



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **87853** (13) **C2**

(51) МПК (2009)

C07D 211/18 (2006.01)**C07D 211/22** (2006.01)**C07D 211/52** (2006.01)**A61K 31/495****A61P 25/00****C07D 295/06** (2006.01)**C07D 295/14** (2006.01)МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ**ОПИС**
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) ДИЗАМІЩЕНІ ФЕНІЛПІПЕРИДИНИ/ПІПЕРАЗИНИ ЯК МОДУЛЯТОРИ НЕЙРОТРАНСМІСІЇ ДОПАМІНУ**

1

2

(21) a200700155

(22) 08.06.2005

(24) 25.08.2009

(86) PCT/EP2005/006147, 08.06.2005

(31) 0401464-3

(32) 08.06.2004

(33) SE

(31) 0403142-3

(32) 20.12.2004

(33) SE

(31) 60/577,953

(32) 08.06.2004

(33) US

(31) 60/637,530

(32) 20.12.2004

(33) US

(46) 25.08.2009, Бюл.№ 16, 2009 р.

(72) СОНЕССОН КЛАС, SE, СВАНСОН ЛАРС, SE,
БОТЕРС НІКОЛАС, SE(73) ЕНЕСАБ, ФІЛІАЛ АФ Н'ЮРОСЕРЧ СВДЕН
АБ, SE(56) PHILIPPE M. MANOURY ET AL.: "Synthesis and
Analgesic Activities of Some (4-Substituted Phenyl-1-
Piperazinyl)alkyl 2-Aminobenzoates and 2-
Aminonicotines" J. MED. CHEM., vol. 22, no. 5,
1979, pages 554-559, XP002347769MORITA S ET AL: "Practical Application of the
Palladium-catalyzed Amination in Phenylpiperazine
Synthesis: An Efficient Synthesis of a Metabolite of
the Antipsychotic Agent Aripiprazole"
TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE
PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 54, no. 19, 1
May 1998 (1998-05-01), pages 4811-4818,
XP004117484 ISSN: 0040-4020

US 4 504 660 A 12.03.1985

GB 850 662 A 05.10.1960

EP 0 094 159 A 16.11.1983

YASUO OSHIRO ET AL: "Novel Antipsychotic Agents
with Dopamine Autoreceptor Agonist Properties:
Synthesis and Pharmacology of 7-[4-(4-Phenyl-1-piperaziny l)butoxy]-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone
Derivatives" JOURNAL OF MEDICINAL
CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY.
WASHINGTON, US, vol. 41, no. 5, 26 February 1998
(1998-02-26), pages 658-667, XP002275129 ISSN:
0022-2623

WO 02/05819 A 24.01.2002

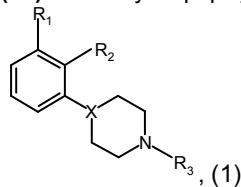
WO 02/059108 A 01.08.2002

WO 2004/099150 A 18.11.2004

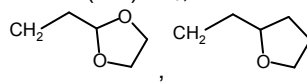
WO 2005/019215 A 03.03.2005

ZWO 01/46146 A 28.06.2001

(57) 1. Сполука формули 1:



де: X-N або CH;

R₁ вибрано з групи: OSO₂CF₃, OSO₂CH₃,
NH₂SO₂CH₃, NH₂SO₂CF₃, SO₂R₄, SO₂NH₂,
SO₂NHCH₃, SO₂N(CH₃)₂, COR₄, CN, OCF₃, SCF₃,
OCHF₂, SCHF₂, CF₃, F, Cl, Br, I, NO₂, SF₅, SCN,
OCN, OCOCF₃, SCOCF₃, OCOCH₃, SCOCH₃,
CH(OH)CF₃, CH(OH)CH₃, CH₂NO₂, CH₂CN,
CH₂SO₂CF₃, CH₂SO₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂COCH₃,
CH₂COCF₃;R₂ вибрано з групи: CN, CF₃, OH, NH₂, OR₄, F, Cl,
Br, I, CH₃;R₃ вибрано з групи: C₁-C₄алкіл, аліл, CH₂CH₂OCH₃,
CH₂CH₂CH₂F, CH₂CH₂CHF₂, CH₂CH₂F, CH₂CHF₂,
CH₂CF₃, 3,3,3-трифлуорпропіл, 4,4,4-
трифлуорбутил, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂CH₂OH,
CH₂CH(OH)CH₃, CH₂CH₂COCH₃,R₄ вибрано з групи: C₁-C₃алкіл, CF₃, CHF₂, CH₂F,
CN;(13) **C2**(11) **87853**(19) **UA**

за умови, що, коли R_1 - CN , OCF_3 , $OCHF_2$, SCF_3 , $SCHF_2$, CF_3 , F або Cl ; X не представляє CH , R_2 не представляє F , Cl , Br , CH_3 , та R_3 не представляє C_1 - C_3 алкіл або аліл;

за умови, що, коли R_1 - CF_3 або CN , X не представляє CH , R_2 не представляє F , Cl , Br , CH_3 , та R_3 не представляє C_1 - C_2 алкіл;

за умови, що коли $X = N$, то:

R_1 не є Cl , коли $R_2 = Me$, а $R_3 = CH_2CH_2OH$;

R_1 не є Cl , коли $R_2 = Cl$, а $R_3 = CH_3$;

R_1 не є F , коли $R_2 = CN$, а $R_3 = CH_3$;

R_1 не є Cl , коли $R_2 = Cl$, а $R_3 = CH_2CH_2CH_2OH$;

R_1 не є Cl , коли $R_2 = Cl$, а $R_3 = CH_2CH_2OH$;

та, за умови, що, коли $R_1 = SO_2R_4$, SO_2NH_2 , SO_2NHCH_3 або $SO_2N(CH_3)_2$; R_2 не представляє OH ;

та її фармацевтично прийнятні солі.

2. Сполука за п.1, де R_1 вибрано з групи: OSO_2CF_3 , OSO_2CH_3 , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , $COCH_3$, $COCF_3$, $CH(OH)CF_3$, CN та CF_3

3. Сполука за будь-яким з пп.1, 2, де $X = CH$.

4. Сполука за п.3, де R_2 вибрано з групи: F , Cl та OH .

5. Сполука за будь-яким з пп.3-4, де R_1 вибрано з групи: OSO_2CH_3 , SO_2CH_3 та SO_2CF_3 .

6. Сполука за будь-яким з пп.3-5, де R_3 вибрано з групи: n -пропіл та етил.

7. Сполука за будь-яким з пп.3-6, де $R_2 = F$, а R_3 вибрано з групи: n -пропіл та етил.

8. Сполука за будь-яким з пп.3-7, де $R_1 = SO_2CH_3$, $R_2 = F$, а R_3 вибрано з групи: n -пропіл та етил.

9. Сполука за п.3, вибрана з групи:

4-[3-флуор-2-(трифлуорметил)феніл]-1-пропілпіперидин;

1-етил-4-[3-флуор-2-(трифлуорметил)феніл]піперидин;

4-[3-флуор-2-(трифлуорметил)феніл]-1-(2-метоксіетил)піперидин;

1-аліл-4-[3-флуор-2-(трифлуорметил)феніл]піперидин;

2-флуор-6-(1-пропілпіперидин-4-іл)фенол;

2-(1-етилпіперидин-4-іл)-6-флуорфенол;

2-флуор-6-[1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іл]фенол;

2-(1-алілпіперидин-4-іл)-6-флуорфенол;

2-флуор-6-(1-пропілпіперидин-4-іл)анілін;

2-(1-етилпіперидин-4-іл)-6-флуоранілін;

2-флуор-6-[1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іл]анілін;

2-(1-алілпіперидин-4-іл)-6-флуоранілін;

2-флуор-6-(1-пропілпіперидин-4-іл)бензонітрил;

2-(1-етилпіперидин-4-іл)-6-флуорбензонітрил;

2-(1-алілпіперидин-4-іл)-6-флуорбензонітрил;

4-[2-метил-3-(трифлуорметил)феніл]-1-пропілпіперидин;

1-аліл-4-[2-метил-3-

(трифлуорметил)феніл]піперидин;

4-[2-флуор-3-(трифлуорметил)феніл]-1-пропілпіперидин;

1-аліл-4-[2-флуор-3-

(трифлуорметил)феніл]піперидин;

2-(1-пропілпіперидин-4-іл)-6-

(трифлуорметил)фенол;

2-(1-етилпіперидин-4-іл)-6-

(трифлуорметил)фенол;

2-[1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іл]-6-

(трифлуорметил)фенол;

2-(1-алілпіперидин-4-іл)-6-(трифлуорметил)фенол;

2-(1-пропілпіперидин-4-іл)-6-

(трифлуорметил)анілін;

2-(1-етилпіперидин-4-іл)-6-(трифлуорметил)анілін;

2-[1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іл]-6-

(трифлуорметил)анілін;

2-(1-алілпіперидин-4-іл)-6-(трифлуорметил)анілін;

2-(1-пропілпіперидин-4-іл)-6-

(трифлуорметил)бензонітрил;

2-(1-етилпіперидин-4-іл)-6-

(трифлуорметил)бензонітрил;

2-(1-алілпіперидин-4-іл)-6-

(трифлуорметил)бензонітрил;

4-[2-хлор-3-(трифлуорметил)феніл]-1-

пропілпіперидин;

1-аліл-4-[2-хлор-3-

(трифлуорметил)феніл]піперидин;

1-[2-метил-3-(1-пропілпіперидин-4-іл)феніл]етанон;

1-[3-(1-етилпіперидин-4-іл)-2-метилфеніл]етанон;

1-[3-[1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іл]-2-

метилфеніл]етанон;

1-[3-(1-алілпіперидин-4-іл)-2-метилфеніл]етанон;

1-[2-флуор-3-(1-пропілпіперидин-4-

іл)феніл]етанон;

1-[3-(1-етилпіперидин-4-іл)-2-флуорфеніл]етанон;

1-[2-флуор-3-[1-(2-метоксіетил)піперидин-4-

іл]феніл]етанон;

1-[3-(1-алілпіперидин-4-іл)-2-флуорфеніл]етанон;

2-ацетил-6-(1-пропілпіперидин-4-іл)бензонітрил;

2-ацетил-6-(1-етилпіперидин-4-іл)бензонітрил;

2-ацетил-6-[1-(2-метоксіетил)піперидин-4-

іл]бензонітрил;

2-ацетил-6-(1-алілпіперидин-4-іл)бензонітрил;

1-[2-хлор-3-(1-пропілпіперидин-4-іл)феніл]етанон;

1-[2-хлор-3-(1-етилпіперидин-4-іл)феніл]етанон;

1-[2-хлор-3-[1-(2-метоксіетил)піперидин-4-

іл]феніл]етанон;

1-[3-(1-алілпіперидин-4-іл)-2-хлорфеніл]етанон;

2-метил-3-(1-пропілпіперидин-4-

іл)фенілметансульфонат;

3-(1-етилпіперидин-4-іл)-2-

метилфенілметансульфонат;

3-[1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іл]-2-

метилфенілметансульфонат;

3-(1-алілпіперидин-4-іл)-2-

метилфенілметансульфонат;

2-флуор-3-(1-пропілпіперидин-4-

іл)фенілметансульфонат;

3-(1-етилпіперидин-4-іл)-2-

флуорфенілметансульфонат;

2-флуор-3-[1-(2-метоксіетил)піперидин-4-

іл]фенілметансульфонат;

3-(1-алілпіперидин-4-іл)-2-

флуорфенілметансульфонат;

2-ціано-3-(1-пропілпіперидин-4-

іл)фенілметансульфонат;

2-ціано-3-(1-етилпіперидин-4-

іл)фенілметансульфонат

2-ціано-3-[1-(2-метоксіетил)піперидин-4-

іл]фенілметансульфонат;

3-(1-алілпіперидин-4-іл)-2-

ціанофенілметансульфонат;

2-хлор-3-(1-пропілпіперидин-4-

іл)фенілметансульфонат;

4-[2-хлор-3-(метилсульфоніл)феніл]-1-етилпіперидин;
 1-етил-4-{2-флуор-3-[(трифлуорметил)сульфоніл]феніл}піперидин;
 4-{2-хлор-3-[(трифлуорметил)сульфоніл]феніл}-1-етилпіперидин;
 3-(1-етилпіперидин-4-іл)-2-флуорфенілтрифлуорметансульфонат;
 2-хлор-3-(1-етилпіперидин-4-іл)фенілтрифлуорметансульфонат;
 1-[3-(1-етилпіперидин-4-іл)-2-флуорфеніл]-2,2,2-трифлуоретанол;
 1-[2-хлор-3-(1-етилпіперидин-4-іл)феніл]-2,2,2-трифлуоретанол;
 1-[3-(1-етилпіперидин-4-іл)-2-флуорфеніл]-2,2,2-трифлуоретанол;
 1-[2-хлор-3-(1-етилпіперидин-4-іл)феніл]-2,2,2-трифлуоретанол;
 3-(1-етилпіперидин-4-іл)-2-гідроксибензонітрил;
 2-(1-пропілпіперидин-4-іл)-6-(трифлуорметил)фенол;
 1-[2-флуор-3-(1-пропілпіперидин-4-іл)феніл]етанол;
 1-[2-хлор-3-(1-пропілпіперидин-4-іл)феніл]етанол;
 2-флуор-3-(1-пропілпіперидин-4-іл)фенілметансульфонат;
 2-хлор-3-(1-пропілпіперидин-4-іл)фенілметансульфонат;
 4-[2-флуор-3-(метилсульфоніл)феніл]-1-пропілпіперидин;
 4-[2-хлор-3-(метилсульфоніл)феніл]-1-пропілпіперидин;
 4-{2-флуор-3-[(трифлуорметил)сульфоніл]феніл}-1-пропілпіперидин;
 4-{2-хлор-3-[(трифлуорметил)сульфоніл]феніл}-1-пропілпіперидин;
 2-флуор-3-(1-пропілпіперидин-4-іл)фенілтрифлуорметансульфонат;
 2-хлор-3-(1-пропілпіперидин-4-іл)фенілтрифлуорметансульфонат;
 2,2,2-трифлуор-1-[2-флуор-3-(1-пропілпіперидин-4-іл)феніл]етанол;
 1-[2-хлор-3-(1-пропілпіперидин-4-іл)феніл]-2,2,2-трифлуоретанол;
 2,2,2-трифлуор-1-[2-флуор-3-(1-пропілпіперидин-4-іл)феніл]етанол;
 1-[2-хлор-3-(1-пропілпіперидин-4-іл)феніл]-2,2,2-трифлуоретанол;
 2-гідрокси-3-(1-пропілпіперидин-4-іл)бензонітрил.
 11. Сполука за будь-яким з пп.1, 2, де X - N.
 12. Сполука за п.11, де R₁ вибрано з групи: CF₃, SO₂CH₃ та SO₂CF₃.
 13. Сполука за будь-яким з пп.11-12, де R₂ вибрано з групи: F, Cl та OH.
 14. Сполука за будь-яким з пп.11-13, де R₃ вибрано з групи: н-пропіл та етил.
 15. Сполука за будь-яким з пп.11-14, де R₂ - F, а R₃ вибрано з групи: н-пропіл та етил.
 16. Сполука за будь-яким з пп.11-15, де R₁ - CF₃, R₂ - F, а R₃ є н-пропіл.
 17. Сполука за п.11, вибрана з групи:
 1-(3-флуор-2-метилфеніл)-4-пропілпіперазин;
 1-етил-4-(3-флуор-2-метилфеніл)піперазин;
 1-(3-флуор-2-метилфеніл)-4-(2-метоксіетил)піперазин;

1-аліл-4-(3-флуор-2-метилфеніл)піперазин;
 1-(2,3-дифлуорфеніл)-4-пропілпіперазин;
 1-(2,3-дифлуорфеніл)-4-етилпіперазин;
 1-(2,3-дифлуорфеніл)-4-(2-метоксіетил)піперазин;
 1-аліл-4-(2,3-дифлуорфеніл)піперазин;
 1-[3-флуор-2-(трифлуорметил)феніл]-4-пропілпіперазин;
 1-етил-4-[3-флуор-2-(трифлуорметил)феніл]піперазин;
 1-[3-флуор-2-(трифлуорметил)феніл]-4-(2-метоксіетил)піперазин;
 1-аліл-4-[3-флуор-2-(трифлуорметил)феніл]піперазин;
 2-флуор-6-(4-пропілпіперазин-1-іл)фенол;
 2-(4-етилпіперазин-1-іл)-6-флуорфенол;
 2-флуор-6-[4-(2-метоксіетил)піперазин-1-іл]фенол;
 2-(4-алілпіперазин-1-іл)-6-флуорфенол;
 2-флуор-6-(4-пропілпіперазин-1-іл)анілін;
 2-(4-етилпіперазин-1-іл)-6-флуоранілін;
 2-флуор-6-[4-(2-метоксіетил)піперазин-1-іл]анілін;
 2-(4-алілпіперазин-1-іл)-6-флуоранілін;
 2-флуор-6-(4-пропілпіперазин-1-іл)бензонітрил;
 2-(4-етилпіперазин-1-іл)-6-флуорбензонітрил;
 2-флуор-6-[4-(2-метоксіетил)піперазин-1-іл]бензонітрил;
 2-(4-алілпіперазин-1-іл)-6-флуорбензонітрил;
 1-(2-хлор-3-флуорфеніл)-4-пропілпіперазин;
 1-(2-хлор-3-флуорфеніл)-4-етилпіперазин;
 1-(2-хлор-3-флуорфеніл)-4-(2-метоксіетил)піперазин;
 1-аліл-4-(2-хлор-3-флуорфеніл)піперазин;
 1-[2-метил-3-(трифлуорметил)феніл]-4-пропілпіперазин;
 1-етил-4-[2-метил-3-(трифлуорметил)феніл]піперазин;
 1-(2-метоксіетил)-4-[2-метил-3-(трифлуорметил)феніл]піперазин;
 1-аліл-4-[2-метил-3-(трифлуорметил)феніл]піперазин;
 1-[2-флуор-3-(трифлуорметил)феніл]-4-пропілпіперазин;
 1-етил-4-[2-флуор-3-(трифлуорметил)феніл]піперазин;
 1-[2-флуор-3-(трифлуорметил)феніл]-4-(2-метоксіетил)піперазин;
 1-аліл-4-[2-флуор-3-(трифлуорметил)феніл]піперазин;
 2-(4-пропілпіперазин-1-іл)-6-(трифлуорметил)фенол;
 2-(4-етилпіперазин-1-іл)-6-(трифлуорметил)фенол;
 2-[4-(2-метоксіетил)піперазин-1-іл]-6-(трифлуорметил)фенол;
 2-(4-алілпіперазин-1-іл)-6-(трифлуорметил)фенол;
 2-(4-пропілпіперазин-1-іл)-6-(трифлуорметил)анілін;
 2-(4-етилпіперазин-1-іл)-6-(трифлуорметил)анілін;
 2-[4-(2-метоксіетил)піперазин-1-іл]-6-(трифлуорметил)анілін;
 2-(4-алілпіперазин-1-іл)-6-(трифлуорметил)анілін;
 2-(4-пропілпіперазин-1-іл)-6-(трифлуорметил)бензонітрил;
 2-(4-етилпіперазин-1-іл)-6-(трифлуорметил)бензонітрил;
 2-[4-(2-метоксіетил)піперазин-1-іл]-6-(трифлуорметил)бензонітрил;

1-етил-4-[2-метил-3-
(метилсульфоніл)феніл]піперазин;
1-(2-метоксіетил)-4-[2-метил-3-
(метилсульфоніл)феніл]піперазин;
1-аліл-4-[2-метил-3-
(метилсульфоніл)феніл]піперазин;
1-[2-флуор-3-(метилсульфоніл)феніл]-4-
пропілпіперазин;
1-етил-4-[2-флуор-3-
(метилсульфоніл)феніл]піперазин;
1-[2-флуор-3-(метилсульфоніл)феніл]-4-(2-
метоксіетил)піперазин;
1-аліл-4-[2-флуор-3-
(метилсульфоніл)феніл]піперазин;
2-(метилсульфоніл)-6-(4-пропілпіперазин-1-
іл)бензонітрил;
2-(4-етилпіперазин-1-іл)-6-
(метилсульфоніл)бензонітрил;
2-[4-(2-метоксіетил)піперазин-1-іл]-6-
(метилсульфоніл)бензонітрил;
2-(4-алілпіперазин-1-іл)-6-
(метилсульфоніл)бензонітрил;
1-[2-хлор-3-(метилсульфоніл)феніл]-4-
пропілпіперазин;
1-[2-хлор-3-(метилсульфоніл)феніл]-4-
етилпіперазин;
1-[2-хлор-3-(метилсульфоніл)феніл]-4-(2-
метоксіетил)піперазин;
1-аліл-4-[2-хлор-3-
(метилсульфоніл)феніл]піперазин;
1-{2-метил-3-[(трифлуорметил)сульфоніл]феніл}-
4-пропілпіперазин;
1-етил-4-{2-метил-3-
[(трифлуорметил)сульфоніл]феніл}піперазин;
1-(2-метоксіетил)-4-{2-метил-3-
[(трифлуорметил)сульфоніл]феніл}піперазин;
1-аліл-4-{2-метил-3-
[(трифлуорметил)сульфоніл]феніл}піперазин;
1-[2-флуор-3-{(трифлуорметил)сульфоніл]феніл}-
4-пропілпіперазин;
1-етил-4-{2-флуор-3-
[(трифлуорметил)сульфоніл]феніл}піперазин;
1-[2-флуор-3-{(трифлуорметил)сульфоніл]феніл}-
4-(2-метоксіетил)піперазин;
1-аліл-4-{2-флуор-3-
[(трифлуорметил)сульфоніл]феніл}піперазин;
2-(4-пропілпіперазин-1-іл)-6-
[(трифлуорметил)сульфоніл]бензонітрил;
2-(4-етилпіперазин-1-іл)-6-
[(трифлуорметил)сульфоніл]бензонітрил;
2-[4-(2-метоксіетил)піперазин-1-іл]-6-
[(трифлуорметил)сульфоніл]бензонітрил;
2-(4-алілпіперазин-1-іл)-6-
[(трифлуорметил)сульфоніл]бензонітрил;
1-[2-хлор-3-{(трифлуорметил)сульфоніл]феніл}-4-
пропілпіперазин;
1-[2-хлор-3-{(трифлуорметил)сульфоніл]феніл}-4-
етилпіперазин;
1-[2-хлор-3-{(трифлуорметил)сульфоніл]феніл}-4-
(2-метоксіетил)піперазин;
1-аліл-4-{2-хлор-3-
[(трифлуорметил)сульфоніл]феніл}піперазин;
2-метил-3-(4-пропілпіперазин-1-
іл)фенілтрифлуорметансульфонат;

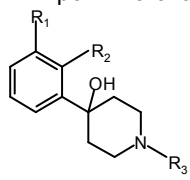
1-[3-(дифлуорметокси)-2-метилфеніл]-4-пропілпіперазин;
1-[3-(дифлуорметокси)-2-метилфеніл]-4-етилпіперазин;
1-[3-(дифлуорметокси)-2-метилфеніл]-4-(2-метоксіетил)піперазин;
1-аліл-4-[3-(дифлуорметокси)-2-метилфеніл]піперазин;
1-[3-(дифлуорметокси)-2-флуорфеніл]-4-пропілпіперазин;
1-[3-(дифлуорметокси)-2-флуорфеніл]-4-етилпіперазин;
1-[3-(дифлуорметокси)-2-флуорфеніл]-4-(2-метоксіетил)піперазин;
1-аліл-4-[3-(дифлуорметокси)-2-флуорфеніл]піперазин;
2-(дифлуорметокси)-6-(4-пропілпіперазин-1-іл)фенол;
2-(дифлуорметокси)-6-(4-етилпіперазин-1-іл)фенол;
2-(дифлуорметокси)-6-[4-(2-метоксіетил)піперазин-1-іл]фенол;
2-(4-алілпіперазин-1-іл)-6-(дифлуорметокси)фенол;
2-(дифлуорметокси)-6-(4-пропілпіперазин-1-іл)анілін;
2-(дифлуорметокси)-6-(4-етилпіперазин-1-іл)анілін;
2-(дифлуорметокси)-6-[4-(2-метоксіетил)піперазин-1-іл]анілін;
2-(4-алілпіперазин-1-іл)-6-(дифлуорметокси)анілін;
2-(дифлуорметокси)-6-(4-пропілпіперазин-1-іл)бензонітрил;
2-(дифлуорметокси)-6-(4-етилпіперазин-1-іл)бензонітрил;
2-(дифлуорметокси)-6-[4-(2-метоксіетил)піперазин-1-іл]бензонітрил;
2-(4-алілпіперазин-1-іл)-6-(дифлуорметокси)бензонітрил;
1-[2-хлор-3-(дифлуорметокси)феніл]-4-пропілпіперазин;
1-[2-хлор-3-(дифлуорметокси)феніл]-4-етилпіперазин;
1-[2-хлор-3-(дифлуорметокси)феніл]-4-(2-метоксіетил)піперазин;
1-аліл-4-[2-хлор-3-(дифлуорметокси)феніл]піперазин;
1-[2-метил-3-(трифлуорметокси)феніл]-4-пропілпіперазин;
1-етил-4-[2-метил-3-(трифлуорметокси)феніл]піперазин;
1-(2-метоксіетил)-4-[2-метил-3-(трифлуорметокси)феніл]піперазин;
1-аліл-4-[2-метил-3-(трифлуорметокси)феніл]піперазин;
1-[2-флуор-3-(трифлуорметокси)феніл]-4-пропілпіперазин;
1-етил-4-[2-флуор-3-(трифлуорметокси)феніл]піперазин;
1-[2-флуор-3-(трифлуорметокси)феніл]-4-(2-метоксіетил)піперазин;
1-аліл-4-[2-флуор-3-(трифлуорметокси)феніл]піперазин;
2-(4-пропілпіперазин-1-іл)-6-(трифлуорметокси)фенол;

1-аліл-4-[2-флуор-3-(трифлуорметил)феніл]піперазин;
 1-[2-хлор-3-(трифлуорметил)феніл]-4-пропілпіперазин;
 1-[2-хлор-3-(трифлуорметил)феніл]-4-етилпіперазин;
 1-[2-хлор-3-(трифлуорметил)феніл]-4-(2-метоксіетил)піперазин;
 1-аліл-4-[2-хлор-3-(трифлуорметил)феніл]піперазин;
 1-[2-флуор-3-(метилсульфоніл)феніл]-4-пропілпіперазин;
 1-етил-4-[2-флуор-3-(метилсульфоніл)феніл]піперазин;
 1-[2-флуор-3-(метилсульфоніл)феніл]-4-(2-метоксіетил)піперазин;
 1-аліл-4-[2-флуор-3-(метилсульфоніл)феніл]піперазин;
 1-[2-хлор-3-(метилсульфоніл)феніл]-4-пропілпіперазин;
 1-[2-хлор-3-(метилсульфоніл)феніл]-4-етилпіперазин;
 1-[2-хлор-3-(метилсульфоніл)феніл]-4-(2-метоксіетил)піперазин;
 1-аліл-4-[2-хлор-3-(метилсульфоніл)феніл]піперазин;
 1-[2-флуор-3-[(трифлуорметил)сульфоніл]феніл]-4-пропілпіперазин;
 1-етил-4-[2-флуор-3-[(трифлуорметил)сульфоніл]феніл]піперазин;
 1-[2-флуор-3-[(трифлуорметил)сульфоніл]феніл]-4-(2-метоксіетил)піперазин;
 1-аліл-4-[2-флуор-3-[(трифлуорметил)сульфоніл]феніл]піперазин;
 1-[2-хлор-3-[(трифлуорметил)сульфоніл]феніл]-4-пропілпіперазин;
 1-[2-хлор-3-[(трифлуорметил)сульфоніл]феніл]-4-етилпіперазин;
 1-[2-хлор-3-[(трифлуорметил)сульфоніл]феніл]-4-(2-метоксіетил)піперазин;
 1-аліл-4-[2-хлор-3-[(трифлуорметил)сульфоніл]феніл]піперазин.

