходу, що прикладається, разом зі всіма можливими еквівалентами, які об'ґрунтовано впливають з формули винаходу.

Всі патенти, патентні заявки і публікації, наведені в цій заявці, тим самим вважаються повністю включеними за посиланням для всіх цілей і в тій самій мірі, в якій кожний індивідуальний патент, патентна заявка чи публікація були таким чином індивідуально визначені.