19. Сполука за будь-яким з пп.1-18, де, якщо розрахований об'єм R_2 за ван дер Ваальсом більше 27 \AA^3 , тоді загальний об'єм R_1 та R_2 ($R_1 + R_2$) за ван дер Ваальсом не більше 70 \AA^3 .

20. Сполука за будь-яким з пп.1-18, де розрахована константа розподілення октанол/вода більше 0,6, переважно більше 0,9.

21. Проміжна сполука формули:



де R_1 , R_2 , R_3 та R_4 визначені у п.1.

22. Проміжна сполука за п.21, де R_1 вибрано з групи: OSO_2CF_3 , OSO_2CH_3 , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , COCH_3 , COCF_3 , CN та CF_3 .

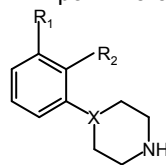
23. Проміжна сполука за будь-яким з пп.21-22, де R_2 вибрано з групи: F , Cl та OH .

24. Проміжна сполука за будь-яким з пп.21-23, де R_1 вибрано з групи: OSO_2CH_3 , SO_2CH_3 та SO_2CF_3 .

25. Проміжна сполука за будь-яким з пп.21-24, де R_3 вибрано з групи: n -пропіл та етил.

26. Проміжна сполука за будь-яким з пп.21-25, де $R_2 = \text{F}$, а R_3 вибрано з групи: n -пропіл та етил.

27. Проміжна сполука формули



де X , R_1 , R_2 та R_4 визначені у п.1, за умови, що коли $X = \text{N}$, то:

R_1 не є Cl , Br , F , CN або CF_3 , коли $R_2 = \text{CH}_3$;

R_1 не є Cl або Br , коли $R_2 = \text{Cl}$;

R_1 не є Cl , коли $R_2 = \text{OCH}_3$;

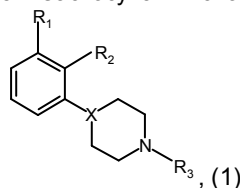
R_1 не є CF_3 , коли $R_2 = \text{CN}$.

28. Проміжна сполука за п.27, де R_1 вибрано з групи: OSO_2CF_3 , OSO_2CH_3 , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , COCH_3 , COCF_3 , CN та CF_3 .

29. Проміжна сполука за будь-яким з пп.27-28, де R_2 вибрано з групи: F , Cl , та OH .

30. Проміжна сполука за будь-яким з пп.27-29, де R_1 вибрано з групи: OSO_2CH_3 , SO_2CH_3 та SO_2CF_3 .

31. Застосування сполуки формули 1:



де $X = \text{N}$ або CH ;

R_1 вибрано з групи: OSO_2CF_3 , OSO_2CH_3 , $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{CF}_3$, SOR_4 , SO_2R_4 , SO_2NH_2 , SO_2NHCH_3 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, COR_4 , CN , OCF_3 , SCF_3 , OCHF_2 , SCHF_2 , CF_3 , F , Cl , Br , I , NO_2 , SF_5 , SCN , OCN , OCOCF_3 , SCOCF_3 , OCOCH_3 , SCOCH_3 , $\text{CH}(\text{OH})\text{CF}_3$, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, CH_2NO_2 , CH_2CN , $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CF}_3$, $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$, CH_2CF_3 , CH_2COCH_3 , CH_2COCF_3 ;

R_2 вибрано з групи: CN , CF_3 , OH , NH_2 , OR_4 , F , Cl , Br , I , CH_3 ;

R_3 вибрано з групи: C_1 - C_4 алкіл, аліл, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, CH_2CHF_2 , CH_2CF_3 , 3,3,3-трифлуорпропіл, 4,4,4-трифлуорбутил, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3$;

R_4 вибрано з групи: C_1 - C_3 алкіл, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CN ;

за умови, що, коли $R_1 = \text{CN}$, OCF_3 , OCHF_2 , SCF_3 , SCHF_2 , CF_3 , F або Cl ; X не представляє CH , R_2 не представляє F , Cl , Br , CH_3 , та R_3 не представляє C_1 - C_3 алкіл або аліл;

за умови, що, коли $R_1 = \text{CF}_3$ або CN , X не представляє CH , R_2 не представляє F , Cl , Br , CH_3 , та R_3 не представляє C_1 - C_2 алкіл;

та, за умови, що, коли $R_1 = \text{SO}_2\text{R}_4$, SO_2NH_2 , SO_2NHCH_3 або $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; R_2 не представляє OH ;

або її фармацевтично прийнятної солі у виробництві фармацевтично активних препаратів для лікування розладу центральної нервової системи.

32. Застосування за п.31, де R_1 вибрано з групи: OSO_2CF_3 , OSO_2CH_3 , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , $COCH_3$, CN , та CF_3 .
33. Застосування за будь-яким з пп.31, 32, де $X - CH$.
34. Застосування за п.33, де R_1 вибрано з групи: OSO_2CH_3 , SO_2CH_3 та SO_2CF_3 .
35. Застосування за будь-яким з пп.33, 34, де R_2 вибрано з групи: F , Cl та OH .
36. Застосування за будь-яким з пп.33-35, де R_3 вибрано з групи: n -пропіл та етил.
37. Застосування за будь-яким з пп.33-36, де $R_2 - F$, а R_3 вибрано з групи: n -пропіл та етил.
38. Застосування за будь-яким з пп.33-37, де $R_1 - SO_2CH_3$, $R_2 - F$, а R_3 вибрано з групи: n -пропіл та етил.
39. Застосування за будь-яким з пп.33-38, де $X - N$.
40. Застосування за п.39, де R_2 вибрано з групи: F , Cl та OH .
41. Застосування за будь-яким з пп.39, 40, де R_1 вибрано з групи: OSO_2CH_3 , SO_2CH_3 та SO_2CF_3 .
42. Застосування за будь-яким з пп.39-41, де R_3 вибрано з групи: n -пропіл та етил.
43. Застосування за будь-яким з пп.39-42, де $R_2 - F$, а R_3 вибрано з групи: n -пропіл та етил.
44. Застосування за будь-яким з пп.39-43, де $R_1 - CF_3$, $R_2 - F$, а $R_3 - n$ -пропіл.
45. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп.1-20 та один чи більше фармацевтично прийнятних носіїв або розріджувачів.
46. Фармацевтична композиція за п.45 для лікування розладу центральної нервової системи.
47. Фармацевтична композиція за п.45 для лікування розладів моторики, вибраних з групи: хвороба Паркінсона, паркінсонізм, дискінезії (охоплюючи індуковані L -DOPA дискінезії), дистонії, судоми, тремор та хвороба Гентингтона.
48. Фармацевтична композиція за п.45 для лікування стану, вибраного з групи: ятрогенні та неятрогенні психози та галюцинації.
49. Фармацевтична композиція за п.45 для лікування стану, вибраного з групи: шизофренія і шизоморфні розлади та біполярний розлад.

50. Фармацевтична композиція за п.45 для лікування стану, вибраного з групи: розлади настрою та розлади з компонентом тривоги, депресія та обесивно-компульсивна хвороба.

51. Фармацевтична композиція за п.45 для лікування розладів нейророзвитку, вибраних з групи: розлади спектра аутизму, гіперактивний розлад з дефіцитом уваги, церебральний параліч, синдром Жилля де ла Туретта та нейродегенеративні розлади, вибрані з групи: слабоумство та пов'язані з віком порушення пізнавальної здатності.

52. Фармацевтична композиція за п.45 для лікування стану, вибраного з групи: розлади сну, сексуальні розлади, розлади харчування, ожиріння та головний і інший біль у станах, охарактеризованих посиленням тонусом м'язів.

53. Фармацевтична композиція за п.45 для поліпшення моторних функцій, когнітивних функцій та пов'язаних емоційних порушень, після поранення мозку, індукованого травматичними, запальними, інфекційними, неопластичними, судинними, гіпоксичними або метаболічними причинами, або поранення мозку, індукованого токсичними реакціями на екзогенні хімікати, де екзогенні хімікати вибрані з групи: зловживання алкоголем чи наркотиками, фармацевтичними сполуками, токсинами, що забруднюють зовнішнє середовище.

54. Фармацевтична композиція за п.45 для лікування розладу, пов'язаного зі зловживання алкоголем чи наркотиками.

55. Фармацевтична композиція за п.45 для лікування хвороби Альцгеймера або пов'язаних зі слабоумством розладів.

56. Спосіб лікування розладів центральної нервової системи, в якому застосовують терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп.1-20 до ссавця, охоплюючи людину, що потерпає від такого розладу.

57. Спосіб за п.56, для лікування розладу, визначеного в будь-якому з пп.46-55.

Заявлений винахід стосується нових модулаторів нейротрансмісії допаміну, а більш конкретно нових 4-(орто, мета-дизаміщених феніл)-1-алкілпіперидинів та піперазинів, та їх застосування.

Допамін є нейротрансмітером у мозку. З часу цього відкриття, зробленого у 1950-их, функцію допаміну у мозку інтенсивно досліджено. До цього часу, добре встановлено, що допамін є важливим у кількох аспектах функції мозку, охоплюючи моторну, когнітивну, сенсорну, емоційну та автономну функції (наприклад, регуляцію апетиту, температури тіла, сну). Таким чином, модуляція допамінергічної функції може бути корисною у лікуванні багатьох розладів, вражаючих функції мозку. Фактично, ліки, що діють, безпосередньо або небезпосередньо на центральні рецептори допаміну, звичайно застосовують у лікуванні неврологічних та психіатричних розладів, наприклад, хворо-

би Паркінсона та шизофренії. Однак, зараз доступні допамінергічні фармацевтичні засоби можуть мати сувору побічну дію. Наприклад, антагоністи допаміну, як відомо, індукують моторну (екстрапірамідну побічну дію; EPS) та психічну побічну дію (наприклад, ангедонію, дисфору та порушення когнітивної здатності), а допамінергічні агоністи, як відомо, індукують дискінез та психози (Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed./McGraw-Hill, USA. Chapter 18, p.407-416, Chapter 22, p.509-512, p.515-516). Підхід, прийнятий багатьма дослідниками для поліпшення ефективності та зменшення побічної дії допамінергічних фармацевтичних засоби, слугує для розробки нових лігандів рецепторів допаміну з селективністю стосовно певних підтипів рецепторів допаміну, або з регіонарною селективністю. Ще одним класом сполук, що діють через допамінові системи мозку є допамінергічні стабілізатори, котрі

показані як корисні у лікуванні неврологічних та психіатричних розладів (A. Ekesbo, PhD Thesis, Uppsala University, Sweden: Functional consequences of dopaminergic degeneration; clinical and experimental studies using a novel stabilizer of dopaminergic systems: Ekesbo et al, (-)-OSU6162 inhibits levodopa-induced dyskinesias in a monkey model of Parkinson's disease, *Neuroreport*, 8, 2567, 1997; Tedroff et al. Long- lasting improvement in motor function following (-)-OSU6162 in a patient with Huntington's disease. *Neurology*, 22;53:1605-6, 1999; Gefvert O. et al, (-)-OSU6162 induces a rapid onset of antipsychotic effect after a single dose. A double-blind placebo-controlled pilot study. *Scandinavian Society for Psychopharmacology*, 41st Annual Meeting, Copenhagen Denmark *Nordic Journal of Psychiatry* 54/2 93-94, April 2000; Carisson et al, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 41, 237, 2001; Carisson et al. *Current Medicinal Chemistry*, 11, 267, 2004).

Ще одною допамінергічною сполукою, котра показана як стабілізатор системи допамін-серотонін, а також частковий агоніст рецептору DA D₂, є нещодавно випущена антипсихотична сполука арипіпразол (Burns et al, *Pharm. Exp. Ther.*, vol. 302, 381, 2002.). Крім того, сполуки, показані як допамінергічні стабілізатори, описані у WO01/46145, WO01/46146, Pettersson et al. The development of ACR16. A new class of dopaminergic stabilizers. *Society for Neuroscience 32nd Annual Meeting, Abstract 2002, Vol. 28 part 1 1028, Orlando USA 2002*, and Nyberg et al *Efficacy and tolerability of the new dopamine stabiliser ACR16 a randomised placebo-controlled add-on study in patients with schizophrenia 12th BIENNIAL WINTER WORKSHOP ON SCHIZOPHRENIA*, 7-13 February 2004, Davos, Switzerland.

Типову фармакологічну дію, котра є характерною для допамінергічних стабілізаторів, які описані у WO01/46145, WO01/46146 та Pettersson et al. 2002 можна резюмувати як: 1) Посилений круговорот допаміну у термінальних зонах висхідних допамінергічних проєкцій мозку ссавця; 2) Відсутність дії або тільки слабка дія на поведінку інакшим чином нелікованих щурів; та 3) Інгібування дії на поведінку, індуковану психостимуляторами або психотоміметичними сполуками у щурів. У заявленому винаході це показано як профіль допамінергічного стабілізатору.

Цей винахід стосується лікування ссавців, що потерпають від розладів центральної нервової системи, у котрих симптоми можуть бути викликаними допамінергічними функціями, де лікування полягає у застосуванні до вказаного ссавця кількості сполук нового типу з профілем допамінергічного стабілізатору.

Сполуки класу заміщених 4-феніл-N-алкілпідеридинів описані раніше. Серед цих сполуки деякі є неактивними у центральній нервовій системі, деякі виявляють серотонінергічний або змішаний серотонінергічний/допамінергічний фармакологічні профілі, а деякі є повними або частковими агоністами або антагоністами рецепторів допаміну з високою афінністю стосовно рецепторів допаміну.

Costall et al. *European J. Pharm.* 31, 94, (1975) та Mewshaw et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8, 295, (1998) описують сполуки, котрі є заміщеними 4-феніл-піперазинами, більшість з яких мають заміщений 2-, 3- або 4-ОН феніл та виявляють властивості агоністу авторецептору DA. Fuller R. W. et al, *J. Pharmacol. Exp. Therapeut.* 218, 636, (1981) розкривають заміщені піперазини (наприклад, і-(м-трифлуор-метилфеніл)піперазин), котрі, як описано, діють як агоністи серотоніну та інгібують ресорбцію серотоніну. Порівняльна дія на концентрацію 5-гідроксііндолоцтової кислоти у мозку щура 1-(п-хлорфеніл)-піперазину розкрита Fuller R. W. et al, *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 29, 201, (1980). Fuller R. W. et al, *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 17, 551, (1977) розкривають порівняльну дію на концентрацію 3,4-дигідроксифенілоцтової кислоти у мозку щура і-(п-хлорфеніл)-піперазином.

Boissier J. et al *Chem Abstr.* 61:10691c, розкривають дизаміщені піперазини. Сполуки є, як описано, адренолітиками, протигіпертонічними, потенціаторами барбітуратів та депресантами центральної нервової системи.

Ряд відмінно заміщених піперазинів опубліковані як ліганди на рецептори 5-HT_{1A}, наприклад, Glennon R.A. et al *J. Med. Chem.*, 31, 1968, (1988), Mokrosz, J. et al *Arch. Pharm. (Weinheim)* 328, 143-148 (1995), та van Steen B.J., *J. Med. Chem.*, 36, 2751, (1993), Dukat M.-L., *J. Med. Chem.*, 39, 4017, (1996).

GB2027703 розкриває заміщені фенілпіперазини як аналгетики та психотропні засоби. GB1560271 розкриває пара-заміщені метатрифлуорметилфенілпіперазини та їх терапевтичне застосування у центральній нервовій системі та при серцево-судинних розладах. US4202898 розкриває заміщені фенілпіперазини для лікування тривожності та депресії. US3326916 розкриває відмінні N-алкіл-заміщені 4-(3-трифлуорметилфеніл)-піперазини для лікування тривожності та пов'язаних психіатричних станів. WO9811068 розкриває заміщені піперазини як селективні ліганди допаміну D₄, що застосовують у лікуванні тривожності, депресії, шизофренії, нав'язливих щей, хвороби Паркінсона, пізньої дискінезії, нудоти та розладів шлунково-кишкового тракту.

Ряд похідних 4-фенілпідеридину відомі. EP0369887 розкриває заміщені 4-(метатрифлуорметилфеніл)-1,2,3,6-тетрагідропідеридини для лікування тривожності. WO00/03713 розкриває спосіб лікування шизофренії та інших дисфункцій допамінової системи застосуванням заміщених 1-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропідеридинів.

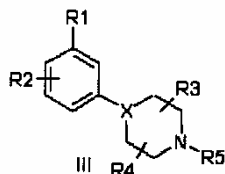
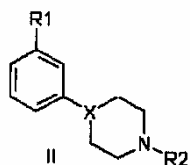
Glennon et al. (патент США 6,057,371) заявляють спосіб лікування асоційованого з сигма-рецептором розладу центральної нервової системи, що полягає у застосуванні ариламінів, охоплюючи арилпідеридини, котрі незаміщені або моно-заміщені на арильному кільці. Сполуки виявляють високу зв'язувальну афінність стосовно сигма-рецептору. WO 91/095954 заявляє, що термін "висока афінність" стосується сполуки, котра виявляє I_{K50} менше 100нМ в аналізі на ³H-DTG, описаному Weber et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*

83: 8784-8788). Конкретно, WO 91/095954 розкриває композиції, що стосуються "відкриття, що деякі фенілалкіл-аміни, амініотетраліни, піперазини, піперидини та пов'язані похідні мають високу зв'язувальну афінність стосовно сигма-рецептору та неочікувано низьку зв'язувальну афінність стосовно рецепторів PCP та DA" (дивись сторінку 11, рядки 33-36).

WO 91/095954 та WO 93/00313 потребують, щоб сполуки мали високу зв'язувальну афінність стосовно сигма-рецептору і не розкривають, що сполуки є фармакологічно активними при відсутності афінності стосовно сигма-рецептору. На додаток, клінічні дослідження властивостей лігандів сигма-рецептору у шизофреніків не дають свідчення антипсихотичної активності чи активності у будь-якому іншому розладі центральної нервової системи. Два з найбільш досліджених селективних антагоністів сигма-рецептору, BW234U (римказол) та BMU14802 були невдалими у клінічних дослідженнях шизофреніків (Borison et al, 1991, Psychopharmacol Bull 27(2): 103-106; Gewirtz et al, 1994, Neuropsychopharmacology 10:37-40).

US4415736 розкриває 4-(2,3-диметоксифеніл)-1-метил-4-піперидиол (колонка 9, рядки 18-19) як напівпродукт синтезу.

На додаток, відомо, що сполуки формул II (WO01/46145) та III (WO01/46146) виявляють властивості допамінергічного стабілізатору.



У формулі II;

X, серед іншого, - CH, R₁ вибрано з групи: OSO₂CF₃, OSO₂CH₃, SOR₃, SO₂R₃, COR₃, CN, NO₂, CONHR₃, CF₃ (за умови, що X не представляє CH або C) F, Cl, Br, I (де R₃ визначено нижче);

R₂ вибрано з групи: C₁-C₄ алкіл, аліл, CH₂SCH₃, CH₂CH₂OCH₃, CH₂CH₂CH₂F, CH₂CF₃, 3,3,3-трифлуорпропіл, 4,4,4-трифлуорбутил, або - (CH₂)-R₄ (де R₄ визначено нижче);

R₃ вибрано з групи: C₁-C₃ алкіл, CF₃, або N(R₂)₂;

R₄ вибрано з групи: C₃-C₆ циклоалкіл, 2-тетрагідрофуран, 3-тетра-гідрофуран.

У формулі III;

X, серед іншого, -CH, R₁ вибрано з групи: OSO₂CF₃, OSO₂CH₃, SOR₇, SO₂R₇, COR₇, CN, NO₂, CONHR₃, CF₃, F, Cl, Br, I (де R₃ визначено нижче), 3-тіофен, 2-тіофен, 3-фуран, 2-фуран;

R₂ вибрано з групи: F, Cl, Br, I, CN, CF₃, CH₃, OCH₃, OH, NH₂

R₃ та R₄, незалежно, -H або C₁-C₄ алкіл

R₅ вибрано з групи: C₁-C₄ алкіл, аліл, CH₂SCH₃, CH₂CH₂OCH₃, CH₂CH₂CH₂F, CH₂CF₃, 3,3,3-трифлуорпропіл, 4,4,4-трифлуорбутил, або - (CH₂)-R₆;

R₆ вибрано з групи: C₃-C₆ циклоалкіл, 2-тетрагідрофуран, 3-тетра-гідрофуран.

R₇ вибрано з групи: C₁-C₃ алкіл, CF₃ або N(R₄)₂

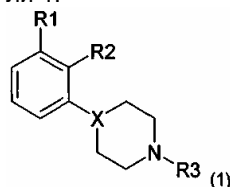
Однак, WO01/46145 (формула II) тільки розкриває моно-заміщення арильного кільця, а не показує орто-заміщення. WO01/46146 не розкриває 2,3-дизаміщення арильного кільця, та можна побачити, що альтернативні картини заміщення (наприклад, 3,4-дизаміщення, у котрих у 4-положенні є галоген) не є такими потужними, як 2,3-дизаміщення, розкриті у заявленому винаході.

Об'єктом заявленого винаходу є забезпечення нових фармацевтично активних сполук, особливо корисних у лікуванні розладів у центральній нервовій системі, що мають посилену потужність як допамінергічні стабілізатори.

Речовини згідно з заявленим винаходом виявлені у тестах на щурах як діючі переважно на допамінергічні системи у мозку. Вони діють на біохімічні індикатори у мозку з характерними особливостями антагоністів допаміну. Однак, речовини згідно з винаходом не показують або показують тільки обмежену інгібіторну дію на спонтанну локомоцію у широких межах доз. Крім того, речовини згідно з винаходом можуть індукувати слабку поведінкову активацію, зокрема, коли базова локомоторна активність є низькою. Однак, речовини заявленого винаходу інгібують поведінкову активацію, індуквану психостимуляторами та психоміметиками.

Заявлений винахід стосується нових 4-(орто, мета-дизаміщений феніл)-1-алкілпіперидинів та піперазинів у формі вільної основи або їх фармацевтично прийнятних солей, фармацевтичних композицій, що містять вказані сполуки та застосування вказаних сполук у терапії.

Конкретно, винахід стосується сполук формули 1:



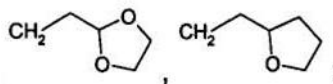
де:

X-N або CH

R₁ вибрано з групи: OSO₂CF₃, OSO₂CH₃, NHSO₂CH₃, NHSO₂CF₃, SOR₄, SO₂R₄, SO₂NH₂, SO₂NHCH₃, SO₂N(CH₃)₂, COR₄, CN, OCF₃, SCF₃, OCHF₂, SCHF₂, CF₃, F, Cl, Br, I, NO₂, SF₅, SCN, OCN, OCOCF₃, SCOCF₃, OCOCH₃, SCOCH₃, CH(OH)CF₃, CH(OH)CH₃, CH₂NO₂, CH₂CN, CH₂SO₂CF₃, CH₂SO₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂COCH₃, CH₂COCF₃;

R₂ вибрано з групи: CN, CF₃, OH, NH₂, OR₄, F, Cl, Br, I, CH₃;

R₃ вибрано з групи: C₁-C₄ алкіли, аліл, CH₂CH₂OCH₃, CH₂CH₂CH₂F, CH₂CH₂CHF₂, CH₂CH₂F, CH₂CHF₂, CH₂CF₃, 3,3,3-трифлуорпропіл, 4,4,4-трифлуорбутил; CH₂CH₂OH, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH(OH)CH₃, CH₂CH₂COCH₃,



R₄ вибрано з групи: C₁-C₃ алкіли, CF₃, CHF₂, CH₂F, CN;

за умови, що коли R_1 -CN, OCF_3 , $OCHF_2$, SCF_3 , $SCHF_2$, CF_3 , F або Cl; X не представляє CH, R_2 не представляє F, Cl, Br, CH_3 , а R_3 не представляє C_1 - C_3 алкіл або аліл;

за умови, що коли R_1 - CF_3 або CN, X не представляє CH, R_2 не представляє F, Cl, Br, CH_3 та R_3 не представляє C_1 - C_2 алкіл;

та за умови, що коли R_1 - SO_2R_4 , SO_2NH_2 , SO_2NHCH_3 , або $SO_2N(CH_3)_2$; R_2 не представляє OH

та їх фармацевтично прийнятних солей.

У цій групі сполук, R_1 , переважно вибрано з групи: OSO_2CF_3 , OSO_2CH_3 , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , $COCH_3$, $COCF_3$, CN, та CF_3 .

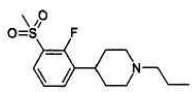
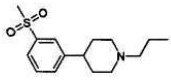
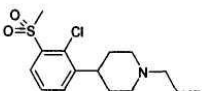
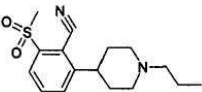
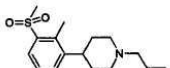
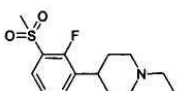
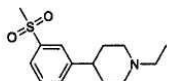
Як це тут застосовують, термін C_1 - C_4 алкіл стосується алкілу, що містить 1-4 атоми карбону у

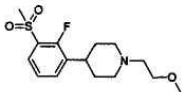
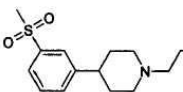
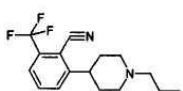
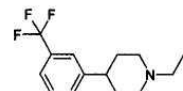
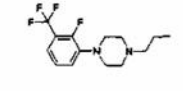
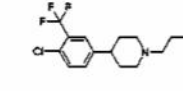
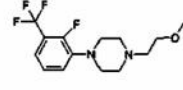
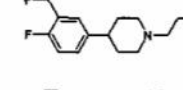
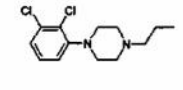
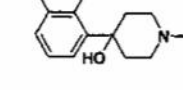
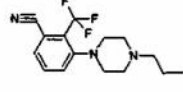
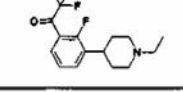
будь-якій ізомерній формі. Різні карбонові компоненти визначені так: алкіл стосується аліфатичного вуглеводного радикалу та охоплює розгалужені або нерозгалужені форми як-то метил, етил, н-пропіл, і-пропіл, н-бутил, і-бутил, втор-бутил та трет-бутил. Алкілом є переважно етил або пропіл. Термін "аліл" стосується групи $-CH_2-CH=CH_2$.

Уведення двох замісників на арильне кільце таких сполук - один у 2-положення, а інший у 3-положення - підвищує їх потужність у модуляції нейротрансмісії допаміну. Безпрецедентне підвищення потужності цих 2,3-дизаміщених сполук у порівнянні з моно-заміщеними, або 3,4-дизаміщеними сполуки ілюстровано у таблицях 1 та 4.

Таблиця 1

Приблизні величини ED_{50} стосовно підвищення DOPAC (3,4-дигідроксифенілоцтова кислота) у стріатумі щурів після системного застосування тест-сполуки. Стосовно способів та статистичних розрахунків дивись наведені тести

Приклади	ED_{50} мкмоль/кг	Порівняльні приклади	ED_{50} мкмоль/кг
	DOPAC*		DOPAC*
 Приклад 1	28 (25 – 32)	 Приклад 6 з WO01/46145	82 (71 - 102)
 Приклад 3	9,9 (8,6 – 14)		
 Приклад 15	28 (25 – 35)		
 Приклад 4	58 (41 – 72)		
 Приклад 2	68 (48 – 86)	 Приклад 12 з WO01/46145	154 (121 – 198)

 Приклад 17	84 (54 – 124)	 Розкрито у WO01/46145	208 (135– 359)
 Приклад 7	9,7 (7,5 – 12)	 Розкрито у WO01/46145	84 (47 – 110)
 Приклад 9	1,9 (1,5 – 2,3)	 Приклад 9 з WO01/46146	40** (36 – 47)
 Приклад 10	6,2 (5,2 – 7,8)	 Приклад 43 з WO01/46146	35** (27 – 44)
 Приклад 11	3,5 (2,2 – 5,5)	 Приклад 1 та 2 у US 4,415,736	n.d***
 Приклад 14	2,4 (1,9 – 2,8)		
 Приклад 12	12 (9,5 – 14)		

* в оцінках ЕД₅₀ максимальна дія має бути обмеженою 350 - 400% від контролю.

** в оцінках ЕД₆₀ максимальна дія має бути встановленою 200% контролю.

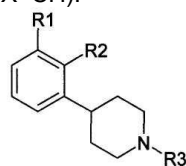
*** н.в. Не визначено; Значення ЕД₅₀ неможливо розрахувати, оскільки сполука не дає достатньо високих рівнів DOPAC після застосування 100мкмоль/кг.

Одною метою заявленого винаходу є забезпечення нових сполук для терапевтичного застосування, а більш точно - сполук для модуляції допамінергічної системи у мозку ссавця, охоплюючи мозок людини.

Ще одною метою винаходу є забезпечення сполуки з терапевтичною дією після перорального застосування.

У першому втіленні заявлений винахід стосується 4-(орто, мета-дизаміщений феніл)-1 -

алкілпіперидинів (тобто сполук формули 1, у котрій X=CH):



та їх фармацевтично прийнятних солей, де R₁, R₂, R₃ та R₄ визначені вище.

У цій фупі сполук R_1 переважно вибрано з групи: OSO_2CF_3 , OSO_2CH_3 , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , $COCH_3$, $COCF_3$, CN , та CF_3 . Більш переважно, R_1 вибрано з групи: OSO_2CH_3 , SO_2CH_3 та SO_2CF_3 .

В одному втіленні R_2 вибрано з групи: F (за умови, що R_1 не представляє CN , або CF_3), Cl (за умови, що R_1 не представляє CN , або CF_3) та OH (за умови, що R_1 не представляє SO_2CH_3 або SO_2CF_3). У ще одному втіленні R_3 вибрано з групи: n -пропіл та етил. Особливо кращими сполуками винаходу є ті, у котрих R_2-F , а R_3 вибрано з групи: n -пропіл та етил. Ще кращими сполуками є ті, у котрих $R_1-SO_2CH_3$, R_2-F , а R_3 вибрано з групи: n -пропіл та етил.

Кращими структурами є:

4-[3-флуор-2-(трифлуорметил)феніл]-1-пропілпіперидин
1-етил-4-[3-флуор-2-(трифлуорметил)феніл]піперидин
4-[3-флуор-2-(трифлуорметил)феніл]-1-(2-метоксіетил)піперидин
1-аліл-4-[3-флуор-2-(трифлуорметил)феніл]піперидин
2-флуор-6-(1-пропілпіперидин-4-іл)фенол
2-(1-етилпіперидин-4-іл)-6-флуорфенол
2-флуор-6-[1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іл]фенол
2-(1-алілпіперидин-4-іл)-6-флуорфенол
2-флуор-6-(1-пропілпіперидин-4-іл)анілін
2-(1-етилпіперидин-4-іл)-6-флуоранілін
2-флуор-6-[1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іл]анілін
2-(1-алілпіперидин-4-іл)-6-флуоранілін
2-флуор-6-(1-пропілпіперидин-4-іл)бензонітрил
2-(1-етилпіперидин-4-іл)-6-флуорбензонітрил
2-(1-алілпіперидин-4-іл)-6-флуорбензонітрил
4-[2-метил-3-(трифлуорметил)феніл]-1-пропілпіперидин
1-аліл-4-[2-метил-3-(трифлуорметил)феніл]піперидин
4-[2-флуор-3-(трифлуорметил)феніл]-1-пропілпіперидин
1-аліл-4-[2-флуор-3-(трифлуорметил)феніл]піперидин
2-(1-пропілпіперидин-4-іл)-6-(трифлуорметил)фенол
2-(1-етилпіперидин-4-іл)-6-(трифлуорметил)фенол
2-[1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іл]-6-(трифлуорметил)фенол
2-(1-алілпіперидин-4-іл)-6-(трифлуорметил)фенол
2-(1-пропілпіперидин-4-іл)-6-(трифлуорметил)анілін
2-(1-етилпіперидин-4-іл)-6-(трифлуорметил)анілін
2-[1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іл]-6-(трифлуорметил)анілін
2-(1-алілпіперидин-4-іл)-6-(трифлуорметил)анілін
2-(1-пропілпіперидин-4-іл)-6-(трифлуорметил)бензонітрил
2-(1-етилпіперидин-4-іл)-6-(трифлуорметил)бензонітрил

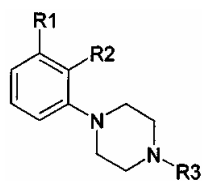
2-(1-алілпіперидин-4-іл)-6-(трифлуорметил)бензонітрил
4-[2-хлор-3-(трифлуорметил)феніл]-1-пропілпіперидин
1-аліл-4-[2-хлор-3-(трифлуорметил)феніл]піперидин
1-[2-метил-3-(1-пропілпіперидин-4-іл)феніл]етанон
1-[3-(1-етилпіперидин-4-іл)-2-метилфеніл]етанон
1-[3-[1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іл]-2-метилфеніл]етанон
1-[3-(1-алілпіперидин-4-іл)-2-метилфеніл]етанон
1-[2-флуор-3-(1-пропілпіперидин-4-іл)феніл]етанон
1-[3-(1-етилпіперидин-4-іл)-2-флуорфеніл]етанон
1-[2-флуор-3-[1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іл]феніл]етанон
1-[3-(1-алілпіперидин-4-іл)-2-флуорфеніл]етанон
2-ацетил-6-(1-пропілпіперидин-4-іл)бензонітрил
2-ацетил-6-(1-етилпіперидин-4-іл)бензонітрил
2-ацетил-6-[1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іл]бензонітрил
2-ацетил-6-(1-алілпіперидин-4-іл)бензонітрил
1-[2-хлор-3-(1-пропілпіперидин-4-іл)феніл]етанон
1-[2-хлор-3-(1-етилпіперидин-4-іл)феніл]етанон
1-[2-хлор-3-[1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іл]феніл]етанон
1-[3-(1-алілпіперидин-4-іл)-2-хлорфеніл]етанон
2-метил-3-(1-пропілпіперидин-4-іл)феніл метансульфонат
3-(1-етилпіперидин-4-іл)-2-метилфеніл метансульфонат
3-[1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іл]-2-метилфеніл метансульфонат
3-(1-алілпіперидин-4-іл)-2-метилфеніл метансульфонат
2-флуор-3-(1-пропілпіперидин-4-іл)феніл метансульфонат
3-(1-етилпіперидин-4-іл)-2-флуорфеніл метансульфонат
2-флуор-3-[1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іл]феніл метансульфонат
3-(1-алілпіперидин-4-іл)-2-флуорфеніл метансульфонат
2-ціано-3-(1-пропілпіперидин-4-іл)феніл метансульфонат
2-ціано-3-(1-етилпіперидин-4-іл)феніл метансульфонат
2-ціано-3-[1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іл]феніл метансульфонат
3-(1-алілпіперидин-4-іл)-2-ціанофеніл метансульфонат
2-хлор-3-(1-пропілпіперидин-4-іл)феніл метансульфонат
2-хлор-3-(1-етилпіперидин-4-іл)феніл метансульфонат
2-хлор-3-[1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іл]феніл метансульфонат

2-(дифлуорметокси)-6-(1-етилпіперидин-4-

1-[2-хлор-3-(1-пропілпіперидин-4-іл)феніл]-
2,2,2-трифлуоретанол
1-[2-хлор-3-(1-етилпіперидин-4-іл)феніл]-2,2,2-
трифлуоретанол
1-[2-хлор-3-[1-(2-метоксіетил)піперидин-4-
іл]феніл]-2,2,2-трифлуоретанол
1-[3-(1-алілпіперидин-4-іл)-2-хлорфеніл]-2,2,2-
трифлуоретанол
2,2,2-трифлуор-1-[2-метил-3-(1-
пропілпіперидин-4-іл)феніл]етанол
1-[3-(1-етилпіперидин-4-іл)-2-іетилфеніл]-
2,2,2-трифлуоретанол
2,2,2-трифлуор-1-[3-[1-(2-
метоксіетил)піперидин-4-іл]-2-метилфеніл]етанол
1-[3-(1-алілпіперидин-4-іл)-2-метилфеніл]-
2,2,2-трифлуоретанол
2,2,2-трифлуор-1-[2-флуор-3-(1-
пропілпіперидин-4-іл)феніл]етанол
1-[3-(1-етилпіперидин-4-іл)-2-флуорфеніл]-
2,2,2-трифлуоретанол
2,2,2-трифлуор-1-[2-флуор-3-[1-(2-
метоксіетил)піперидин-4-іл]феніл]етанол
1-[3-(1-алілпіперидин-4-іл)-2-флуорфеніл]-
2,2,2-трифлуоретанол
2-(1-пропілпіперидин-4-іл)-6-(2,2,2-трифлуор-
1-гідроксіетил)бензонітрил
2-(1-етилпіперидин-4-іл)-6-(2,2,2-трифлуор-1-
гідроксіетил)бензонітрил
2-[1-(2-метоксіетил)піперидин-4-іл]-6-(2,2,2-
трифлуор-1-гідроксіетил)бензонітрил
2-(1-алілпіперидин-4-іл)-6-(2,2,2-трифлуор-1-
гідроксіетил)бензонітрил
1-[2-хлор-3-(1-пропілпіперидин-4-іл)феніл]-
2,2,2-трифлуоретанол
1-[2-хлор-3-(1-етилпіперидин-4-іл)феніл]-2,2,2-
трифлуоретанол
1-[2-хлор-3-[1-(2-метоксіетил)піперидин-4-
іл]феніл]-2,2,2-трифлуоретанол
1-[3-(1-алілпіперидин-4-іл)-2-хлорфеніл]-2,2,2-
трифлуоретанол
2-метил-3-(1-пропілпіперидин-4-іл)бензонітрил
3-(1-алілпіперидин-4-іл)-2-метилбензонітрил
2-флуор-3-(1-пропілпіперидин-4-іл)бензонітрил
3-(1-алілпіперидин-4-іл)-2-флуорбензонітрил
2-гідрокси-3-(1-пропілпіперидин-4-
іл)бензонітрил
3-(1-етилпіперидин-4-іл)-2-гідроксибензонітрил
2-гідрокси-3-[1-(2-метоксіетил)піперидин-4-
іл]бензонітрил
3-(1-алілпіперидин-4-іл)-2-гідроксибензонітрил
2-аміно-3-(1-пропілпіперидин-4-іл)бензонітрил
2-аміно-3-(1-етилпіперидин-4-іл)бензонітрил
2-аміно-3-[1-(2-метоксіетил)піперидин-4-
іл]бензонітрил
3-(1-алілпіперидин-4-іл)-2-амінобензонітрил
3-(1-пропілпіперидин-4-іл)фталонітрил
3-(1-етилпіперидин-4-іл)фталонітрил
3-(1-алілпіперидин-4-іл)фталонітрил
2-хлор-3-(1-пропілпіперидин-4-іл)бензонітрил
3-(1-алілпіперидин-4-іл)-2-хлорбензонітрил
Найкращими структурами у цьому класі є:
2-(1-етилпіперидин-4-іл)-6-
(трифлуорметил)фенол
1-[3-(1-етилпіперидин-4-іл)-2-
флуорфеніл]етанол

1-[2-хлор-3-(1-етилпіперидин-4-іл)феніл]етанон
 3-(1-етилпіперидин-4-іл)-2-флуорфеніл метансульфонат
 2-хлор-3-(1-етилпіперидин-4-іл)феніл метансульфонат
 1-етил-4-[2-флуор-3-(метилсульфоніл)феніл]піперидин
 4-[2-хлор-3-(метилсульфоніл)феніл]-1-етилпіперидин
 1-етил-4-{2-флуор-3-[(трифлуорметил)сульфоніл]феніл}піперидин
 4-{2-хлор-3-[(трифлуорметил)сульфоніл]феніл}-1-етилпіперидин
 3-(1-етилпіперидин-4-іл)-2-флуорфеніл трифлуорметансульфонат
 2-хлор-3-(1-етилпіперидин-4-іл)феніл трифлуорметансульфонат
 1-[3-(1-етилпіперидин-4-іл)-2-флуорфеніл]-2,2,2-трифлуоретанон
 1-[2-хлор-3-(1-етилпіперидин-4-іл)феніл]-2,2,2-трифлуоретанон
 1-[3-(1-етилпіперидин-4-іл)-2флуорфеніл]-2,2,2-трифлуоретанол
 1-[2-хлор-3-(1-етилпіперидин-4-іл)феніл]-2,2,2-трифлуоретанол
 3-(1-етилпіперидин-4-іл)-2-гідроксибензонітрил
 2-(1-пропілпіперидин-4-іл)-6-(трифлуорметил)фенол
 1-[2флуор-3-(1-пропілпіперидин-4-іл)феніл]етанон
 1-[2-хлор-3-(1-пропілпіперидин-4-іл)феніл]етанон
 2-флуор-3-(1-пропілпіперидин-4-іл)феніл метансульфонат
 2-хлор-3-(1-пропілпіперидин-4-іл)феніл метансульфонат
 4-[2-флуор-3-(метилсульфоніл)феніл]-1-пропілпіперидин
 4-[2-хлор-3-(метилсульфоніл)феніл]-1-пропілпіперидин
 4-[2-флуор-3-[(трифлуорметил)сульфоніл]феніл]-1-пропілпіперидин
 4-{2-хлор-3-[(трифлуорметил)сульфоніл]феніл}-1-пропілпіперидин
 2-флуор-3-(1-пропілпіперидин-4-іл)феніл трифлуорметансульфонат
 2-хлор-3-(1-пропілпіперидин-4-іл)феніл трифлуорметансульфонат
 2,2,2-трифлуор-1-[2-флуор-3-(1-пропілпіперидин-4-іл)феніл]етанон
 1-[2-хлор-3-(1-пропілпіперидин-4-іл)феніл]-2,2,2-трифлуоретанон
 2,2,2-трифлуор-1-[2-флуор-3-(1-пропілпіперидин-4-іл)феніл]етанол
 1-[2-хлор-3-(1-пропілпіперидин-4-іл)феніл]-2,2,2-трифлуоретанол
 2-гідрокси-3-(1-пропілпіперидин-4-іл)бензонітрил

У другому втіленні винахід стосується 4-(орто, мета-дизаміщений феніл)-1-алкілпіперазинів (тобто сполук формули 1, у котрій X=N):



та їх фармацевтично прийнятних солей, де R₁, R₂, R₃ та R₄ визначені вище.

У цій групі сполук R₁ переважно вибрано з групи: OSO₂CF₃, OSO₂CH₃, SO₂CH₃, SO₂CF₃, COCH₃, COCF₃, CN, та CF₃. Більш переважно, R₁ вибрано з групи: CF₃, SO₂CH₃ та SO₂CF₃.

В одному втіленні R₂ вибрано з групи: F, Cl та OH (за умови, що R₁ не представляє SO₂CH₃, SO₂CF₃). У ще одному втіленні R₃ вибрано з групи: н-пропіл та етил. Особливо кращими сполуками винаходу є ті, у котрих R₂=F, а R₃ вибрано з групи: н-пропіл та етил. Ще кращими сполуками винаходу є ті, у котрих R₁=CF₃, R₂=F, а R₃ вибрано з групи: н-пропіл та етил.

Кращими структурами є:

1-(3-флуор-2-метилфеніл)-4-пропілпіперазин
 1-етил-4-(3-флуор-2-метилфеніл)піперазин
 1-(3-флуор-2-метилфеніл)-4-(2-метоксіетил)піперазин
 1-аліл-4-(3-флуор-2-метилфеніл)піперазин
 1-(2,3-дифлуорфеніл)-4-пропілпіперазин
 1-(2,3-дифлуорфеніл)-4-етилпіперазин
 1-(2,3-дифлуорфеніл)-4-(2-метоксіетил)піперазин
 1-аліл-4-(2,3-дифлуорфеніл)піперазин
 1-[3-флуор-2-(трифлуорметил)феніл]-4-пропілпіперазин
 1-етил-4-[3-флуор-2-(трифлуорметил)феніл]піперазин
 1-[3-флуор-2-(трифлуорметил)феніл]-4-(2-метоксіетил)піперазин
 1-аліл-4-[3-флуор-2-(трифлуорметил)феніл]піперазин
 2-флуор-6-(4-пропілпіперазин-1-іл)фенол
 2-(4-етилпіперазин-1-іл)-6-флуорфенол
 2-флуор-6-[4-(2-метоксіетил)піперазин-1-іл]фенол
 2-(4-алілпіперазин-1-іл)-6-флуорфенол
 2-флуор-6-(4-пропілпіперазин-1-іл)анілін
 2-(4-етилпіперазин-1-іл)-6-флуоранілін
 2-флуор-6-[4-(2-метоксіетил)піперазин-1-іл]анілін
 2-(4-алілпіперазин-1-іл)-6-флуоранілін
 2-флуор-6-(4-пропілпіперазин-1-іл)бензонітрил
 2-(4-етилпіперазин-1-іл)-6-флуорбензонітрил
 2-флуор-6-[4-(2-метоксіетил)піперазин-1-іл]бензонітрил
 2-(4-алілпіперазин-1-іл)-6-флуорбензонітрил
 1-(2-хлор-3-флуорфеніл)-4-пропілпіперазин
 1-(2-хлор-3-флуорфеніл)-4-етилпіперазин
 1-(2-хлор-3-флуорфеніл)-4-(2-метоксіетил)піперазин
 1-аліл-4-(2-хлор-3-флуорфеніл)піперазин
 1-[2-метил-3-(трифлуорметил)феніл]-4-пропілпіперазин
 1-етил-4-[2-метил-3-(трифлуорметил)феніл]піперазин
 1-(2-метоксіетил)-4-[2-метил-3-(трифлуорметил)феніл]піперазин

2-ціано-3-[4-(2-метоксietил)піперазин-1-іл]феніл трифлуорметансульфонат
3-(4-алілпіперазин-1-іл)-2-ціанофеніл трифлуорметансульфонат
2-хлор-3-(4-пропілпіперазин-1-іл)феніл трифлуорметансульфонат
2-хлор-3-(4-етилпіперазин-1-іл)феніл трифлуорметансульфонат
2-хлор-3-[4-(2-метоксietил)піперазин-1-іл]феніл трифлуорметансульфонат
3-(4-алілпіперазин-1-іл)-2-хлорфеніл трифлуорметансульфонат
1-(3-хлор-2-метилфеніл)-4-пропілпіперазин
1-(3-хлор-2-метилфеніл)-4-етилпіперазин
1-(3-хлор-2-метил феніл)-4-(2-метоксietил)піперазин
1-аліл-4-(3-хлор-2-метилфеніл)піперазин
1-(3-хлор-2-флуорфеніл)-4-пропілпіперазин
1-(3-хлор-2-флуорфеніл)-4-етилпіперазин
1-(3-хлор-2-флуорфеніл)-4-(2-метоксietил)піперазин
1-аліл-4-(3-хлор-2-флуорфеніл)піперазин
1-[3-хлор-2-(трифлуорметил)феніл]-4-пропілпіперазин
1-[3-хлор-2-(трифлуорметил)феніл]-4-етилпіперазин
1-[3-хлор-2-(трифлуорметил)феніл]-4-(2-метоксietил)піперазин
1-аліл-4-[3-хлор-2-(трифлуорметил)феніл]піперазин
2-хлор-6-(4-пропілпіперазин-1-іл)фенол
2-хлор-6-(4-етилпіперазин-1-іл)фенол
2-хлор-6-[4-(2-метоксietил)піперазин-1-іл]фенол
2-(4-алілпіперазин-1-іл)-6-хлорфенол
2-хлор-6-(4-пропілпіперазин-1-іл)анілін
2-хлор-6-(4-етилпіперазин-1-іл)анілін
2-хлор-6-[4-(2-метоксietил)піперазин-1-іл]анілін
2-(4-алілпіперазин-1-іл)-6-хлоранілін
2-хлор-6-(4-пропілпіперазин-1-іл)бензонітрил
2-хлор-6-(4-етилпіперазин-1-іл)бензонітрил
2-хлор-6-[4-(2-метоксietил)піперазин-1-іл]бензонітрил
2-(4-алілпіперазин-1-іл)-6-хлорбензонітрил
1-(2,3-дихлорфеніл)-4-пропілпіперазин
1-(2,3-дихлорфеніл)-4-етилпіперазин
1-(2,3-дихлорфеніл)-4-(2-метоксietил)піперазин
1-аліл-4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин
1-[3-(дифлуорметокси)-2-метилфеніл]-4-пропілпіперазин
1-[3-(дифлуорметокси)-2-метилфеніл]-4-етилпіперазин
1-[3-(дифлуорметокси)-2-метилфеніл]-4-(2-метоксietил)піперазин
1-аліл-4-[3-(дифлуорметокси)-2-метилфеніл]піперазин
1-[3-(дифлуорметокси)-2-флуорфеніл]-4-пропілпіперазин
1-[3-(дифлуорметокси)-2-флуорфеніл]-4-етилпіперазин
1-[3-(дифлуорметокси)-2-флуорфеніл]-4-(2-метоксietил)піперазин

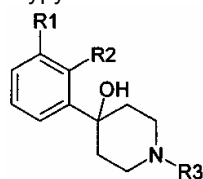
2-(4-алілпіперазин-1-іл)-6-
(трифлуорметокси)анілін
2-(4-пропілпіперазин-1-іл)-6-
(трифлуорметокси)бензонітрил
2-(4-етилпіперазин-1-іл)-6-
(трифлуорметокси)бензонітрил
2-[4-(2-метоксietил)піперазин-1-іл]-6-
(трифлуорметокси)бензонітрил
2-(4-алілпіперазин-1-іл)-6-
(трифлуорметокси)бензонітрил
1-[2-хлор-3-(трифлуорметокси)феніл]-4-
пропілпіперазин
1-[2-хлор-3-(трифлуорметокси)феніл]-4-
етилпіперазин
1-[2-хлор-3-(трифлуорметокси)феніл]-4-(2-
метоксietил)піперазин
1-аліл-4-[2-хлор-3-
(трифлуорметокси)феніл]піперазин
2,2,2-трифлуор-1-[2-метил-3-(4-
пропілпіперазин-1-іл)феніл]етанол
1-[3-(4-етилпіперазин-1-іл)-2-метилфеніл]-
2,2,2-трифлуоретанол
2,2,2-трифлуор-1-[3-[4-(2-
метоксietил)піперазин-1-іл]-2-метилфеніл]етанол
1-[3-(4-алілпіперазин-1-іл)-2-метилфеніл]-
2,2,2-трифлуоретанол
2,2,2-трифлуор-1-[2-флуор-3-(4-
пропілпіперазин-1-іл)феніл]етанол
1-[3-(4-етилпіперазин-1-іл)-2-флуорфеніл]-
2,2,2-трифлуоретанол
2,2,2-трифлуор-1-[2-флуор-3-[4-(2-
метоксietил)піперазин-1-іл]феніл]етанол
1-[3-(4-алілпіперазин-1-іл)-2-флуорфеніл]-
2,2,2-трифлуоретанол
2-(4-пропілпіперазин-1-іл)-6-
(трифлуорацетил)бензонітрил
2-(4-етилпіперазин-1-іл)-6-
(трифлуорацетил)бензонітрил
2-[4-(2-метоксietил)піперазин-1-іл]-6-
(трифлуорацетил)бензонітрил
2-(4-алілпіперазин-1-іл)-6-
(трифлуорацетил)бензонітрил
1-[2-хлор-3-(4-пропілпіперазин-1-іл)феніл]-
2,2,2-трифлуоретанол
1-[2-хлор-3-(4-етилпіперазин-1-іл)феніл]-2,2,2-
трифлуоретанол
1-[2-хлор-3-[4-(2-метоксietил)піперазин-1-
іл]феніл]-2,2,2-трифлуоретанол
1-[3-(4-алілпіперазин-1-іл)-2-хлорфеніл]-2,2,2-
трифлуоретанол
2,2,2-трифлуор-1-[2-метил-3-(4-
пропілпіперазин-1-іл)феніл]етанол
1-[3-(4-етилпіперазин-1-іл)-2-метилфеніл]-
2,2,2-трифлуоретанол
2,2,2-трифлуор-1-[3-[4-(2-
метоксietил)піперазин-1-іл]-2-метилфеніл]етанол
1-[3-(4-алілпіперазин-1-іл)-2-метилфеніл]-
2,2,2-трифлуоретанол
2,2,2-трифлуор-1-[2-флуор-3-(4-
пропілпіперазин-1-іл)феніл]етанол
1-[3-(4-етилпіперазин-1-іл)-2-флуорфеніл]-
2,2,2-трифлуоретанол
2,2,2-трифлуор-1-[2-флуор-3-[4-(2-
метоксietил)піперазин-1-іл]феніл]етанол

1-[3-(4-алілпіперазин-1-іл)-2-флуорфеніл]-2,2,2-трифлуоретанол
 2-(4-пропілпіперазин-1-іл)-6-(2,2,2-трифлуор-1-гідроксіетил)бензонітрил
 2-(4-етилпіперазин-1-іл)-6-(2,2,2-трифлуор-1-гідроксіетил)бензонітрил
 2-[4-(2-метоксіетил)піперазин-1-іл]-6-(2,2,2-трифлуор-1-гідроксіетил)бензонітрил
 2-(4-алілпіперазин-1-іл)-6-(2,2,2-трифлуор-1-гідроксіетил)бензонітрил
 1-[2-хлор-3-(4-пропіл піперазин-1-іл)феніл]-2,2,2-трифлуоретанол
 1-[2-хлор-3-(4-етилпіперазин-1-іл)феніл]-2,2,2-трифлуоретанол
 1-[2-хлор-3-[4-(2-метоксіетил)піперазин-1-іл]феніл]-2,2,2-трифлуоретанол
 1-[3-(4-алілпіперазин-1-іл)-2-хлорфеніл]-2,2,2-трифлуоретанол
 2-метил-3-(4-пропілпіперазин-1-іл)бензонітрил
 3-(4-етилпіперазин-1-іл)-2-метилбензонітрил
 3-[4-(2-метоксіетил)піперазин-1-іл]-2-метилбензонітрил
 3-(4-алілпіперазин-1-іл)-2-метилбензонітрил
 2-флуор-3-(4-пропілпіперазин-1-іл)бензонітрил
 3-(4-етилпіперазин-1-іл)-2-флуорбензонітрил
 2-флуор-3-[4-(2-метоксіетил)піперазин-1-іл]бензонітрил
 3-(4-алілпіперазин-1-іл)-2-флуорбензонітрил
 2-гідрокси-3-(4-пропілпіперазин-1-іл)бензонітрил
 3-(4-етилпіперазин-1-іл)-2-гідроксибензонітрил
 2-гідрокси-3-[4-(2-метоксіетил)піперазин-1-іл]бензонітрил
 3-(4-алілпіперазин-1-іл)-2-гідроксибензонітрил
 2-аміно-3-(4-пропілпіперазин-1-іл)бензонітрил
 2-аміно-3-(4-етилпіперазин-1-іл)бензонітрил
 2-аміно-3-[4-(2-метоксіетил)піперазин-1-іл]бензонітрил
 3-(4-алілпіперазин-1-іл)-2-амінобензонітрил
 3-(4-пропілпіперазин-1-іл)фталонітрил
 3-(4-етилпіперазин-1-іл)фталонітрил
 3-[4-(2-метоксіетил)піперазин-1-іл]фталонітрил
 3-(4-алілпіперазин-1-іл)фталонітрил
 2-хлор-3-(4-пропілпіперазин-1-іл)бензонітрил
 2-хлор-3-(4-етилпіперазин-1-іл)бензонітрил
 2-хлор-3-[4-(2-метоксіетил)піперазин-1-іл]бензонітрил
 3-(4-алілпіперазин-1-іл)-2-хлорбензонітрил
 Найкращими структурами у цьому класі є:
 1-[2-флуор-3-(трифлуорметил)феніл]-4-пропілпіперазин
 1-етил-4-[2-флуор-3-(трифлуорметил)феніл]піперазин
 1-[2-флуор-3-(трифлуорметил)феніл]-4-(2-метоксіетил)піперазин
 1-аліл-4-[2-флуор-3-(трифлуорметил)феніл]піперазин
 1-[2-хлор-3-(трифлуорметил)феніл]-4-пропілпіперазин
 1-[2-хлор-3-(трифлуорметил)феніл]-4-етилпіперазин
 1-[2-хлор-3-(трифлуорметил)феніл]-4-(2-метоксіетил)піперазин
 1-аліл-4-[2-хлор-3-(трифлуорметил)феніл]піперазин

1-[2-флуор-3-(метилсульфоніл)феніл]-4-пропілпіперазин
 1-етил-4-[2-флуор-3-(метилсульфоніл)феніл]піперазин
 1-[2-флуор-3-(метилсульфоніл)феніл]-4-(2-метоксіетил)піперазин
 1-аліл-4-[2-флуор-3-(метилсульфоніл)феніл]піперазин
 1-[2-хлор-3-(метилсульфоніл)феніл]-4-пропілпіперазин
 1-[2-хлор-3-(метилсульфоніл)феніл]-4-етилпіперазин
 1-[2-хлор-3-(метилсульфоніл)феніл]-4-(2-метоксіетил)піперазин
 1-аліл-4-[2-хлор-3-(метилсульфоніл)феніл]піперазин
 1-[2-флуор-3-[(трифлуорметил)сульфоніл]феніл]-4-пропілпіперазин
 1-етил-4-[2-флуор-3-[(трифлуорметил)сульфоніл]феніл]піперазин
 1-[2-флуор-3-[(трифлуорметил)сульфоніл]феніл]-4-(2-метоксіетил)піперазин
 1-аліл-4-[2-флуор-3-[(трифлуорметил)сульфоніл]феніл]піперазин
 1-[2-хлор-3-[(трифлуорметил)сульфоніл]феніл]-4-пропілпіперазин
 1-[2-хлор-3-[(трифлуорметил)сульфоніл]феніл]-4-етилпіперазин
 1-[2-хлор-3-[(трифлуорметил)сульфоніл]феніл]-4-(2-метоксіетил)піперазин
 1-аліл-4-[2-хлор-3-[(трифлуорметил)сульфоніл]феніл]піперазин
 Об'єм замісників сполук формули 1 є важливим. Зокрема, виявлено, що якщо розрахований об'єм за ван дер Ваальсом R_2 більше 27\AA^3 , тоді загальний об'єм за ван дер Ваальсом R_1 та R_2 (R_1+R_2) не повинен бути більше 70\AA^3 . Одним прикладом, що виявлено як неактивний є: 4-[3-(метилсульфоніл)-2-(трифлуорметил)феніл]-1-пропілпіперидин, у котрого загальний об'єм є 71\AA^3 , а об'єм для R_2 більше 27.

Полярність сполуки формули 1 також є важливою для отримання сполук, що мають висок активність. Зокрема, виявлено, що розрахована константа розподілення октанол / вода повинна бути більше 0,6, переважно більше 0,9.

Заявлений винахід також стосується проміжних сполук, котрі застосовують у синтезі сполук формули 1. Одна така проміжна сполука має структуру:



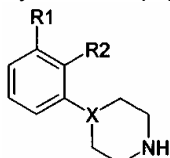
де R_1 , R_2 , R_3 та R_4 визначені вище.

У цій групі сполук, R_i переважно вибрано з групи: OSO_2CF_3 , OSO_2CH_3 , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 ,

COCH_3 , COCF_3 , CN , та CF_3 . Більш переважно, R_1 вибрано з групи: OSO_2CH_3 , SO_2CH_3 та SO_2CF_3 .

В одному втіленні R_2 вибрано з групи: F , Cl та OH (за умови, що R_1 не представляє SO_2CH_3 , SO_2CF_3). У ще одному втіленні R_3 вибрано з групи: n -пропіл та етил. Особливо кращими сполуками винаходу є ті, у котрих R_2 - F , а R_3 вибрано з групи: n -пропіл та етил. Ще кращими сполуками винаходу є ті, у котрих R_1 - SO_2CH_3 , R_2 - F , а R_3 вибрано з групи: n -пропіл та етил.

Ще один напівпродукт у синтезі сполук формули 1 має формулу



у котрій X , R_1 , R_2 та R_4 визначені вище.

Такі потрібні проміжні сполуки є тими, у котрих R_1 вибрано з групи: OSO_2CF_3 , OSO_2CH_3 , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , COCH_3 , COCF_3 , CN та CF_3 . Наступні такі потрібні проміжні сполуки є тими, у котрих R_1 вибрано з групи: OSO_2CH_3 , SO_2CH_3 та SO_2CF_3 . Крім того, R_2 може бути вибраним з групи: F , Cl та OH (за умови, що R_1 не представляє SO_2CH_3 , SO_2CF_3).

Винахід також стосується застосування сполуки формули 1 для виробництва фармацевтичної композиції для лікування розладу центральної нервової системи, та самої фармацевтичної композиції. Заявлений винахід стосується способу лікування розладів центральної нервової системи, застосуванням терапевтично ефективної кількості сполуки формули 1 до ссавця, охоплюючи людину, що потерпає від такого розладу. Заявлений винахід також стосується способу лікування будь-якого розладу, згаданого тут, застосуванням терапевтично ефективної кількості сполуки формули 1 до ссавця, охоплюючи людину, що потерпає від такого розладу.

Сполуки згідно з винаходом виявляють допамін-модуляційні властивості та вони і їх фармацевтичні композиції корисні у лікуванні ряду розладів центральної нервової системи, охоплюючи психіатричні та неврологічні розлади. Зокрема, сполуки та їх фармацевтичні композиції, що можна застосовувати у лікуванні розладів центральної нервової системи, де допамінергічна система є дисфункціональною внаслідок безпосередніх або небезпосередніх причин.

Сполуки та композиції згідно з винаходом можна застосовувати для поліпшення усіх форм психозу, охоплюючи шизофренію та шизоморфні та біполярні розлади, а також індуковані ліками психотичні розлади. Ятрогенні та неятрогенні психози та галюцинації можна лікувати також.

Розлади настрою та розлади з компонентом тривоги, депресію та обесивно-компульсивну хворобу можна лікувати також сполуками та композиціями згідно з винаходом

Сполуки з модуляційною дією на допамінергічні системи можна також застосовувати для поліпшення моторної та когнітивної функції та у лікуванні емоційних порушень, пов'язаних зі старінням, нейродегенеративними розладами (наприклад, слабоумство та пов'язані з віком когнітивні порушення) та розладами розвитку (як-то аутизм, гіперактивний розлад з дефіцитом уваги, церебральний параліч, синдром Жилля де ла Туретта), а також після поранення мозку. Такі поранення мозку можуть бути індуковані травмами, запаленням, інфекціями, неоплазмами, судинними причинами, гіпоксією чи метаболізмом, або токсичними реакціями на екзогенні хімікати, де екзогенні хімікати вибрані з групи: зловживання алкоголем чи наркотиками, фармацевтичними сполуками, токсинами, що забруднюють зовнішнє середовище.

Сполуки та фармацевтичні композиції згідно з винаходом можна також застосовувати при поведінкових розладах, звичайно спершу діагнованих у ранньому дитинстві, дитинстві, або юнацтві, а також при розладах регулювання імпульсів.

Їх можна також застосовувати для лікування зловживання алкоголем чи наркотиками, а також розладів, охарактеризованих зловживанням їжею. Вони є крім того корисними для лікування стану, вибраного з групи: розлади сну, сексуальні розлади, розлади харчування, ожиріння, та головний та інший біль у станах, охарактеризованих посиленням тонусом м'язів.

Неврологічні показання охоплюють застосування сполук та їх фармацевтичних композицій для поліпшення психічної та моторної функції у хворобі Паркінсона та у пов'язаних синдромах паркінсонізму, дискінезії (охоплюючи індуковану L-DOPA дискінезію) та дистонії. Їх можна також застосовувати для поліпшення судом та тремору відмінного походження. Більш того, їх можна застосовувати для полегшення болю у станах, охарактеризованих посиленням тонусом м'язів.

Їх можна також застосовувати у лікуванні хвороби Гентингтона та інших розладів моторики, а також розладів моторики, індукованих ліками. Синдром утомлених ніг та пов'язані розлади, а також нарколепсію можна лікувати також сполуками згідно з винаходом.

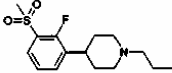
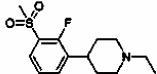
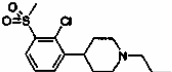
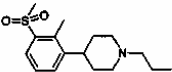
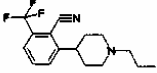
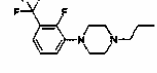
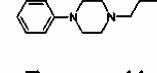
Сполуки та їх фармацевтичні композиції згідно з заявленим винаходом можна застосовувати для лікування хвороби Альцгеймера або пов'язаних зі слабоумством розладів.

Сполуки згідно з заявленим винаходом показані як такі, що виявляють профіль допамінергічного стабілізатору з поліпшеною потужністю. Вони мають дію на біохімічні показники у мозку з характерними особливостями антагоністів допаміну, наприклад, підвищуючих концентрації метаболітів допаміну.

Сполуки цього винаходу не показують, або показують тільки обмежену дію на спонтанну локомоцію у широких межах доз (Таблиця 2).

Таблиця 2

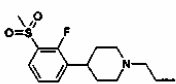
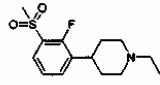
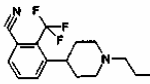
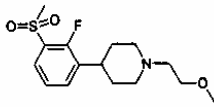
Дія сполук заявленого винаходу
на локомоторну активність необроблених ліками щурів.
Тварин розміщали у вимірники моторики негайно після застосування ліків та локомоторну активність ре-
єстрували протягом 60 хвилин (підсумок/60 хвил±СВ)

	Контрольна група	11 мкмоль/кг	33 мкмоль/кг	100 мкмоль/кг
 Приклад 1	7049 ± 1230	9500 ± 617	7371 ± 992	8103 ± 1047
 Приклад 2	8545 ± 1596	13113 ± 1795	12744 ± 1291	12530 ± 2577
 Приклад 3	7725 ± 1354	6078 ± 605	3023 ± 246	1327 ± 299
 Приклад 4	9485 ± 2066	8972 ± 1124	9023 ± 1415	4473 ± 924
 Приклад 7	9224 ± 1175	7008 ± 700	4694 ± 986	2829 ± 358
 Приклад 9	8246 ± 698	3721 ± 242	3518 ± 435	4265 ± 758
 Приклад 11	11346 ± 2133	5149 ± 374	4032 ± 828	3299 ± 637

У деяких випадках, зокрема, коли основна активність є низькою, вони можуть індукувати слабку поведінкову активацію (Таблиця 3). Поведінкова активація є обмеженою, не досягаючи сильного підвищення активності, індукованої прямими або непрямыми допамінергічними агоністами.

Таблиця 3

Дія сполук заявленого винаходу на локомоторну активність необроблених ліками щурів. Тварин розміщали у вимірники моторики негайно після застосування ліків та локомоторну активність реєстрували між 30 та 60 хвилинами (підсумок/30хвил. \pm СВ)

	Контрольна група	11 мкмоль/кг	33 мкмоль/кг	100 мкмоль/кг
 Приклад 1	241 \pm 131	1708 \pm 922	1337 \pm 141 (P=0,001)	1365 \pm 460 (P=0,057)
 Приклад 2	705 \pm 581	2254 \pm 804	2499 \pm 766 (P=0,1)	2418 \pm 703 (P=0,1)
 Приклад 13	400 \pm 175	960 \pm 710	2870 \pm 613 (P=0,008)	4366 \pm 1389 (P=0,030)
 Приклад 17	559 \pm 252	1836 \pm 504 (P=0,064)	1258 \pm 623	1085 \pm 211

Протягом цього тварини звикають до їх зовнішнього середовища, а тому локомоторна активність є низькою у контрольній групі.

З іншого боку, кращі речовини зменшують підвищення активності, індукованої прямими або

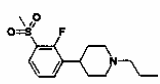
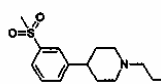
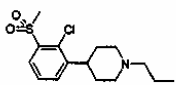
непрямими допамінергічними агоністами, тобто d-амфетаміном та аналогами (Таблиця 4). Сполуки винаходу виявлені також як більш потужні ніж порівняльні приклади з WO01/145, WO01/146 та US4.415,736 (котрі виявлені як неактивні).

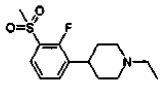
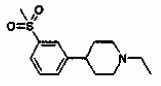
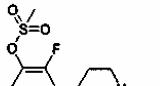
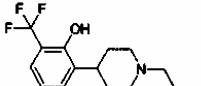
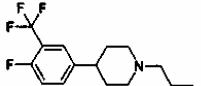
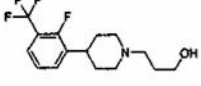
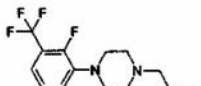
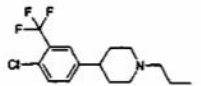
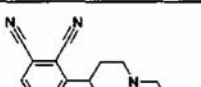
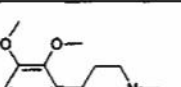
Таблиця 4

Дія сполук заявленого винаходу на зменшення індукованої амфетаміном гіперлокомоції.

Порівняльні приклади з рівня техніки охоплено також.

Для способів та статистичних розрахунків дивись наведені тести

Приклади	ED ₅₀ мкмоль/кг	Порівняльні Приклади	ED ₅₀ мкмоль/кг
 Приклад 1	16 (8,8 – 31)	 Приклад 6 з WO01/46145	52 (35 – 76)
 Приклад 3	11 (8,2 – 17)		

 <p>Приклад 2</p>	<p>28</p> <p>(19 – 56)</p>	 <p>Приклад 12 з WO01/46145</p>	<p>86</p> <p>(34 – 137)</p>
 <p>Приклад 33</p>	<p>19</p> <p>(8,7 – 38)</p>		
 <p>Приклад 29</p>	<p>16</p> <p>(8,7 – 26)</p>	 <p>Приклад 43 з WO01/46146</p>	<p>30</p> <p>(21 – 44)</p>
 <p>Приклад 32</p>	<p>12,4</p> <p>(8,3 – 17)</p>		
 <p>Приклад 9</p>	<p>1,4</p> <p>(0,4 – 2,6)</p>	 <p>Приклад 9 з WO01/46146</p>	<p>34</p> <p>(12 – 54)</p>
 <p>Приклад 31</p>	<p>6,2</p> <p>(2,9 – 10)</p>	 <p>Приклад 1 та 2 у US 4,415,736</p>	<p>Неактивн.</p>

Таким чином, сполуки цього винаходу показують профіль допамінергічного стабілізатору (дивись у таблиці 1-4) з поліпшеною потужністю (дивись у таблиці 1 та 4). Внаслідок встановленого залучення допаміну у багато функцій центральної нервової системи та клінічний дефіцит зараз доступних фармацевтичних засобів, що діють на допамінові системи, новий клас допамінергічних модуляторів цього винаходу можна вважати кращими за зараз відомі допамінергічні сполуки у лікуванні кількох розладів, пов'язаних з дисфункціями центральної нервової системи, у термінах ефективності, а також побічної дії.

Сполуки заявленого винаходу показані також як такі, що виявляють високу метаболічну стабільність у мікросомах печінки щурів, виміряну як перетворення за 15 хвилин (Приклад 1: 3%, Приклад 2: 1%, Приклад 4: 4%, Приклад 7: 22%, Приклад 8: 49%) та висока пероральна біодоступність у щурів, показана прикладом 1 (приблизно 100%), Приклад 2 (87%), Приклад 7 (29%).

Ці сполуки таким чином придатні для отримання перорально застосовуваних фармацевтичних засобів. У рівні техніки нема вказівок, як отримувати сполуки з профілем стабілізатору допаміну (Таблиці 1-4) з поліпшеною потужністю стосовно допамінових систем у мозку.

Фармакологія

Доступні свідчення, що допамінергічна нейротрансмісія у центральній нервовій системі є порушеною у психіатричних та неврологічних хворобах. У багатьох випадках, наприклад, у шизофренії, хворобі Паркінсона, хворобі Гентингтона, біполярному розладі та у слабкості фармакотерапії на основі антагонізму або агонізму стосовно рецепторів допаміну корисні, але не оптимальні. В останні роки зроблено багато спроб у пошуку нових та селективних сполук для підтипів рецепторів допаміну (D1, D2, D3, D4, D5) для поліпшення ефективності та зменшення побічної дії.

Заявлений винахід пропонує ще один принцип для нових терапевтичних засобів на основі взає-

модій з допаміновою системою. Винахід стосується сполук, що мають, як їх головну особливість, стабілізуючу дію на допамінергічну систему мозку.

Опис тваринних моделей, застосовуваних у винаході

Сполуки згідно з винаходом мають дію на нейрорхімію мозку подібно антагоністам стосовно рецепторам допаміну D2 (тобто залежне від дози підвищення метаболіту допаміну DOPAC, у регіонах кори, смугастого тіла та лімбічної зони мозку). Сполуки згідно з винаходом не, або показують тільки обмежену інгібіторну дію на спонтанну локомоцію. У деяких станах вони можуть індукувати поведінкову активацію. Поведінкова активація є обмеженою, не досягаючи сильного підвищення активності, індукованої прямими або непрямыми агоністами рецепторів допаміну. Однак, кращі речовини зменшують підвищення активності, індукованої непрямим допамінергічним агоністом d-амфетамін. Підвищення активності після лікування d-амфетаміном є стандартною моделлю гіпердопамінергії (Таблиця 4). У цій моделі допамінергічна нейротрансмісія є посиленою системним застосуванням d-амфетаміну у дозах, що є достатньо високими для продукування великого підвищення у локомоторній активності. Здатність сполуки до антагонізації цієї гіперактивності відображує антидопамінергічні властивості, котрі є частиною профілю допамінергічного стабілізатору. Крім того, антагонізм індукованої d-амфетаміном гіперактив-

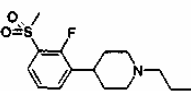
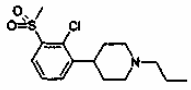
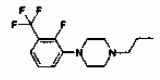
ності широко застосовують як стандартний аналіз антипсихотичної активності (дивись Psychopharmacology 4th Generation of progress Chapter 68, p.793-795).

Ще одна тваринна модель антипсихотичної активності є на основі застосування антагоністу глутамату МК-801. Антагоністи глутамату (тобто антагоністи NMDA), можуть індукувати психози у людини (дивись Psychopharmacology, 4th Generation of progress Chapter 101, p.1205 та 1207) та індукують поведінкові аберації у тварини. Таким чином, здатність ліків викликати шизофренію та психотичні стани можна вимірювати застосуванням поведінкових моделей на основі експериментально індукованих риноглутаматергічних станів. У цьому дослідженні антагоніст NMDA МК-801 (0,7мг/кг і.п.) застосовували для створення риноглутаматергічного стану, де щури виявляють аномальну гіперактивну поведінку. Сполуки заявленого винаходу залежно від дози реверсують поведінкову аберацію, індуковану МК-801 (дивись Таблицю 5).

Відомо, що допамінергічні системи мозку сильно взаємодіють з іншими системами медіаторів (дивись Psychopharmacology, 4th Generation of progress, Chapter 101, pages 1208-1209). Такі взаємодії можуть пояснити потужну дію допамінергічних стабілізаторів на поведінкові аберації, індуковані антагоністом глутамату МК-801, хоч ці аберації не є головним чином на основі змін або викликані змінами у допамінергічній передачі.

Таблиця 5

Дія сполук заявленого винаходу на локомоторну активність попередньо оброблених МК-801 щури (0,7мг/кг і.п. за 90 хвилин до тест-сполуки). Тварин розміщали у вимірники моторики негайно після застосування тест-сполуки та локомоторну активність реєстрували між 30 та 60 хвилин після застосування (підсумок/30хвил.±СВ)

	Контрольна група	МК-801 0,7 мг/кг і.п.	МК + приклад 33 мкмоль/кг
 Приклад 1	578 ± 510	51333 ± 2148	29636 ± 10019 (P=0,08)
 Приклад 3	369 ± 330	25899 ± 9703	4911 ± 2953 ¹ (P=0,08)
 Приклад 9	47 ± 21	45714 ± 7127	5916 ± 1918 ² (P=0,002)

1) 100 мкмоль/кг

2) 11 мкмоль/кг

Терапевтичне застосування допамінергічних стабілізаторів

Заявлений винахід стосується сполук, що мають, як їх головну особливість, стабілізуючу дію на допамінергічну систему мозку. Ці сполуки корисні для лікування розладів центральної нервової системи, у котрих симптоми можуть бути викликані допамінергічними функціями.

Дивись такі посилання:

* Шизофренія та психоз, *Psychopharmacology 4th Generation of progress Chapter 26*, p.295-301;

* Хвороба Паркінсона (*Psychopharmacology 4th Generation of progress Chapter 26*, p.295, Chapter 1479-1482);

* Розлади з компонентом тривоги (*Psychopharmacology 4th Generation of progress Chapter 21*, p.227 та 237, Chapter 111, p.1317-1318 та 1320);

* Розлади настрою (*Psychopharmacology 4th Generation of progress Chapter 80*, p. 921-928; та

* Зловживання алкоголем чи наркотиками (*Psychopharmacology 4th Generation of progress Chapter 25*, p.283 та 292, Chapter 66, p.759-760, Chapter 147, p.1725 (дивись також Nisell et al., "Systemic Nicotine-Induced Dopamine Release in the Rat Nucleus Accumbens is Regulated by Nicotinic receptors in the Ventral Tegmental Area; Synapse (1994) 16: 36-44). Chapter 149, p.1745-1747 and 1751-1752). Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats Di Chiara et al Proc Natl Acad Sci USA 85, 5274,1988. Drug addiction as a disorder of associative learning. Role of nucleus accumbens shell/extended amygdala dopamine Ann N.Y. Acad Sci 877,461,1999.

Як показано цими посиланнями, заявлені стани позначені у рівні техніки як хвороби, котрі стосується допамінергічної нейротрансмісії

Крім того, фармакологічна взаємодія з допамінергічною нейротрансмісією є, можна вважати, корисною у лікуванні кількох розладів центральної нервової системи, котрі не є загалом, можна вважати, безпосередньо викликаними порушеннями у допамінергічній нейротрансмісії. Наприклад, симптоми хвороби Гентингтона та інших розладів моторики можна лікувати допамінергічними засобами внаслідок залучення допаміну у моторні функції (дивись *Psychopharmacology 4th Generation of progress, Chapter 26*, p.295-301). Подібно, відомо, що когнітивні розлади (дивись *Psychopharmacology 4th Generation of progress Chapters 25*, p.292, Chapter 120, p.1417 та 1420, Chapter 123, p.1447 та 1452 та 1455-1457) аутизм (дивись *Psychopharmacology 4th Generation of progress Chapter 142*, p. 1653 та 1661), розлад з дефіцитом уваги та гіперактивністю (дивись *Psychopharmacology 4th Generation of progress Chapter 141*, p.1643 та 1649-1650), сексуальні розлади (дивись *Psychopharmacology 4th Generation of progress Chapters 65*, p.743-746 та Chapter 22, p. 245 та 254) та розлади харчування (дивись *Psychopharmacology 4th Generation of progress Chapters 137*, p.1600, Chapter 138, p.1609-1610 та 1612) можна лікувати засобами, котрі взаємодіють

з допамінергічною передачею. Таким чином, вищевикладені посилання свідчать, що сполуки винаходу могли б бути корисними у лікуванні таких хвороб.

Депресія

Допамін та норепінефрин є катехоламінами. Катехоламінові гіпотези депресії сформульовані 1960-их (Schildkraut 1967). Існують свідчення стосовно ролі норепінефрину у депресії (*Principles of Neuropsychopharmacology*, 1997, Sinauer Associates Inc, USA. Chapter 19, p.838-9). Існують також свідчення стосовно ролі допаміну у депресії (*Principles of Neuropsychopharmacology*, 1997, Sinauer Associates Inc, USA. Chapter 19, p.848). Аномальності у корі головного мозку описані у страждаючих від глибокої депресії (*Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress*, 2002, American college of Neuropsychopharmacology, USA, Chapter 73, p.1054 та chapter 74, p.1067)

Деякі антидепресанти мають домінуючу дію на позаклітинні рівні норепінефрину та допаміну у порівнянні з 5-HT у корі головного мозку, як виміряно мікродіалізом. Звичайною особливістю для усі клінічно ефективних класів антидепресантів є підвищення рівнів допаміну та норепінефрину у корі головного мозку (Tanda, Carboni et al. 1994; Millan, Lejeune et al. 2000). Клінічно ефективний антидепресант міртазапін (ремерон) показаний як такий, що особливо підвищує позаклітинні норепінефрин та допамін у корі головного мозку (Дивись Фіг.1, Devoto, Flore et al. 2004). Оскільки сполуки заявленого винаходу підвищують рівні допаміну та норепінефрину у корі головного мозку ми вважаємо, що вони функціонують як антидепресанти (дивись Фіг.2, Приклад 2 заявленого винаходу).

Фіг.1. Ремерон 10мг/кг п.ш. кора головного мозку

Ремерон ін'єктовано (п.ш.) у час 0. Значення наведено у графі процент контролю відносно основного значення. Мікродіаліз проводили для щурів, що прокинулися та вільно рухаються. Планки погіршностей=СВ

Фіг.2. 50мг/кг п.ш. сумарно. Аміни кори головного мозку:

Приклад 2 ін'єктовано (п.ш.) у час 0. Значення наведено у графі процент контролю відносно основного значення. Мікродіаліз проводили для щурів, що прокинулися та вільно рухаються. Планки погіршностей=СВ

Посилання:

Devoto, P., G. Flore, L. Pira, G. Longu and G. L. Gessa (2004). "Mirtazapine-induced corelease of dopamine and noradrenaline from noradrenergic neurons in the medial prefrontal and occipital cortex." *Eur J Pharmacol* 487(1-3): 105-11.

Millan, M. J., F. Lejeune and A. Gobert (2000). "Reciprocal autoreceptor and heteroreceptor control of serotonergic, dopaminergic and noradrenergic transmission in the frontal cortex: relevance to the actions of antidepressant agents." *J Psychopharmacol* 14(2): 114-38.

Tanda, G., E. Carboni, R. Frau and G. Di Chiara (1994). "Increase of extracellular dopamine in the

prefrontal cortex: a trait of drugs with antidepressant potential?" *Psychopharmacology* (Beii) 115(1-2): 285-8.

Schildkraut, J. J. (1967). "The catecholamine hypothesis of affective disorders. A review of supporting evidence." *Int J Psychiatry* 4(3): 203-17.

Способи отримання

Сполуки винаходу можна отримувати, як показано нижче у схемах 1-4. Однак, винахід не обмежено цими способами. Сполуки можна також отримувати, як описано для структурно пов'язаних сполук у рівні техніки. Реакції можна проводити стандартними способами^{1,2}, або як описано у при-

кладах. Вихідні матеріали для процесів, описаних у цій заявці відомі або можна легко отримувати звичайними способами з комерційно доступних хімікатів.

Фахівцям ясно, що для отримання сполуки винаходу альтернативним, а у деяких випадках більш зручним чином окремі етапи вищезазначених процесів можна проводити у відмінному порядку, та/або окремі реакції можна проводити на відмінних етапах загального шляху (тобто хімічні перетворення можна проводити на відмінних напівпродуктах у певних реакціях).

СХЕМА 1

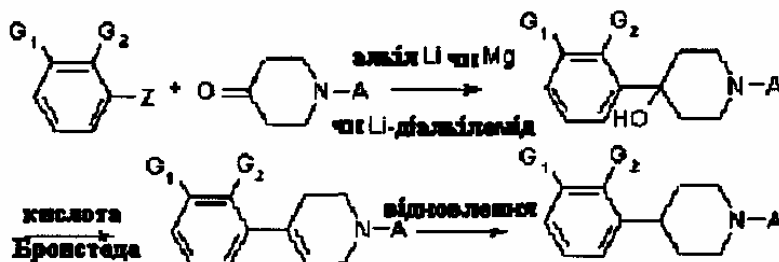


СХЕМА 2

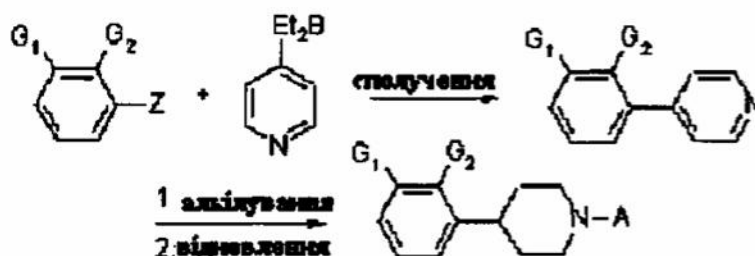


СХЕМА 3

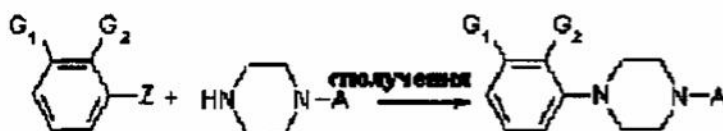
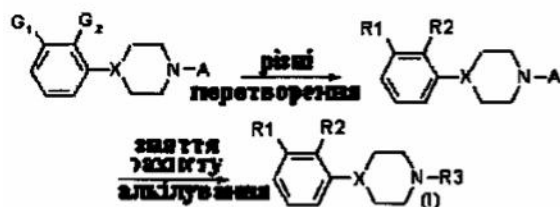


СХЕМА 4



Замісники у схемах 1-4, є такими: Z - відщеплювана група, G1-R1 або група, що можна перетворювати у R1, G2-R2 або група, що можна перетворювати у R2, A - алкіл, гідроген або захисна група. X, R1, R2 та R3 визначені вище.

Посилання:

1. Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations Richard C

Larock, 22 October, 1999 Wiley-VCH, ISBN: 0471190314

2. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th Edition. Michael B. Smith, Jerry March, January 15, 2001 Wiley-Interscience, ISBN: 0471585890

Термін "пацієнт", що застосовано тут, стосується особи, що потребує лікування згідно з винаходом.

Термін "лікування", що застосовано тут, стосується лікування для зцілення чи полегшення хвороби або стану та лікування для попередження розвитку хвороби або стану. Лікування можна проводити як гостре чи хронічне.

Будь-які хімічні формули або назви, надані тут охоплюють усі стерео та оптичні ізомери та рацемати і їх суміші у будь-якому співвідношенні. Різні ізомери можна отримати стандартними способами, добре відомими фахівцям, наприклад, хроматографією або фракційною кристалізацією. Наприклад, цис/транс-суміші можна розділяти на окремі стереоізомери стереоселективним синтезом. Епантиомери або діастереомери можна виділяти розділенням їх сумішей, наприклад фракційною кристалізацією, розділенням або ВЕРХ. Альтернативно розділення можна досягти дериватизацією з хіральним реагентом. Стереоізомери можна робити стереоселективним синтезом зі стереохімічно чистих вихідних матеріалів в умовах, котрі не спричиняють втрати стереохімічної чистоти. Усі стереоізомери є у рамках винаходу.

Сполуки заявленого винаходу можна виділяти з будь-якою чистотою стандартними способами та очистки можна досягти звичайними засобами, відомими фахівцям, як-то перегонкою, перекристалізацією та хроматографією.

Заявлений винахід стосується фармацевтичних композицій, що містять сполуки заявленого винаходу, та їх застосування у лікуванні розладів центральної нервової системи. Для утворення нетоксичних фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей сполук згідно з винаходом можна застосовувати органічні та неорганічні кислоти. Придатні кислотно-адитивні солі сполук заявленого винаходу охоплюють фармацевтично прийнятні солі, як-то толуолсульфонат, метансульфонат, фумарат, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, нітрат, ацетат, лактат, цитрат, кислот цитрат, тарtrat, бітарtrat, аліфатичний, аліциклічний, ароматичний або гетероциклічний карбоксилат, сукцинат, малеат, фумарат, гдюконат, гліколат, сахарат, аскорбат, ацетат, пропіонат, бензоат, піруват, памоат [тобто, 1,1'-метиле-біс-(2-гідрокси-3-нафтоат)], фосфат, кислий фосфат, сульфат або бісульфат. Ці солі легко отримують способами, відомими у рівні техніки. Зрозуміло, що сполуки заявленого винаходу можуть існувати у сольватованій, а також несольватованій формах як-то, наприклад, гідратованій формі.

Фармацевтична композиція, що містить сполуку згідно з винаходом, може також містити речовини, застосовувані для полегшення продукування фармацевтичного препарату або застосування препаратів. Такі речовини добре відомі фахівцям та можуть наприклад бути фармацевтично прийнятними ад'ювантами, носіями та консервантами.

У клінічній практиці сполуки згідно з заявленим винаходом звичайно застосовують перорально, ректально, назально або ін'єкцією, у формі фармацевтичних препаратів, що містять активну скла-

дову як вільну основу або як фармацевтично прийнятну нетоксичну кислотно-адитивну сіль, як-то гідрохлорид, лактат, ацетат або сульфамат, в асоціації з фармацевтично прийнятним носієм. Носій може бути твердим, напівтвердим або рідким препаратом. Звичайно активна речовина має вміст між 0,1 та 99мас% препарату, більш конкретно між 0,5 та 20мас% для препаратів, призначених для ін'єкції, та між 0,2 та 50мас% для препаратів, придатних для перорального застосування.

Для продукування фармацевтичних препаратів, що містять сполук згідно з винаходом у формі одиничних доз для перорального застосування, вибрану сполуку можна змішувати з твердим наповнювачем, як-то, лактоза, сахароза, сорбітол, манітол, крохмалі як-то картопляний крохмаль, кукурудзяний крохмаль або амілопектин, похідні целюлози, зв'язуючим як-то желатин або полівінілпіролідін, та мастилом, як-то матій стеарат, кальцій стеарат, поліетиленгліколь, воски, парафін, тощо, та тоді пресувати у таблетки. Якщо потрібні покриті таблетки, серцевини (отримані як описано вище) можна покривати концентрованим розчин цукру, котрий може містити, наприклад, гуміарабік, желатин, тальк, титан діоксид, тощо. Альтернативно, таблетку можна покривати полімером, відомим фахівцям, розчиненим у легко летючому органічному розчиннику або суміші органічних розчинників. Барвники можна додавати до цих покриттів для легкої відмінності між таблетками, що містять відмінні активні речовини або відмінні кількості активної сполуки.

Для отримання м'яких желатинових капсул, активну речовину можна змішувати з, наприклад, рослинною олією або поліетиленгліколем. Тверді желатинові капсули можуть містити гранули активної речовини із застосуванням вищезгаданих наповнювачів для таблеток, наприклад, лактози, сахарози, сорбітолу, манітолу, крохмалів (як-то, картопляний крохмаль, кукурудзяний крохмаль або амілопектин), похідних целюлози або желатину. Також рідкі препарати або напівтверді препарати ліків можна заповняти у тверді желатинові капсули.

Приклади композицій таблеток та капсул, придатних для перорального застосування, надані нижче:

Таблетка I	мг/таблетку
Сполука 100	
Лактоза Ph. Eur	182,75
Кроскармелоза-натрій	12,0
Паста кукурудзяного крохмалю (5%мас/об, паста)	2,25
Магній стеара т	3,0
Таблетка II	мг/таблетку
Сполука 50	
Лактоза Ph.Eur	223,75
Кроскармелоза-натрій	6,0
Кукурудзяний крохмал	15,0
Полівінілпіролідон (5%мас/об, паста)	2,25
Магній стеарат	3,0

Таблетка III	мг/габлетку
Сполука 1,0	
Лактоза Ph.Eur	93,25
Кроскармелоза-натрій	4,0
Паста кукурудзяного крохмалю (5%мас/об, паста)	0,75
Магній стеарат	1,0
Капсула	мг/капсулу
Сполука 10	
Лактоза Ph.Eur	488,5
Магній	1,5

Одиничні дози для ректального застосування можуть бути розчинами або суспензіями або їх можна отримувати у формі супозиторіїв, що містять активну речовину у суміші з нейтральною жирною основою, або желатиновими ректальними капсулами, що містять активну речовину у суміші з рослинною олією або парафіновим маслом. Рідкі препарати для перорального застосування можуть бути у формі сиропів або суспензій, наприклад, розчинів, що містять приблизно від 0,2% до 20мас% описаної тут активної речовини з сумішшю етанолу, води, гліцерину та пропіленгліколю з цукром. Як варіант, такі рідкі препарати можуть містити барвники, ароматизатори, сахарин та карбоксиметилцелюлозу як загусник, або інші наповнювачі, відомі фахівцям.

Розчини для парентерального застосування ін'єкцією можна отримувати у водному розчині водорозчинної фармацевтично прийнятної солі активної речовини, переважно у концентрації приблизно від 0,5% до 10мас%. Ці розчини можуть також містити стабілізатори та/або буферувальні засоби та можуть бути запропоновані у різних одиничних дозах в ампулах. Застосування до пацієнта, якого лікують, зрозумілі фахівцям.

Для інтраназального застосування або застосування інгаляцією сполуки заявленого винаходу можна вводити у формі розчину, сухого порошку або суспензії. Застосування можна здійснювати через ємність з розпилювальним насосом, що стискає або накачує пацієнт, або аерозольним спреєм з аерозольної тари або розпилювачу із застосуванням придатного пропеленту, як-то, дихлордифлуорметан, трихлорфлуорметан, дихлортетрафлуоретан, карбон діоксид або інший придатний газ. Сполуки винаходу можна також застосовувати інгалятором сухого порошку як мілко подрібнений порошок у комбінації з носієм (як-то, сахарид) або як мікросфери. Інгалятор, розпилювальний насос або аерозольний спрей можуть бути одно- або багатодозовими. Дозування можна контролювати клапаном, що видає виміряну кількість активної сполуки.

Сполуки винаходу можна також застосовувати у композиції з регульованим вивільненням. Сполуки вивільняються з потрібною швидкістю для підтримання постійної фармакологічної активності протягом потрібного періоду часу. Такі форми дозування забезпечують доставку ліків до тіла протягом попередньо визначеного періоду часу та таким чином підтримують рівні ліків у терапевтичних межах протягом довгих періодів часу, ніж звичайні

нерегульовані композиції. Сполуки можна також формувати у композиції з регульованим вивільненням, у котрих вивільнення активної сполуки є цільовим. Наприклад, вивільнення сполуки може бути обмеженим певним регіоном травної системи через чутливу до рН композицію. Такі композиції добре відомі фахівцям.

Залежно від розладу та пацієнта, якого лікують, та шляху застосування, композиції можна застосовувати у різних дозах. Дозування також залежить від відношення потужності до абсорбційної здатності та частоти та шляху застосування. Такі дози можна застосовувати раз, двічі або три чи більше разів на добу. Сполуки цього винаходу можна застосовувати до суб'єктів у дозах від 0,01мг до 500мг на кг маси тіла на добу, хоч і у залежності від маси, статі та стану суб'єкта, якого лікують, стану хвороби, яку лікують та певного вибраного шляху застосування. Однак, рівень дозування, що є у межах приблизно від 0,1мг до 10мг на кг маси тіла на добу, при разовому або роздільному дозуванні є найкращим для людини для лікування хвороб. Альтернативно, рівень дозування є таким, щоб отримати концентрацію у сироватці між 0,1нМ до 10мкМ сполуки.

Винахід далі ілюстровано нижченаведеними прикладами, котрі не обмежують його рамок.

Приклад 1:

4-[2-ФЛУОР-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНІЛ)ФЕНІЛ]-1-ПРОПІЛПІПЕРИДИН

До розчину 4-[2-флуор-3-(метилсульфоніл)феніл]піперидину (0,4г, 1,55ммоль) в ацетонітрилі (40мл) додавали калій карбонат (0,3г, 2,17ммоль) та 1-йодпропан (0,151мл, 1,55ммоль) та суміш гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом 15 годин. Суміш охолоджували до зовнішньої температури та додавали воду (50мл). Водний залишок екстрагували етилацетатом (3×50мл) та поєднані органічні фази сушили, концентрували та очищали флеш-хроматографією на колонці (етилацетат/метанол, 1:1) для отримання заголовної сполуки (0,37г, 79%). Амін перетворювали у гідрохлорид та перекристалізовували з суміші етанол/діетиловий етер: Точк.пл. 255-257°C. МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 299 (M+, 2), 271 (16), 270 (bp), 147 (9) 133 (10).

Приклад 2:

1-ЕТИЛ-4-[2-ФЛУОР-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНІЛ)ФЕНІЛ]-ПІПЕРИДИН

Отримання за прикладом 1: 4-[2-флуор-3-(метилсульфоніл)феніл]піперидин (0,185г, 0,72ммоль), ацетонітрил (10мл), калій карбонат (0,2г, 1,44ммоль), 1-йодетан (0,06мл, 0,75ммоль). Вихід: 0,15г (73%). Амін перетворювали у кілька відмінних солей та перекристалізовували з суміші етанол/діетиловий етер. Гідрохлорид точк.пл. 273-275°C, гідробромід точк.пл. 267-268°C, фумарат точк.пл. 204-206°C, оксалат точк.пл. 163-165°C, сульфат точк.пл. 263-265°C, малеат точк.пл. 112-113°C. МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 285 (M+, 12), 271 (15), 270 (bp), 147 (7) 133 (8).

Приклад 2: (синтезовано ще одним шляхом)

1-ЕТИЛ-4-[2-ФЛУОР-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНІЛ)ФЕНІЛ]ПІПЕРИДИН

Суміш 1-етил-4-[2-флуор-3-(метилсульфоніл)феніл]-1,2,3,6-тетрагідропіридину (5г, 17,7ммоль), мурашиної кислоти (3,4мл, 90ммоль) та паладію на вугіллі (1,1г) в ізопропа-нолі (50мл) струшували в апараті Парра протягом 20 годин. Реакційну суміш фільтрували через шар броунмілериту та фільтрат концентрували та випарювали до сухого стану. Водний натрій карбонат (10%, 200мл) додавали та суміш екстрагували етилацетатом (3×100мл). Поєднані органічні фази сушили (MgSO₄) та випарювали до сухого стану. Флеш-хроматографія на колонці (етилацетат/метанол, 1:1) дала заголовну сполуку (3,5г, 70%). Амін перетворювали у гідрохлорид та перекристалізовували з суміші етанол/діетиловий етер: Точк.пл. 280,2°C. МС m/z (відносна інтенсивність, 70еВ) 285 (M+, 12), 270 (bp), 57 (19), 84(15)133(9).

Приклад 3:

4-[2-ХЛОР-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНІЛ)ФЕНІЛ]-1-ПРОПІЛПІПЕРИДИН

Суміш 4-[2-хлор-3-(метилсульфоніл)феніл]-1-пропіл-1,2,3,6-тетрагідропіридину (0,46г, 1,47ммоль), платина оксиду (0,11г) та гідрохлоридної кислоти (0,1мл, конц.) в метанолі (30мл) гідрували при 50фунт/кв.дюйм протягом 1 годин під воднем. Реакційну суміш фільтрували через шар броунмілериту та фільтрат концентрували та випарювали до сухого стану для отримання 0,48г сирого продукту як гідрохлориду. Очистка флеш-хроматографією на колонці (етилацетат/метанол, 1:1) дала заголовну сполуку (0,35г, 75%). Амін перетворювали у гідрохлорид та перекристалізовували з суміші етанол/діетиловий етер: Точк.пл. 250-252°C. МС m/z (відносна інтенсивність, 70еВ) 315 (M+, 3), 288 (37), 287 (15), 286 (bp) 129 (7).

Приклад 4:

4-[2-МЕТИЛ-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНІЛ)ФЕНІЛ]-1-ПРОПІЛПІПЕРИДИН

Отримання за прикладом 1: 4-[2-метил-3-(метилсульфоніл)феніл]піперидин (0,41г, 1,62ммоль), ацетонітрил (40мл), калій карбонат (0,53г, 4,8ммоль) та 1-йодпропан (0,127мл, 1,62ммоль). Вихід: 0,238г (50%). Амін перетворювали у гідрохлорид та перекристалізовували з суміші етанол/діетиловий етер: Точк.пл. 233-235°C. МС m/z (відносна інтенсивність, 70еВ) 295 (M+, 4), 267 (17), 266 (bp), 129 (13), 115 (14).

Приклад 5:

3-(1-ЕТИЛПІПЕРИДИН-4-ІЛ)-2-ГІДРОКСИБЕНЗОНІТРИЛ

До розчину 3-(1-етилпіперидин-4-іл)-2-флуорбензонітрилу (10мг, 0,031ммоль) у диметилсульфоксиді (1мл) додавали 2-бутин-1-ол (4,3мг, 0,062ммоль) та калій трет-бутоксид (7мг, 0,063ммоль). Суміш гріли до 125°C у герметичній тубі мікрохвильовим випромінюванням протягом 120с. Водну гідрохлоридну кислоту (10%, 10мл) додавали та водну фазу промивали діетиловим етером (2×20мл). Водну фазу підлужували додаванням натрій гідроксиду (5М, 5мл) та екстрагували етилацетатом (3×20 мл). Поєднану органічну фазу сушили (MgSO₄) та випарювали під зменше-

ним тиском для отримання заголовної сполуки. МС m/z (відносна інтенсивність, 70еВ) 230 (M+, 60), 229 (24), 216 (23), 215 (bp) 110 (30).

Приклад 6:

2-(МЕТИЛСУЛЬФОНІЛ)-6-(1-ПРОПІЛПІПЕРИДИН-4-ІЛ)АНІЛІН

4-[2-флуор-3-(метилсульфоніл)феніл]-1-пропілпіперидин (0,45г, 1,52ммоль) розчиняли у розчині аміаку в метанолі (7М, 15мл). Суміш гріли до 160°C у герметичній тубі мікрохвильовим випромінюванням протягом 20 годин. Розчинник випарювали та сирий продукт очищали на препаративній ВЕРХ-системі. Вихід: 0,125г (30%). Амін перетворювали у гідрохлорид та перекристалізовували з суміші етанол/діетиловий етер: Точк.пл. 232-233°C. МС m/z (відносна інтенсивність, 70еВ) 296 (M+, 22), 267 (bp), 224 (31), 130 (23) 117 (20).

Приклад 7:

2-(1-ПРОПІЛПІПЕРИДИН-4-ІЛ)-6-(ТРИФЛУОРМЕТИЛ)БЕНЗОНІТРИЛ

До розчину 4-[2-флуор-3-(трифлуорметил)феніл]-1-пропілпіперидину (1,57г, 5,4ммоль) у N,N-диметилформаміді (35 мл) додавали натрій ціанід (1,0г, 20ммоль) та 18-краун-6-етер (50мг). Суміш гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом 15 годин та тоді доводили до зовнішньої температури. Водний натрій карбонат (10%, 50мл) додавали та фази розділяли. Водну фазу екстрагували етилацетатом (2×50мл) та поєднані органічні фази сушили (MgSO₄) та випарювали під зменшеним тиском для отримання масла. Очистка флеш-хроматографією на колонці (етилацетат/метанол, 1:1) дала заголовну сполуку: 0,72г (45%). Амін перетворювали у гідрохлорид та перекристалізовували з суміші етанол/діетиловий етер: Точк.пл. 272-274°C. МС m/z (відносна інтенсивність, 70еВ) 296 (M+, 4), 268 (16), 267 (bp), 204 (3), 184 (3).

Приклад 8:

4-[2-МЕТОКСИ-3-(ТРИФЛУОРМЕТИЛ)ФЕНІЛ]-1-ПРОПІЛПІПЕРИДИН

Отримання за прикладом 1: 4-[2-метокси-3-(трифлуор-метил)феніл]піперидин (0,38г, 1,47ммоль), ацетонітрил (40мл), калій карбонат (0,4г, 3,7ммоль) та 1-йодпропан (0,115мл, 1,47ммоль). Вихід: 0,33г (74%). Амін перетворювали у гідрохлорид та перекристалізовували з суміші етанол/діетиловий етер: Точк.пл. 235,5°C. МС m/z (відносна інтенсивність, 70еВ) 301 (M+, 7), 273 (22), 272 (bp), 229 (6), 159 (13).

Приклад 9:

1-[2-ФЛУОР-3-(ТРИФЛУОРМЕТИЛ)ФЕНІЛ]-4-ПРОПІЛПІПЕРАЗИН

Отримання за прикладом 1: 1-[2-флуор-3-(трифлуор-метил)феніл]піперазин (0,97г, 3,9 ммоль), ацетонітрил (50мл), калій карбонат (0,81г, 5,86ммоль) та 1-йодпропан (0,457мл, 4,6ммоль). Вихід: 0,57г (50%). Амін перетворювали у гідрохлорид та перекристалізовували з суміші етанол/діетиловий етер: Точк.пл. 180-181°C. МС m/z (відносна інтенсивність, 70еВ) 290 (M+, 22), 262 (13), 261 (bp), 218 (18), 190 (22).

Приклад 10:

1-[2-ФЛУОР-3-(ТРИФЛУОРМЕТИЛ)ФЕНІЛ]-4-(2-МЕТОКСІЕТИЛ)ПІПЕРАЗИН

Отримання за прикладом 1: 1-[2-флуор-3-(трифлуор-метил)феніл]піперазин (0,5г, 2,0ммоль), ацетонітрил (25мл), калій карбонат (0,42г, 3,0ммоль) та 1-бром-2-метоксіетан (0,189мл, 2,0ммоль). Вихід: 0,26г (42%). Амін перетворювали у гідрохлорид та перекристалізовували з суміші етанол/діетиловий етер: Точк.пл. 170-171°C. МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 306 (M+, 9), 262 (13), 261 (bp), 218 (23), 190 (23).

Приклад 11:

1-(2,3-ДИХЛОРФЕНІЛ)-4-ПРОПІЛПІПЕРАЗИН

Отримання за прикладом 1: 1-(2,3-дихлорфеніл)піперазин (1,0г, 3,74ммоль), ацетонітрил (40мл), калій карбонат (1,55г, 11,2ммоль) та 1-йодпропан (0,293мл, 3,74ммоль). Вихід: 0,23г (20%). Амін перетворювали у гідрохлорид та перекристалізовували з суміші етанол/діетиловий етер: Точк.пл. 220-221°C. МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 274 (M+, 15), 272 (M+, 22), 245 (63), 243 (bp), 174 (22), 172 (27).

Приклад 12:

1-АЛІЛ-4-[2-МЕТИЛ-3-

(МЕТИЛСУЛЬФОНІЛ)ФЕНІЛ]ПІПЕРИДИН

Отримання за прикладом 1: 4-[2-метил-3-(метилсульфоніл)феніл]піперидин (0,01г), ацетонітрил (2мл), калій карбонат (0,01) та алілбромід (0,01г). МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 293 (M+, 16), 292 (16), 278 (26), 266 (bp), 129 (19).

Приклад 13:

3-(1-ПРОПІЛПІПЕРИДИН-4-іл)-2-(ТРИФЛУОР-МЕТИЛ)БЕНЗОНІТРИЛ

Отримання за прикладом 7: 4-[3-флуор-2-(трифлуорметил)феніл]-1-пропілпіперидин (0,81г, 2,8ммоль), N,N-диметилформамід (30мл), натрій ціанід (0,5г, 10ммоль) та 18-краун-6-етер (30мг). Вихід: 0,53г (64%). Амін перетворювали у гідрохлорид та перекристалізовували з суміші етанол/діетиловий етер: Точк.пл. 266-269°C. МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 296 (M+, 3), 268 (16), 267 (bp), 204 (3), 184 (3).

Приклад 14:

3-(4-ПРОПІЛПІПЕРАЗИН-1-ІЛ)-2-(ТРИФЛУОР-МЕТИЛ)БЕНЗОНІТРИЛ

Отримання за прикладом 1: 3-Піперазин-1-іл-2-(трифлуорметил)бензонітрил (0,83г, 3,25ммоль), ацетонітрил (40мл), калій карбонат (0,88г, 8,1ммоль) та 1-йодпропан (0,255мл, 3,25ммоль). Вихід: 0,74г (77%). Амін перетворювали у гідрохлорид та перекристалізовували з суміші етанол/діетиловий етер: Точк.пл. 234-236°C. МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 297 (M+, 15), 269 (14), 268 (bp), 225 (26), 177 (8).

Приклад 15:

2-(МЕТИЛСУЛЬФОНІЛ)-6-(1-ПРОПІЛПІПЕРИДИН-4-ІЛ)БЕНЗОНІТРИЛ

Отримання за прикладом 7: 4-[2-флуор-3-(метилсульфоніл)феніл]-1-пропілпіперидин (0,2г, 0,67ммоль), N,N-диметилформамід (30мл), натрій ціанід (0,82г, 1,67ммоль) та 18-краун-6-етер (5мг). Вихід: 0,06г (29%). Амін перетворювали у гідрохлорид та перекристалізовували з суміші етанол/діетиловий етер: МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 306 (M+, 3), 279 (6), 278 (16), 277 (bp), 198 (5).

Приклад 16:

4-[3-ФЛУОР-2-(ТРИФЛУОРМЕТИЛ)ФЕНІЛ]-1-ПРОПІЛПІПЕРИДИН

До розчину 4-[3-флуор-2-(трифлуорметил)феніл]-1-пропіл-1,2,3,6-тетрагідропіридину (1,73г, 6,0ммоль) в етанолі (30мл) додавали нікель Рені (кашка у воді, 10мл) та реакційну суміш гідрували під воднем (50фунт/кв.дюйм) протягом 2 діб. Фільтрування через шар бро-унмілериту та випарювання фільтрату дало 1,35г сирого продукту. МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 289 (M+, 4), 261 (16), 260 (bp), 176 (6) 70 (20).

Приклад 17:

4-[2-ФЛУОР-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНІЛ)ФЕНІЛ]-1-(2-МЕТОКСІЕТИЛ)-ПІПЕРИДИН

Отримання за прикладом 1: 4-[2-флуор-3-(метилсульфоніл)-феніл]-піперидин (0,53г, 1,64ммоль), ацетонітрил (20мл), калій карбонат (0,45г, 3,2ммоль), 1-бром-2-метоксіетан (0,167мл, 1,72ммоль). МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 315 (M+, 1), 271 (14), 270 (bp), 147(10)133(9).

Приклад 18:

4-[2-ФЛУОР-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНІЛ)ФЕНІЛ]-1-МЕТИЛПІПЕРИДИН

До розчину 4-[2-флуор-3-(метилсульфоніл)-феніл]-піперидину (0,02г, 0,078 моль) в ацетонітрилі (2мл) додавали калій карбонат (0,02г, 0,14ммоль) та йодметан (0,0047мл, 0,078ммоль). Суміш перемішували при зовнішній температурі протягом 1 годин. МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 271 (M+, 66), 270 (bp), 192 (9), 133 (13) 97 (32).

Приклад 19:

1-БУТИЛ-4-[2-ФЛУОР-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНІЛ)ФЕНІЛ]ПІПЕРИДИН

Отримання за прикладом 1: 4-[2-флуор-3-(метилсульфоніл)-феніл]-піперидин (0,02г, 0,078ммоль), ацетонітрил (2мл), калій карбонат (0,02г, 0,14ммоль), 1-бромбутан (0,009мл, 0,082ммоль). МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 313 (M+, 2), 271 (14), 270 (bp), 147 (7) 133(7).

Приклад 20:

4-[2-ФЛУОР-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНІЛ)ФЕНІЛ]-1-ІЗОПРОПІЛ-ПІПЕРИДИН

Отримання за прикладом 1: 4-[2-флуор-3-(метилсульфоніл)-феніл]-піперидин (0,02г, 0,078ммоль), ацетонітрил (2мл), калій карбонат (0,02г, 0,14ммоль), 2-бромпропан (0,008мл, 0,082ммоль). МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 299 (M+, 3), 285 (15), 284 (bp), 205 (6)133(4).

Приклад 21:

4-[2-ФЛУОР-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНІЛ)ФЕНІЛ]-1-ІЗОБУТИЛ-ПІПЕРИДИН

Отримання за прикладом 1: 4-[2-флуор-3-(метилсульфоніл)-феніл]-піперидин (0,02г, 0,078ммоль), ацетонітрил (2мл), калій карбонат (0,02г, 0,14ммоль), 1-бром-2-метилпропан (0,009мл, 0,082ммоль). МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 313 (M+, 1), 271 (15), 270 (bp), 147 (8) 133 (8).

Приклад 22:

4-[2-ФЛУОР-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНІЛ)ФЕНІЛ]-1-(3,3,3-ТРИФЛУОР-ПРОПІЛ)ПІПЕРИДИН

Отримання за прикладом 1: 4-[2-флуор-3-(метилсульфоніл)феніл]піперидин (0,02г,

0,078ммоль), ацетонітрил (2мл), калій карбонат (0,02г, 0,14ммоль), 1,1,1-трифлуор-3-йодпропан (0,010мл, 0,082ммоль). МС m/z (відносна інтенсивність, 70еВ) 353 (М+, 11), 271 (15), 270 (bp), 152(14)133(9).

Приклад 23:

2-ФЛУОР-3-(1-ПРОПІЛПІПЕРИДИН-4-ІЛ)ФЕНІЛМЕТАНСУЛЬФОНАТ

Отримання за прикладом 1: 2-флуор-3-піперидин-4-ілфеніл метансульфонат (0,01г), ацетонітрил (2мл), калій карбонат (0,01г) та йодпропан (0,01г). МС m/z (відносна інтенсивність, 70еВ) 315 (М+, 4), 287 (16), 286 (bp), 236 (2), 207 (41).

Приклад 24:

3-(1-АЛІЛПІПЕРИДИН-4-ІЛ)-2-ФЛУОРФЕНІЛМЕТАНСУЛЬФОНАТ

Отримання за прикладом 1: 2-флуор-3-піперидин-4-ілфеніл метансульфонат (0,01г), ацетонітрил (2мл), калій карбонат (0,01г) та алілбромід (0,01г). МС m/z (відносна інтенсивність, 70еВ) 313 (М+, 28), 312 (25), 286 (42), 234 (bp), 207 (19).

Приклад 25:

2-ФЛУОР-3-[1-(2-МЕТОКСІЕТИЛ)ПІПЕРИДИН-4-ІЛ]ФЕНІЛМЕТАНСУЛЬФОНАТ

Отримання за прикладом 1: 2-флуор-3-піперидин-4-ілфеніл метансульфонат (0,01г), ацетонітрил (2мл), калій карбонат (0,01г) та і-бром-2-метоксietан (0,01г). МС m/z (відносна інтенсивність, 70еВ) 331 (М+, 1), 288 (6), 287 (15), 286 (bp), 207 (47).

Приклад 26:

1-[2-(1,3-ДІОКСОЛАН-2-ІЛ)ЕТИЛ]-[2-ФЛУОР-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНІЛ)ФЕНІЛ]ПІПЕРИДИН

Отримання за прикладом 1: 4-[2-флуор-3-(метилсульфоніл)феніл]піперидин (0,42г, 1,63ммоль), ацетонітрил (20мл), калій карбонат (0,45г, 3,2ммоль) та 2-(2-брометил)-1,3-діоксолан (0,205мл, 1,65 ммоль). Вихід: 0,18г (31%). Амін перетворювали у гідрохлорид та перекристалізовували з суміші етанол/діетиловий етер: Точк.пл. 224-225°C. МС m/z (відносна інтенсивність, 70еВ) 357 (М+, 3), 270 (bp), 257 (59), 256 (27), 178 (90).

Приклад 27:

2-[4-[2-ФЛУОР-3-(ТРИФЛУОРМЕТИЛ)ФЕНІЛ]ПІПЕРИДИН-1-ІЛ]ЕТАНОЛ

Отримання за прикладом 1: 4-[2-флуор-3-(трифлуорметил)феніл]піперидин (0,45г, 1,82ммоль), ацетонітрил (20мл), калій карбонат (0,6г, 1,1ммоль) та 2-йодетанол (0,16мл, 2,0ммоль). Вихід: 0,35г (66%). Амін перетворювали у гідрохлорид та перекристалізовували з суміші етанол/діетиловий етер: Точк.пл. 224-226°C. МС m/z (відносна інтенсивність, 70еВ) 291 (М+, 1), 260 (bp), 217 (5), 189 (3), 177 (7).

Приклад 28:

4-[2-ХЛОР-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНІЛ)ФЕНІЛ]-1-ЕТИЛПІПЕРИДИН

Отримання за прикладом 3: 4-[2-хлор-3-(метилсульфоніл)феніл]-1-етил-1,2,3,6-тетрагідропіридин (0,6г, 2,0ммоль), метанол (25мл), платина оксид (0,15г). Вихід: 0,35г (58%). Амін перетворювали у гідрохлорид та перекристалізовували з суміші етанол/діізопропіловий етер: Точк.пл. 264-265°C. МС m/z (відносна інтенсив-

ність, 70еВ) 301 (М+, 6), 301 (13), 300 (11), 288 (35) 286 (bp).

Приклад 29:

2-(1-ПРОПІЛПІПЕРИДИН-4-ІЛ)-6-(ТРИФЛУОРМЕТИЛ)ФЕНОЛ

4-[2-метокси-3-(трифлуорметил)феніл]-1-пропілпіперидин (0,18г, 0,6ммоль) та піридин гідрохлорид (2г) гріли до 190°C та перемішували протягом 2 годин. Водний натрій карбонат (10%, 50мл) та етилацетат (50мл) додавали та фази розділяли. Водну фазу екстрагували етилацетатом (2×50мл) та поєднану органічну фазу сушили (MgSO₄) та випарювали під зменшеним тиском для отримання масла. Очистка флеш-хроматографією на колонці (етилацетат/метанол, 1:1) дала заголовну сполуку: 0,17г (98%). Амін перетворювали у гідрохлорид та перекристалізовували з суміші етанол/діетиловий етер: Точк.пл. 218-220°C. МС m/z (відносна інтенсивність, 70еВ) 287 (М+, 10), 259 (14), 258 (bp), 238 (15), 195 (19).

Приклад 30:

2-(1-ПРОПІЛПІПЕРИДИН-4-ІЛ)-6-(ТРИФЛУОРМЕТОКСИ)ФЕНОЛ

Отримання за прикладом 29: 4-[2-метокси-3-(трифлуорметокси)феніл]-1-пропілпіперидин (1,32г, 4,16ммоль), піридин гідрохлорид (3г). Вихід: 0,7г (55%). Амін перетворювали у гідрохлорид та перекристалізовували з суміші етанол/діетиловий етер: Точк.пл. 203-205°C. МС m/z (відносна інтенсивність, 70еВ) 303 (М+, 11), 275 (15), 274 (bp), 145 (4), 117(6).

Приклад 31:

3-(1-ПРОПІЛПІПЕРИДИН-4-ІЛ)ФТАЛОНІТРИЛ
До розчину 4-[2-флуор-3-(метилсульфоніл)феніл]-1-пропілпіперидину (0,2г, 0,67ммоль) у N,N-диметилформаміді (30мл) додавали натрій ціанід (0,82г, 1,67ммоль) та 18-краун-6-етер (5мг). Суміш філи при кипінні під зворотним холодильником протягом 15 годин та тоді доводили до зовнішньої температури. Водний натрій карбонат (10%, 50мл) додавали та фази розділяли. Водну фазу екстрагували етилацетатом (2×50мл) та поєднані органічні фази сушили (MgSO₄) та випарювали під зменшеним тиском для отримання масла. Очистка флеш-хроматографією на колонці (етилацетат/метанол, 1:1) дала заголовну сполуку: 0,07г (41%). МС m/z (відносна інтенсивність, 70еВ) 253 (М+, 3), 225 (17), 224 (bp), 154 (6), 70 (12).

Приклад 32:

3-[4-[2-ФЛУОР-3-(ТРИФЛУОРМЕТИЛ)ФЕНІЛ]ПІПЕРИДИН-1-ІЛ]ПРОПАН-1-ОЛ

Отримання за прикладом 1: 4-[2-флуор-3-(трифлуорметил)феніл]піперидин (0,45г, 1,82ммоль), ацетонітрил (20мл), калій карбонат (0,6г, 1,1ммоль) та 3-бром-1-пропанол (0,185мл, 2,0ммоль). Вихід: 0,16г (29%). Амін перетворювали у гідрохлорид та перекристалізовували з суміші етанол/діетиловий етер: Точк.пл. 259-261°C. МС m/z (відносна інтенсивність, 70еВ) 305 (М+, 4), 261 (16), 260 (bp), 217 (5), 177 (9).

Приклад 33:

3-(1-ЕТИЛ ПІПЕРИДИН-4-ІЛ)-2-ФЛУОРФЕНІЛМЕТАНСУЛЬФОНАТ

До розчину 3-(1-етилпіперидин-4-іл)-2-флуорфенол (0,44г, 1,97ммоль) у метиленхлориді (20мл) додавали триетиламін (4мл) та метансульфонілхлорид (0,56мл, 3,67ммоль). Суміш перемішували протягом 20 годин та додавали воду (50мл) та метиленхлорид (50мл) та фази розділяли. Водну фазу екстрагували метиленхлоридом (2×50мл) та поєднані органічні фази сушили (MgSO_4) та випарювали під зменшеним тиском для отримання масла. Очистка флеш-хроматографією на колонці (етилацетат/метанол, 1:1) дала заголовну сполуку: 0,39г (66%). Амін перетворювали у оксалат та перекристалізовували з суміші етанол/діетиловий етер: Точк.пл. 161,5-163,2. МС m/z (відносна інтенсивність, 70еВ) 301 (M^+ , 15), 287 (15), 286 (bp), 222 (23), 207 (38).

Приклад 34:

3-(1-ЕТИЛПІПЕРИДИН-4-ІЛ)-2-ФЛУОРФЕНІЛ ТРИФЛУОРМЕТАНСУЛЬФОНАТ

До розчину 3-(1-етилпіперидин-4-іл)-2-флуорфенолу (0,5г, 2,24ммоль) у метиленхлориді (20мл) додавали триетиламін (4мл) та трифлуорметансульфоновий ангідрид (0,75мл, 4,5ммоль). Суміш перемішували протягом 20 годин, додавали воду (50мл) та метиленхлорид (50мл) та фази розділяли. Водну фазу екстрагували метиленхлоридом (2×50мл) та поєднані органічні фази сушили (MgSO_4) та випарювали під зменшеним тиском для отримання масла. Очистка флеш-хроматографією на колонці (етилацетат/метанол, 1:1) дала заголовну сполуку: 0,47г (59%). Амін перетворювали у фумарат та перекристалізовували з суміші етанол/діетиловий етер: Точк.пл. 158-159°C. МС m/z (відносна інтенсивність, 70еВ) 355 (M^+ , 20), 341 (18), 340 (bp), 222 (18), 207 (77).

Приклад 35:

3-(1-ЕТИЛПІПЕРИДИН-4-ІЛ)-2-ФЛУОР-N,N-ДИМЕТИЛБЕНЗЕНЕСУЛЬФОНАМІД

Отримання за прикладом 3: 3-(1-етил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-2-флуор-N,N-диметилбензесульфонамід (0,27г, 0,86ммоль), метанол (10мл), платина оксид (0,05г). Вихід: 0,16г (59%). Амін перетворювали у фумарат та перекристалізовували з суміші етанол/діізопропіловий етер: Точк.пл. 151-152°C. МС m/z (відносна інтенсивність, 70еВ) 314 (M^+ , 18), 313 (11), 300 (17), 299 (bp) 191 (11).

Приклад 36:

1-[3-(1-ЕТИЛПІПЕРИДИН-4-ІЛ)-2-ФЛУОРФЕНІЛ]ЕТАНОН

До розчину 1-етил-4-[2-флуор-3-(2-метил-1,3-діоксолан-2-іл)феніл]піперидин (0,28г, 0,95ммоль) в метанолі (20мл) додавали розчин гідрогенхлориду в етанолі (5мл, насичений) та суміш перемішували протягом 20 годин. Розчинник випарювали та сирий продукт перекристалізовували з суміші етанол/діетиловий етер для отримання заголовної сполуки як гідрохлориду. Вихід: 0,13г (47%). Точк.пл. 199-202°C. МС m/z (відносна інтенсивність, 70еВ) 249 (M^+ , 19), 235 (15), 234 (bp), 149 (11) 133 (18).

Приклад 37:

1-[3-(1-ЕТИЛПІПЕРИДИН-4-ІЛ)-2-ГІДРОКСИФЕНІЛ]ЕТАНОН

Отримання за прикладом 5: 1-[3-(1-етилпіперидин-4-іл)-2-флуорфеніл]етанон (12мг, 0,048ммоль), диметилсульфоксид (1мл), 2-бутин-1-ол (6,7мг, 0,096ммоль), калій трет-бутоксид (11мг, 0,096ммоль). МС m/z (відносна інтенсивність, 70еВ) 247 (M^+ , 57), 232 (bp), 218 (28), 147 (24) 84 (67).

Приклад 38: 1-[2-ФЛУОР-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНІЛ)ФЕНІЛ]-ПРОПІЛПІПЕРАЗИН

Отримання за прикладом 1: 1-[2-флуор-3-(метилсульфоніл)феніл]піперазин (0,13г, 0,52ммоль), ацетонітрил (4мл), калій карбонат (0,14г, 1,1ммоль) та 1-йодпропан (0,05мл, 0,55ммоль). Вихід: 0,1г (64%). Амін перетворювали у гідрохлорид та перекристалізовували з суміші етанол/діетиловий етер: Точк.пл. 241-243°C. МС m/z (відносна інтенсивність, 70еВ) 300 (M^+ , 18), 272 (14), 271 (bp), 228 (11), 70 (49).

Приклад 39:

1-ЕТИЛ-4-[2-ФЛУОР-3-

[(ТРИФЛУОРМЕТИЛ)СУЛЬФОНІЛ]ФЕНІЛ]ПІПЕРИДИН

Отримання за прикладом 1: 4-[2-флуор-3-[(трифлуорметил)сульфоніл]феніл]-піперидин (0,11г, 0,35ммоль), ацетонітрил (4мл), калій карбонат (0,063г, 0,7ммоль) та 1-йодетан (0,055г, 0,35ммоль). Вихід: 0,068г (57%). Амін перетворювали у гідрохлорид та перекристалізовували з суміші етанол/діетиловий етер: Точк.пл. 189-191°C. МС m/z (відносна інтенсивність, 70еВ) 339 (M^+ , 8), 325 (15), 324 (bp), 205 (6), 191 (15).

Приклад 40:

1-АЛІЛ-4-[2-ФЛУОР-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНІЛ)ФЕНІЛ]ПІПЕРИДИН

Отримання за прикладом 1: 4-[2-флуор-3-(метилсульфоніл)феніл]піперидин (0,34г, 1,32ммоль), ацетонітрил (4мл), калій карбонат (0,34г, 2,6ммоль) та алілбромід (0,12мл, 1,38ммоль). Вихід: 0,2г (51%). Амін перетворювали у гідрохлорид та перекристалізовували з суміші етанол/діетиловий етер: Точк.пл. 259-261°C. МС m/z (відносна інтенсивність, 70еВ) 297 (M^+ , 87), 296 (82), 270 (bp), 268 (41), 133 (57).

Приклад 41:

1-ЕТИЛ-4-[2-ФЛУОР-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНІЛ)ФЕНІЛ]ПІПЕРАЗИН

Отримання за прикладом 1: 1-[2-флуор-3-(метилсульфоніл)феніл]піперазин (0,13г, 0,52ммоль), ацетонітрил (4мл), калій карбонат (0,14г, 1,1ммоль) та йодетан (0,48мл, 0,52ммоль). Вихід: 0,09г (60%). Амін перетворювали у гідрохлорид та перекристалізовували з суміші етанол/діетиловий етер: Точк.пл. 214-216°C. МС m/z (відносна інтенсивність, 70еВ) 286 (M^+ , 59), 272 (14), 271 (87), 201 (11), 57 (bp).

Приклад 42:

2-(1-ЕТИЛПІПЕРИДИН-4-ІЛ)-6-(ТРИФЛУОРМЕТИЛ)ФЕНОЛ

Отримання за прикладом 1: 2-піперидин-4-іл-6-(трифлуорметил)фенол (0,01г, 0,04ммоль), ацетонітрил (2мл), калій карбонат (0,01г) та йодетан (0,01мл). МС m/z (відносна інтенсивність, 70еВ) 273 (M^+ , 37), 259 (15), 258 (bp), 238 (18), 195 (19).

Приклад 43:

2-[1-(2-ФЛУОРЕТИЛ)ПІПЕРИДИН-4-ІЛ]-6-(ТРИФЛУОРМЕТИЛ)ФЕНОЛ

Отримання за прикладом 1: 2-піперидин-4-іл-6-(трифлуорметил)фенол (0,01г, 0,04ммоль), ацетонітрил (2мл), калій карбонат (0,01г) та 1-бром-2-флуоретан (0,01мл). МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 291 (M+, 29), 259 (15), 258 (bp), 194 (22), 167 (11).

Приклад 44:

2-(1-ІЗОПРОПІЛПІПЕРИДИН-4-ІЛ)-6-(ТРИФЛУОРМЕТИЛ)ФЕНОЛ

Отримання за прикладом 1: 2-піперидин-4-іл-6-(трифлуорметил)фенол (0,01г, 0,04ммоль), ацетонітрил (2мл), калій карбонат (0,01г) та ізопропілбромід (0,01мл). МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 287 (M+, 13), 272 (bp), 253 (13), 252 (44), 166 (12).

Приклад 45:

2-(1-ІЗОБУТИЛПІПЕРИДИН-4-ІЛ)-6-(ТРИФЛУОРМЕТИЛ)ФЕНОЛ

Отримання за прикладом 1: 2-піперидин-4-іл-6-(трифлуорметил)фенол (0,01г, 0,04ммоль), ацетонітрил (2мл), калій карбонат (0,01г) та ізобутилбромід (0,01мл). МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 301 (M+, 4), 259 (13), 258 (bp), 238 (9), 194 (11).

Приклад 46:

2-[1-(2,2,2-ТРИФЛУОРЕТИЛ)ПІПЕРИДИН-4-ІЛ]-6-(ТРИФЛУОРМЕТИЛ)ФЕНОЛ

Отримання за прикладом 1: 2-піперидин-4-іл-6-(трифлуорметил)фенол (0,01г, 0,04ммоль), ацетонітрил (2мл), калій карбонат (0,01г) та 1,1,1-трифлуор-3-йодпропан (0,01мл). МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 341 (M+, 40), 258 (bp), 195 (25), 167 (28), 152 (56).

Приклад 47:

4-[2-ФЛУОР-3-(ТРИФЛУОРМЕТИЛ)ФЕНІЛ]-1-(2-МЕТОКСІЕТИЛ)ПІПЕРИДИН

Отримання за прикладом 1: 4-[2-флуор-3-(трифлуорметил)феніл]піперидин (0,45г, 1,82ммоль), ацетонітрил (20мл), калій карбонат (0,6г, 1,1ммоль) та 1-бром-2-метоксіетан (0,16мл, 2,0ммоль). Вихід: 0,34г (61%). Амін перетворювали у гідрохлорид та перекристалізовували з суміші етанол/діетиловий етер: Точк.пл. 180-181°C. МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 305 (M+, 2), 261 (14), 260 (bp), 217 (5), 177 (9).

Приклад 48:

4-[2-МЕТИЛ-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНІЛ)ФЕНІЛ]-1-ЕТИЛПІПЕРИДИН

Отримання за прикладом 1: 4-[2-метил-3-(метилсульфоніл)феніл]піперидин (0,17г, 0,67ммоль), ацетонітрил (20мл), калій карбонат (0,23г, 1,67ммоль) та 1-йодетан (0,065мл, 0,74ммоль). Вихід: 0,12г (64%). МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 281 (M+, 22), 267 (17), 266 (bp), 129 (12), 115 (24).

Приклад 49:

1-ЕТИЛ-4-[2-ФЛУОР-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНІЛ)ФЕНІЛ]ПІПЕРИДИН

Отримання за прикладом 2. 1-етил-4-[2-флуор-3-(метилсульфоніл)феніл]-1,2,3,6-тетрагідропіридин (150мг, 0,56ммоль), мурашина кислота (0,1мл, 2,8ммоль), паладій на вугіллі

(0,1г), ізопропанол (20мл). МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 269 (M+, 11), 254 (bp), 239 (84), 84 (13), 57 (11).

Приклад 50:

4-{2-ФЛУОР-3-[(ТРИФЛУОРМЕТИЛ)СУЛЬФОНІЛ]ФЕНІЛ}-1-ПРОПІЛПІПЕРИДИН

Отримання за прикладом 1: 4-{2-флуор-3-[(трифлуорметил)сульфоніл]феніл}-піперидин (0,01г), ацетонітрил (2мл), калій карбонат (0,01г) та 1-йодпропан (0,01г). МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 353 (M+, 1), 325 (15), 324 (bp), 191 (37), 133 (14).

Приклад 51:

1-АЛІЛ-4-{2-ФЛУОР-3-[(ТРИФЛУОРМЕТИЛ)СУЛЬФОНІЛ]ФЕНІЛ}ПІПЕРИДИН

Отримання за прикладом 1: 4-{2-флуор-3-[(трифлуорметил)сульфоніл]феніл}-піперидин (0,01г), ацетонітрил (2мл), калій карбонат (0,01г) та алілбромід (0,01г). МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 351 (M+, 47), 350 (61), 324 (bp), 322 (29), 133 (36).

Приклад 52:

4-{2-ФЛУОР-3-[(ТРИФЛУОРМЕТИЛ)СУЛЬФОНІЛ]ФЕНІЛ}-1-(2-МЕТОКСІЕТИЛ)-ПІПЕРИДИН

Отримання за прикладом 1: 4-{2-флуор-3-[(трифлуорметил)сульфоніл]феніл}-піперидин (0,01г), ацетонітрил (2мл), калій карбонат (0,01г) та і-бром-2-метоксіетан (0,01г). МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 369 (M+, 1), 325 (15), 324 (bp), 191 (37), 133 (14).

Приклад 53:

2-(4-{2-ФЛУОР-3-[(ТРИФЛУОРМЕТИЛ)СУЛЬФОНІЛ]ФЕНІЛ}ПІПЕРИДИН-1-ІЛ)ЕТАНОЛ

Отримання за прикладом 1: 4-{2-флуор-3-[(трифлуорметил)сульфоніл]феніл}-піперидин (0,01г), ацетонітрил (2мл), калій карбонат (0,01г) та 2-йодетанол (0,01г). МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 355 (M+, 1), 325 (15), 324 (bp), 191 (36), 133 (12).

Приклад 54:

4-(2-ФЛУОР-3-[(ТРИФЛУОРМЕТИЛ)СУЛЬФОНІЛ]ФЕНІЛ)-1-МЕТИЛПІПЕРИДИН

Отримання за прикладом 18: 4-{2-флуор-3-[(трифлуорметил)сульфоніл]феніл}-піперидин (0,01г), ацетонітрил (2мл), калій карбонат (0,01г) та йодметан (0,01г). МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 325 (M+, 63), 324 (bp), 305 (13), 191 (32), 133 (24).

Приклад 55:

1-(2-МЕТОКСІЕТИЛ)-4-[2-МЕТИЛ-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНІЛ)ФЕНІЛ]ПІПЕРИДИН

Отримання за прикладом 1: 4-[2-метил-3-(метилсульфоніл)феніл]піперидин (0,01г), ацетонітрил (2мл), калій карбонат (0,01г) та алілбромід (0,01г). МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 311 (M+, 2), 267 (17), 266 (bp), 129 (8), 70 (10).

Приклад 56:

2-(1-ЕТИЛПІПЕРИДИН-4-ІЛ)-6-(ТРИФЛУОРМЕТОКСИ)ФЕНОЛ

Отримання за прикладом 1: 2-піперидин-4-іл-6-(трифлуорметокси)фенол (0,01г), ацетонітрил (2мл), калій карбонат (0,01г) та 2-йодетан (0,01г). МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 289 (M+, 45), 288 (20), 275 (15), 274 (bp), 84 (26).

Приклад 57:

2-[1-(2-ГІДРОКСІЕТИЛ)ПІПЕРИДИН-4-ІЛ]-6-(ТРИФЛУОРМЕТОКСИ)ФЕНОЛ

Отримання за прикладом 1: 2-піперидин-4-іл-6-(трифлуорметокси)фенол (0,01г), ацетонітрил (2мл), калій карбонат (0,01г) та 2-йодетанол (0,01г). МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 305 (M+, 1), 275 (15), 274 (bp), 117 (5), 70 (20).

Приклад 58:

1-[2-ФЛУОР-3-(1-ПРОПІЛПІПЕРИДИН-4-ІЛ)ФЕНІЛ]ЕТАНОН

Отримання за прикладом 1: 1-(2-флуор-3-піперидин-4-ілфеніл)етанон (0,01г), ацетонітрил (2мл), калій карбонат (0,01г) та 2-йодпропан (0,01г). МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 263 (M+, 4), 235 (15), 234 (bp), 163 (3), 133 (4).

Приклад 59:

1-{2-ФЛУОР-3-[1-(2-ГІДРОКСІЕТИЛ)ПІПЕРИДИН-4-ІЛ]ФЕНІЛ}ЕТАНОН

Отримання за прикладом 1: 1-(2-флуор-3-піперидин-4-ілфеніл)етанон (0,01г), ацетонітрил (2мл), калій карбонат (0,01г) та 2-йодетанол (0,01г). МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 265 (M+, 1), 235 (16), 234 (bp), 133 (5), 109 (5).

Приклад 60:

1-[3-(1-АЛІЛПІПЕРИДИН-4-ІЛ)-2-ФЛУОРФЕНІЛ]ЕТАНОН

Отримання за прикладом 1: 1-(2-флуор-3-піперидин-4-ілфеніл)етанон (0,01г), ацетонітрил (2мл), калій карбонат (0,01г) та алілбромід (0,01г). МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 261 (M+, 89), 260 (82), 234 (bp), 218 (25), 82 (32).

Приклад 61:

1-{2-ФЛУОР-3-[1-(2-МЕТОКСІЕТИЛ)ПІПЕРИДИН-4-ІЛ]ФЕНІЛ}ЕТАНОН

Отримання за прикладом 1: 1-(2-флуор-3-піперидин-4-ілфеніл)етанон (0,01г), ацетонітрил (2мл), калій карбонат (0,01г) та 1-бром-2-метоксіетан (0,01г). МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 279 (M+, 1), 235 (16), 234 (bp), 163 (3), 133 (4).

Приклад 62:

1-[3-(1-АЛІЛПІПЕРИДИН-4-ІЛ)-2-ФЛУОРФЕНІЛ]-2,2,2-ТРИФЛУОРЕТАНОН

Отримання за прикладом 1: 2,2,2-трифлуор-1-(2-флуор-3-піперидин-4-ілфеніл)етанон (0,01г), ацетонітрил (2мл), калій карбонат (0,01г) та алілбромід (0,01г). МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 315 (M+, 60), 314 (82), 288 (bp), 286 (31), 96 (36).

Приклад 63:

2,2,2-ТРИФЛУОР-1-[2-ФЛУОР-3-[1-(2-МЕТОКСІЕТИЛ)ПІПЕРИДИН-4-ІЛ]ФЕНІЛ]ЕТАНОН

Отримання за прикладом 1: 2,2,2-трифлуор-1-(2-флуор-3-піперидин-4-ілфеніл)етанон (0,01г), ацетонітрил (2мл), калій карбонат (0,01г) та 1-бром-2-метоксіетан (0,01г). МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 333 (M+, 1), 289 (15), 288 (bp), 264 (4), 148 (6).

Приклад 64:

1-[3-(1-ЕТИЛПІПЕРИДИН-4-ІЛ)-2-ФЛУОРФЕНІЛ]-2,2,2-ТРИФЛУОРЕТАНОН

Отримання за прикладом 1: 2,2,2-трифлуор-1-(2-флуор-3-піперидин-4-ілфеніл)етанон (0,70г, 2,54ммоль), ацетонітрил (30мл), калій карбонат (0,35г) та 2-йодетан (0,40г, 2,54ммоль). Вихід: 0,21г (27%). Амін перетворювали у фумарат та перекристалізовували з суміші етанол/діетиловий етер: Точк.пл. 109-110°C. МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 303 (M+, 13), 302 (10), 289 (16), 288 (bp), 234 (7).

Приклад 65:

2,2,2-ТРИФЛУОР-1-[2-ФЛУОР-3-(1-ПРОПІЛПІПЕРИДИН-4-ІЛ)ФЕНІЛ]ЕТАНОН

Отримання за прикладом 1: 2,2,2-трифлуор-1-(2-флуор-3-піперидин-4-ілфеніл)етанон (0,01г), ацетонітрил (2мл), калій карбонат (0,01г) та 1-йодпропан (0,01г). МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 317 (M+, 3), 289 (15), 288 (bp), 248 (4), 109 (6).

60 Приклад 66:

2,2,2-ТРИФЛУОР-1-{2-ФЛУОР-3-[1-(2-МЕТОКСІЕТИЛ)ПІПЕРИДИН-4-ІЛ]ФЕНІЛ}ЕТАНОЛ

Отримання за прикладом 1: 2,2,2-трифлуор-1-(2-флуор-3-піперидин-4-ілфеніл)етанол (0,01г), ацетонітрил (2мл), калій карбонат (0,01г) та 1-бром-2-метоксіетан (0,01г). МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 335 (M+, 1), 291 (15), 290 (bp), 207 (4), 149 (7).

Приклад 67:

1-[3-(1-ЕТИЛПІПЕРИДИН-4-ІЛ)-2-ФЛУОРФЕНІЛ]-2,2,2-ТРИФЛУОРЕТАНОЛ

Отримання за прикладом 1: 2,2,2-трифлуор-1-(2-флуор-3-піперидин-4-ілфеніл)етанол (0,01г), ацетонітрил (2мл), калій карбонат (0,01г) та йодетан (0,01г). МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 305 (M+, 17), 304 (13), 291 (15), 290 (bp), 149 (5).

Приклад 68:

2,2,2-ТРИФЛУОР-1-[2-ФЛУОР-3-(1-ПРОПІЛПІПЕРИДИН-4-ІЛ)ФЕНІЛ]ЕТАНОЛ

Отримання за прикладом 1: 2,2,2-трифлуор-1-(2-флуор-3-піперидин-4-ілфеніл)етанол (0,01г), ацетонітрил (2мл), калій карбонат (0,01г) та йодпропан (0,01г). МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 319 (M+, 4), 291 (14), 290 (bp), 220 (3), 149 (3).

Приклад 69:

3-(1-ЕТИЛПІПЕРИДИН-4-ІЛ)ФТАЛОНІТРИЛ

Отримання за прикладом 31: 1-етил-4-[2-флуор-3-(метилсульфоніл)феніл]-піперидин (1,06г, 3,72ммоль), N,N-диметилформамід (30мл), натрій ціанід (0,7г, 14,0ммоль) та 18-краун-6-етер (5мг). Вихід: 0,35г. МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 239 (M+, 3), 225 (17), 224 (bp), 154 (6), 71 (5).

Приклад 70:

1-АЛІЛ-4-[2-ФЛУОР-3-(ТРИФЛУОРМЕТИЛ)ФЕНІЛ]ПІПЕРИДИН

Отримання за прикладом 1: 4-[2-флуор-3-(трифлуорметил)феніл]піперидин (0,45г, 1,82ммоль), ацетонітрил (20мл), калій карбонат (0,6г, 1,1ммоль) та алілбромід (0,16мл, 2,0ммоль). Вихід: 0,42г (80%). Амін перетворювали у гідрохлорид та перекристалізовували з суміші етанол/діетиловий етер: Точк.пл. 224-226°C. МС m/z

(відносна інтенсивність, 70eV) 287 (M+, 70), 286 (90), 260 (bp), 258 (53), 82 (95).

Приклад 71:

4-[2-ФЛУОР-3-(ТРИФЛУОРМЕТИЛ)ФЕНІЛ]-1-ПРОПІЛПІПЕРИДИН

Суміш 4-[2-флуор-3-(трифлуорметил)феніл]-1-пропіл-1,2,3,6-тетрагідропіридину (5,0г, 17,4ммоль), паладію на вугіллі (0,4г) та гідрохлоридної кислоти (0,5мл, конц.) в метанолі (30мл) гідрували при 50фунт/кв.дюйм протягом 15 годин під воднем. Реакційну суміш фільтрували через шар броунмілериту та фільтрат концентрували та випарювали до сухого стану для отримання 4,7г сирого продукту. Очистка флеш-хроматографією на колонці (Ізооктан/етилацетат, 1:1) дала заголовну сполуку (2,57г, 51%). Амін перетворювали у гідро-хлорид та перекристалізовували з суміші етанол/діетиловий етер: Точк.пл. 258-260°C. МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 289 (M+, 4), 261 (16), 260 (bp), 177 (6) 70 (15).

Синтез напівпродуктів, застосовуваних у вищенаведених прикладах, описано в отриманнях нижче.

Отримання 1:

4-[2-ФЛУОР-3-(ТРИФЛУОРМЕТИЛ)ФЕНІЛ]-1-ПРОПІЛПІПЕРИДИН-4-ОЛ

До розчину 3-бром-2-флуорбензотрифлуориду (9,0г, 37ммоль) у сухому тетрагідро-фурані (100мл) під азотом додавали краплями при -78°C, н-бутиллітій (2,5М у гексані, 16,2мл, 40,5ммоль). Суміш перемішували протягом 1 години, після чого розчин нещодавно перегнаного 4-пропіл-1-піперидону (5,2г, 37ммоль) у сухому тетрагідрофурані (50мл) додавали краплями. Утворену суміш перемішували при -78°C протягом 30хв. та тоді доводили до зовнішньої температури. Воду (100мл) додавали та суміш екстрагували етилацетатом (3×100мл). Поєднані органічні фази сушили (MgSO₄), фільтрували та випарювали до сухого стану. Маслянистий залишок очищали флеш-хроматографією на колонці (етилацетат/метанол, 1:1) для отримання заголовної сполуки (8,0г). МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 305 (M+, 5), 276 (bp), 258 (35), 191 (21), 185 (17).

Отримання 2:

4-[2-ФЛУОР-3-(ТРИФЛУОРМЕТИЛ)ФЕНІЛ]-1-ПРОПІЛ-1,2,3,6-ТЕТРАГІДРОПІРИДИН

Розчин 4-[2-флуор-3-(трифлуорметил)феніл]-1-пропілпіперидин-4-олу (8,0г, 26ммоль) у трифлуороцтовій кислоті (80мл) гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом 20 годин. Суміш виливали на лід та підлужували 10М натрій гідроксидом. Суміш екстрагували етилацетатом (3×100мл) та поєднані органічні фази сушили (MgSO₄), фільтрували та випарювали до сухого стану. Залишок очищали флеш-хроматографією на колонці (етилацетат/метанол, 1:1) для отримання заголовної сполуки (5,6г). МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 287 (M+, 22), 259 (16), 258 (bp), 177 (10), 147 (10).

Отримання 3:

1-бром-2-ХЛОР-3-(МЕТИЛТІО)БЕНЗОЛ

До нерозбавленого 4-[2-хлор-3-(метилсульфоніл)феніл]-піридину (1,0г, 3,8ммоль) додавали 1-йодпропан (5мл) та утворену суміш

гріли при 100°C протягом 2 годин. Надлишок 1-йодпропану випарювали під зменшеним тиском та додавали етанол (60мл). Суміш охолоджували до -20°C та натрій боргідрид (1,3г, 38ммоль) додавали порціями. Утворену суміш перемішували протягом 1 години, після чого додавали водний натрій карбонат (10%, 50мл). Водну фазу екстрагували етилацетатом (3×100мл) та поєднані органічні фази сушили (MgSO₄), фільтрували та випарювали до сухого стану. Залишок очищали флеш-хроматографією на колонці (етилацетат/метанол, 1:1) для отримання заголовної сполуки (0,5г). МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 313 (M+, 18), 286 (39), 285 (17), 284 (bp), 128 (12).

Отримання 7:

1-бром-2-МЕТОКСИ-3-(ТРИФЛУОРМЕТИЛ)-БЕНЗОЛ

До розчину 3-бром-2-флуорбензотрифлуориду (1,0г, 4,1ммоль) в метанолі (5мл) додавали розчин натрій метоксиду в метанолі (30%, 0,73мл, 4,1ммоль). Суміш гріли мікрохвильовим випромінюванням до 150°C протягом 10хв. Реакційну суміш виливали у воду та екстрагували етилацетатом (3×50мл). Поєднані органічні фази сушили (MgSO₄), фільтрували та випарювали до сухого стану для отримання заголовної сполуки (0,89г). МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 256 (M+, 87), 254 (M+, 89), 239 (26), 211 (24), 132 (bp).

Отримання 8:

4-[2-МЕТОКСИ-3-(ТРИФЛУОРМЕТИЛ)ФЕНІЛ]-ПІРИДИН

Отримання за отриманням 5: 1-бром-2-метокси-3-(трифлуорметил)бензол (0,89г, 3,5ммоль), толуол (30мл), етанол (30мл), 1-піридил-4-боронова кислота (0,56г) та натрій карбонат (0,71г), паладій тетракіс (0,51г). Вихід: 0,42г. МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 253 (M+, bp), 238 (29), 233 (18), 183 (31), 133 (19).

Отримання 9:

4-[2-МЕТОКСИ-3-(ТРИФЛУОРМЕТИЛ)ФЕНІЛ]-ПІПЕРИДИН

До розчину 4-[2-метокси-3-(трифлуорметил)феніл]піридину (0,42г, 1,66ммоль) в метанолі (10мл), додавали платина оксид (0,10г) та гідрохлоридну кислоту (0,1мл, конц.) та реакційну суміш гідрували при 5фунт/кв.дюйм протягом 1 години під воднем. Фільтрування через шар броунмілериту та випарювання фільтрату дали 0,48г сирого продукту як гідрохлориду. Сіль розчиняли у водному натрій карбонаті (10%, 50мл) та екстрагували етилацетатом (3×50мл). Поєднані органічні фази сушили (MgSO₄), фільтрували та випарювали до сухого стану для отримання заголовної сполуки (0,38г). МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 260 (M+, 2), 258 (M+, 7), 229 (14), 228 (bp) 59 (15).

Отримання 10:

1-бром-2-МЕТИЛ-3-(МЕТИЛТІО)БЕНЗОЛ

До розчину 1-бром-3-флуор-2-метилбензолу (2,0г, 10,6ммоль) у N,N-диметилформаміді (10мл) додавали натрій метантиолат (0,85г, 11,7ммоль) та суміш перемішували протягом 15 хв при 150°C. Після охолодження водний натрій карбонат (10%, 50мл) додавали та фази розділяли. Водну фазу екстрагували етилацетатом (2×50мл) та поєднані

органічні фази сушили (MgSO_4) та випарювали під зменшеним тиском для отримання масла. Залишок очищали флеш-хроматографією на колонці (ізооктан) для отримання заголовної сполуки (1,33г). МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 218 (M^+ , 98), 216 (M^+ , 92), 202 (26), 200 (26), 122 (bp), 121 (56).

Отримання 11:

1-БРОМ-2-МЕТИЛ-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНІЛ)-БЕНЗОЛ

Отримання за отриманням 4: 1-бром-2-метил-3-(метилтіо)бензол (1,33г), карбон тет-рахлорид (8мл), ацетонітрил (8мл), вода (16мл), натрій перйодат (3,9г), рутеній трихлорид (1мг). Вихід: 1,6г. МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 250 (M^+ , 69), 248 (M^+ , 67), 169 (49), 90 (63), 89 (bp).

Отримання 12:

4-[2-МЕТИЛ-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНІЛ)ФЕНІЛ]-ПІРИДИН

Отримання за отриманням 5: 1-бром-2-метил-3-(метилсульфоніл)бензол (1,1г, 4,5ммоль), толуол (30мл), етанол (30мл), 1-піридил-4-боронова кислота (0,73г) та натрій карбонат (0,91г), паладій тетраксид (0,65г). Вихід: 0,40г. МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 247 (M^+ , 96), 246 (51), 168 (53), 167 (bp), 139 (51).

Отримання 13:

4-[2-МЕТИЛ-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНІЛ)ФЕНІЛ]-ПІПЕРИДИН

Отримання за отриманням 9: 4-[2-метил-3-(метилсульфоніл)феніл]піридин (0,4г, 1,6ммоль), метанол (10мл), платина оксид (0,10г), гідрохлоридна кислота (0,1мл, конц.). Вихід: 0,41г. МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 247 (M^+ , 96), 246 (51), 168 (53), 167 (bp), 139(51).

Отримання 14:

4-[3-ФЛУОР-2-(ТРИФЛУОРМЕТИЛ)ФЕНІЛ]-1-ПРОПІЛПІПЕРИДИН-4-ол

Отримання за отриманням 1: 1-бром-3-флуор-2-(трифлуорметил)бензол (2,5г, 10,3ммоль), сухий діетиловий етер (100мл), н-бутиллітій (2,5М у гексані, 4,0мл, 10,3ммоль), 4-пропіл-1-піперидон (1,45г, 10,3ммоль). Вихід: 2,98г. МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 305 (M^+ , 7), 277 (14), 276 (bp), 258 (57), 163 (7).

Отримання 15:

4-[3-ФЛУОР-2-(ТРИФЛУОРМЕТИЛ)ФЕНІЛ]-1-ПРОПІЛ-1,2,3,6-ТЕТРАГІДРОПІРИДИН

Отримання за отриманням 2: 4-[3-флуор-2-(трифлуорметил)феніл]-1-пропілпіперидин-4-ол (2,98г, 9,8ммоль), гідрохлоридна кислота (40мл, конц.). Вихід: 2,37г. МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 305 (M^+ , 7), 277 (14), 276 (bp), 258 (57), 163 (7).

Отримання 16:

4-[3-ФЛУОР-2-(ТРИФЛУОРМЕТИЛ)ФЕНІЛ]-1-ПРОПІЛПІПЕРИДИН

До розчину 4-[3-флуор-2-(трифлуорметил)феніл]-1-пропіл-1,2,3,6-тетрагідропіридину (1,73г, 6,0ммоль) в етанолі (30мл) додавали нікель Рені (кашка у воді, 10мл) та реакційну суміш гідрували під воднем (50фунт/кв.дюйм) протягом 2 діб. Фільтрування через шар бро-унмілериту та випарювання фільтрату дали 1,35 г сирого продукту. МС m/z (віднос-

на інтенсивність, 70eV) 289 (M^+ , 4), 261 (16), 260 (bp), 176 (6) 70 (20).

Отримання 17:

3-(1-ЕТИЛПІПЕРИДИН-4-ІЛ)-2-ФЛУОРБЕНЗОНІТРИЛ

До розчину 3-(1-етилпіперидин-4-іл)-2-флуорбензаміду (0,46г, 1,83ммоль) у сухому N,N-диметилформаміді (4мл) додавали нещодавно перегнаний фосфорил трихлорид (0,42мл, 4,57ммоль) та реакційну суміш перемішували протягом 1 години. Розчин виливали на лід та робили основним додаванням водного натрій карбонату (10%, 50мл). Етилацетат (50мл) додавали та фази розділяли. Водну фазу екстрагували етилацетатом (2×50мл) та поєднані органічні фази сушили (MgSO_4) та випарювали під зменшеним тиском для отримання масла. Очистка флеш-хроматографією на колонці (етилацетат/метанол, 1:1) дала заголовну сполуку: 0,32г (75%). Амін перетворювали в оксалат та перекристалізовували з суміші етанол/діетиловий етер: Точк.пл. 156-158°C. МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 232 (M^+ , 12), 218 (14), 217 (bp), 147 (10), 134 (13).

Отримання 18:

4-[2-ФЛУОР-3-(ТРИФЛУОРМЕТИЛ)ФЕНІЛ]-1-ПРОПІЛПІПЕРИДИН

Суміш 4-[2-флуор-3-(трифлуорметил)феніл]-1-пропіл-1,2,3,6-тетрагідропіридину (5,0г, 17,4ммоль), паладію на вугіллі (0,4г) та прохлоридної кислоти (0,5мл, конц.) в метанолі (30мл) гідрували при 50фунт/кв.дюйм протягом 15 годин під воднем. Реакційну суміш фільтрували через шар броунмілериту та фільтрат концентрували та випарювали до сухого стану для отримання 4,7г сирого продукту. Очистка флеш-хроматографією на колонці (ізооктан/етилацетат, 1:1) дала заголовну сполуку (2,57г, 51%). Амін перетворювали у гідро-хлорид та перекристалізовували з суміші етанол/діетиловий етер: Точк.пл. 258-260°C. МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 289 (M^+ , 4), 261 (16), 260 (bp), 177 (6) 70 (15).

Отримання 19:

ТРЕТ-БУТИЛ 4-[2-ФЛУОР-3-(ТРИФЛУОРМЕТОКСИ)ФЕНІЛ]-4-ГІДРОКСИПІПЕРИДИН-1-КАРБОКСИЛАТ

Отримання за отриманням 30: 1-флуор-2-(трифлуорметокси)бензол (10г, 55,5ммоль), сух тетрагідрофуран (30мл), літій діізопропіламід (2М у гексані, 31мл, 62 ммоль) та 4-вос-1-піперидон (13,3г, 66,6ммоль). Вихід: 11,5г. МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 379 (M^+ , 1), 306 (7), 305 (14), 261 (10), 57 (bp).

Отримання 20:

4-[2-ФЛУОР-3-(ТРИФЛУОРМЕТОКСИ)ФЕНІЛ]-1,2,3,6-ТЕТРАГІДРОПІРИДИН

Отримання за отриманням 31: трет-бутил 4-[2-флуор-3-(трифлуорметокси)-феніл]-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат (11,5г, 30,3ммоль), поліфосфатна кислота (15мл). Вихід: 3,33г. МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 261 (M^+ , bp), 232 (17), 193 (24), 147 (64), 82 (86).

Отримання 21:

3-ПІПЕРАЗИН-1-ІЛ-2-(ТРИФЛУОРМЕТИЛ)-БЕНЗОНІТРИЛ

Розчин 3-флуор-2-(трифлуорметил)бензонітрилу (1,2г, 6,3ммоль) та піперазину (0,72г, 8,4ммоль) в ацетонітрилі (6мл) гріли мікрохвильовим випромінюванням при 150°C протягом 15 хвилин. Реакційну суміш виливали у воду (50мл) та водну фазу екстрагували етилацетатом (3×50мл). Поєднані органічні фази сушили (MgSO₄), фільтрували та випарювали до сухого стану. Очистка флеш-хроматографією на колонці (етилацетат/метанол, 1:1) дала заголовну сполуку: 1,1г. МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 255 (M⁺, 16), 214 (11), 213 (bp), 171 (8), 151 (7).

Отримання 22:

1-[2-ФЛУОР-3-(ТРИФЛУОРМЕТИЛ)ФЕНІЛ]-ПІПЕРАЗИН

До розчину 3-бром-2-флуорбензотрифлуориду (1,72г, 7,1ммоль) у толуолі (50мл) під азотом додавали піперазин (0,89г, 10,6ммоль), калій трет-бутоксид (0,95г, 9,9ммоль), біс(дибензилщенацетон)паладій(0) (0,19г, 0,21ммоль) та (+/-)-1,1'-бінафтил-2,2'-дііл гідрогенфосфат (0,13г, 0,21ммоль). Утворену суміш гріли при 80°C протягом 20 годин. Фільтрування через шар броунмілериту та випарювання фільтрату дало 2,1г сирого продукту. Залишок очищали флеш-хроматографією на колонці (етилацетат/метанол, 1:1) для отримання заголовної сполуки (0,96г). МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 248 (M⁺, 23), 207 (10), 206 (bp), 190 (17), 163 (8).

Отримання 23:

1-БРОМ-2-ФЛУОР-3-(МЕТИЛТІО)БЕНЗОЛ

До розчину 1-бром-2-флуорбензолу (2,0г, 11,4ммоль) у сухому тетрагідрофурані (50мл) під азотом при -78°C додавали літій діізопропіламід (2,5М у гексані, 6,28мл, 15,4ммоль). Суміш перемішували протягом 5 хвилин, після чого диметилдисульфід (0,92мл, 15,4ммоль) додавали та перемішували при -78°C протягом ще години. Реакційну суміш доводили до зовнішньої температури та додавали водну сульфатну кислоту (10%, 50мл). Фази розділяли та водну фазу екстрагували етилацетатом (3×100мл). Поєднані органічні фази сушили (MgSO₄) та випарювали до сухого стану для отримання масла. Залишок очищали флеш-хроматографією на колонці (ізооктан) для отримання заголовної сполуки (1,26г). МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 222 (M⁺, bp), 220 (M⁺, 91), 189 (24), 187 (25), 126 (97).

Отримання 24:

ТРЕТ-БУТИЛ 4-[2-ФЛУОР-3-(МЕТИЛТІО)-ФЕНІЛ]-4-ГІДРОКСИПІПЕРИДИН-1-КАРБОКСИЛАТ

До розчину 1-бром-2-флуор-3-(метилтіо)бензолу (1,1г, 4,95ммоль) у сухому тетрагідрофурані (50мл) під азотом при -78°C додавали краплями н-бутиллітій (2,5М у гексані, 2,1мл, 5,2ммоль). Суміш перемішували протягом 30хв. при -78°C та тоді доводили до -20°C протягом 2хв. та охолоджували знов до -78°C. До утвореної суміші при -78°C додавали краплями розчин 4-Вос-1-піперидону (1,04г, 5,2ммоль) у сухому тетрагідрофурані (50мл). Суміш перемішували при -78°C протягом 10хв., а тоді доводили до зовнішньої температури. Реакційну суміш гасили насиченим водним амоній хлоридом (100мл) та екстра-

гували етилацетатом (3×100мл). Поєднані органічні фази сушили, концентрували та очищали флеш-хроматографією на колонці (ізооктан/етилацетат 2:1) для отримання заголовної сполуки (1,25г). МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 341 (M⁺, 11), 285 (24), 267(14), 196 (11), 57 (bp).

Отримання 25:

4-[2-ФЛУОР-3-(МЕТИЛТІО)ФЕНІЛ]-1,2,3,6-ТЕТРАГІДРОПІРИДИН

Отримання за отриманням 2: Трет-бутил 4-[2-флуор-3-(метилтіо)-феніл]-4-гідрокси-піперидин-1-карбоксилат (2,0г, 5,86ммоль), трифлуороцтова кислота (20мл). Вихід: 1,42г. МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 223 (M⁺, bp), 222 (32), 147 (61), 146 (47), 133 (27).

Отримання 26:

МЕТИЛ 4-[2-ФЛУОР-3-(МЕТИЛТІО)ФЕНІЛ]-3,6-ДИГІДРОПІРИДИН-1(2Н)-КАРБОКСИЛАТ

До розчину 4-[2-флуор-3-(метилтіо)феніл]-1,2,3,6-тетрагідропіридину (1,35г, 6,05ммоль) та триетиламіну (1,2мл, 7,2ммоль) у метиленхлориді (20мл) при 0°C, розчин метилхлорформіату (0,49г, 6,6ммоль) у метиленхлориді (5мл), додавали краплями. Суміш перемішували протягом 15хв. при 0°C та протягом 1 години при зовнішній температурі. Реакцію гасили водним натрій карбонатом (10%, 50мл), фази розділяли та водну фазу екстрагували метиленхлоридом (3×50мл). Поєднані органічні фази сушили (MgSO₄), фільтрували та випарювали до сухого стану для отримання заголовної сполуки (0,95г). МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 281 (M⁺, 65), 267 (16), 266(bp), 147 (27), 146 (25).

Отримання 27:

МЕТИЛ 4-[2-ФЛУОР-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНІЛ)-ФЕНІЛ]-3,6-ДИГІДРОПІРИДИН-1(2Н)-КАРБОКСИЛАТ

До розчину метил 4-[2-флуор-3-(метилтіо)феніл]-3,6-дигідропіридин-1(2Н)-карбоксилату (0,9г, 3,2ммоль) у метиленхлориді (50мл) при 0°C, додавали порціями м-хлорпербензойну кислоту (1,21г, 7,0ммоль) протягом 30хв. Суміш перемішували при 0°C протягом 1,5 годин, та тоді при зовнішній температурі протягом ще години. Водний натрій карбонат (10%, 100мл) додавали та фази розділяли. Водну фазу екстрагували метиленхлоридом (3×50мл) та поєднані органічні фази промивали розсолем (50мл), сушили (MgSO₄) та випарювали до сухого стану для отримання заголовної сполуки (1,24г). МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 313 (M⁺, 47), 298 (bp), 254(25), 147 (22), 146 (26).

Отримання 28:

МЕТИЛ 4-[2-ФЛУОР-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНІЛ)-ФЕНІЛ]ПІПЕРИДИН-1-КАРБОКСИЛАТ

Отримання за отриманням 18: Метил 4-[2-флуор-3-(метилсульфоніл)-феніл]-3,6-дигідропіридин-1(2Н)-карбоксилат (1,45г, 4,6ммоль), паладій на вугіллі (0,2г) та гідрохлоридна кислота (0,5мл, конц.). Вихід: 0,76г. МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 315 (M⁺, 41), 256 (bp), 236 (54), 141 (43) 114 (50).

Отримання 29:

4-[2-ФЛУОР-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНІЛ)ФЕНІЛ]-ПІПЕРИДИН

До розчину метил 4-[2-флуор-3-(метилсульфоніл)-феніл]піперидин-1-карбоксилату (0,7г, 2,2ммоль) в етанолі (4мл), додавали пдхлоридну кислоту (3М, 10мл) та суміш гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом 24 годин. Етанол випарювали та водний залишок підлужували натрій гідроксидом (5М) та екстрагували етилацетатом (3×50мл). Поєднані органічні фази промивали розсоллом (50мл), сушили (MgSO₄) та випарювали до сухого стану для отримання заголовної сполуки (0,5г, 91%). МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 257 (M+, 6), 237 (95), 208 (83), 173 (bp) 130 (69).

Отримання 30:

4-[2-ФЛУОР-3-(ТРИФЛУОРМЕТОКСИ)ФЕНІЛ]-1-ПРОПІЛПІПЕРИДИН-4-ОЛ

До розчину 1-флуор-2-(трифлуорметокси)бензолу (1,22г, 6,77ммоль) у сухому тетрагідрофурані 30мл при -78°C під азотом додавали краплями літій діізопропіламід (2,5М у гексані, 3,0мл, 7,45ммоль). Суміш перемішували протягом 1 години, після чого додавали краплями розчин нещодавно перегнаного 4-пропіл-1-піперидону (0,96г, 6,77ммоль) у сухому тетрагідрофурані (20мл). Утворену суміш перемішували при -78°C протягом 30хв. та тоді доводили до зовнішньої температури. Воду (100мл) додавали та суміш екстрагували етилацетатом (3×100мл). Поєднані органічні фази сушили (MgSO₄), фільтрували та випарювали до сухого стану. Маслянистий залишок очищали флеш-хроматографією на колонці (етилацетат/метанол, 1:1) для отримання заголовної сполуки (0,83г). МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 321 (M+, 5), 293 (14), 292 (bp), 274 (25), 207 (10).

Отримання 31:

4-[2-ФЛУОР-3-(ТРИФЛУОРМЕТОКСИ)ФЕНІЛ]-1-ПРОПІЛ-1,2,3,6-ТЕТРАГІДРОПІРИДИН

Суміш 4-[2-флуор-3-(трифлуорметокси)феніл]-1-пропіл-піперидин-4-олу (0,83г, 2,6ммоль) та поліфосфатної кислоти (10мл) гріли при 100°C протягом 2 годин. Суміш виливали на лід та підлужували 5М натрій гідроксидом. Суміш екстрагували етилацетатом (3×100мл) та поєднані органічні фази сушили (MgSO₄), фільтрували та випарювали до сухого стану для отримання заголовної сполуки (0,62г). МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 303 (M+, 24), 275 (14), 274 (bp), 147 (7), 133 (6).

Отримання 32:

4-[2-ФЛУОР-3-(ТРИФЛУОРМЕТОКСИ)ФЕНІЛ]-1-ПРОПІЛ-ПІПЕРИДИН

Отримання за отриманням 18: 4-[2-флуор-3-(трифлуорметокси)феніл]-1-пропіл-1,2,3,6-тетрагідро-піридин (0,55г, 1,8ммоль), паладій на вугіллі (0,09г) та гідрохлоридна кислота (0,5мл, конц.). Вихід: 0,22г (40%). Амін перетворювали у гідрохлорид та перекристалізовували з суміші етанол/діетиловий етер: Точк.пл. 221-222°C. МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 305 (M+, 3), 277 (14), 276 (bp), 233 (6) 193 (8).

Отримання 33:

4-[2-ФЛУОР-3-(ТРИФЛУОРМЕТОКСИ)ФЕНІЛ]ПІПЕРИДИН

Отримання за отриманням 18: 4-[2-флуор-3-(трифлуорметокси)феніл]-1,2,3,6-тетрагідро-піридин (3,33г, 12,7ммоль), паладій на вугіллі (0,35г), гідрохлоридна кислота (0,5мл), метанол (30мл). Вихід: 2,68г. МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 263 (M+, 39), 262 (27), 206 (8), 178 (7) 56 (bp).

Отримання 34:

4-[2-МЕТОКСИ-3-(ТРИФЛУОРМЕТОКСИ)ФЕНІЛ]-1-ПРОПІЛПІПЕРИДИН

До розчину 4-[2-флуор-3-(трифлуорметокси)феніл]-1-пропілпіперидину (1,92г, 6,3 ммоль) у N,N-диметилформаміді (20мл) додавали розчин натрій метоксиду в метанолі (30%, 3мл) та суміш гріли до 150°C протягом 1 години. Воду (50мл) та етилацетат (50мл) додавали та фази розділяли. Водну фазу екстрагували етилацетатом (2×50мл) та поєднані органічні фази сушили (MgSO₄) та випарювали під зменшеним тиском для отримання масла. Залишок очищали флеш-хроматографією на колонці (етилацетат/метанол, 1:1) для отримання заголовної сполуки (1,32г). МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 317 (M+, 6), 289 (17), 288 (bp), 204 (6), 175 (8).

Отримання 35:

3-БРОМ-2-ФЛУОР-N,N-ДИМЕТИЛБЕНЗОЛСУЛЬФОНАМІД

3-бром-2-флуорбензолтіол (1,9г, 9,2ммоль), натрій періодат (4,8г, 22,9ммоль) та рутеній трихлорид (5мг) в ацетонітрилі (60мл) перемішували при 0°C протягом 5хв., після чого додавали краплями сульфонілхлорид (1,9мл, 22,9ммоль). Суміш перемішували протягом ще години та додавали етилацетат (50мл) та водний натрій карбонат (10%, 50мл). Фази розділяли та водну фазу екстрагували етилацетатом (2×50мл). До поєднаної органічної фази додавали диметиламін (40% у воді, 10мл) та суміш перемішували протягом 1 години. Випарювання розчинників та очистка флеш-хроматографією дала заголовну сполуку (1,1г). МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 283 (M+, 47), 281 (M+, 44), 239 (32), 73 (59), 94 (bp).

Отримання 36:

2-ФЛУОР-N,N-ДИМЕТИЛ-3-ПІРИДИН-4-ІЛБЕНЗОЛСУЛЬФОНАМІД

Отримання за отриманням 5: 3-бром-2-флуор-N,N-диметилбензол-сульфонамід (1,2г, 3,54ммоль), толуол (30мл), етанол (30мл), 1-піридил-4-боронова кислота (0,57г, 4,25ммоль), натрій карбонат (0,8г), паладій тетракіс (0,55г). Вихід: 0,51г. МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 280 (M+, bp), 173 (95), 172 (90), 145 (32), 125 (40).

Отримання 37:

3-(1-ЕТИЛ-1,2,3,6-ТЕТРАГІДРОПІРИДИН-4-ІЛ)-2-ФЛУОР-N,N-ДИМЕТИЛБЕНЗОЛ-СУЛЬФОНАМІД

Отримання за отриманням 6: 2-флуор-N,N-диметил-3-піридин-4-ілбензол сульфонамід (0,59г, 2,11ммоль), 1-йодетан (3мл), етанол (40мл), натрій боргідрид (0,4г, 10,5ммоль). Вихід: 0,27г. МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 312 (M+, bp), 311 (33), 297 (93), 146 (36), 110(32).

Отримання 38:

1-бром-2-ФЛУОР-3-

[(ТРИФЛУОРМЕТИЛ)ТІО]БЕНЗОЛ

1-бром-3-[(3-бром-2-флуорфеніл)дитіо]-2-флуорбензол (1,23г, 2,98ммоль) розчиняли у сухому тетрагідрофурані (40 мл) та трифлуорметилтриметилсилан (2М у ТГФ) додавали в атмосфері азоту. Розчин охолоджували до -10°C та трис(диметиламіно)сульфур(триметилсиліл)дифлуорид (3мл, 6,0ммоль) додавали порціями. Суміш гріли до кімнатної температури та перемішували протягом 12 годин. Воду (50мл) та етилацетат (50мл) додавали та фази розділяли. Водну фазу екстрагували етилацетатом (2×50мл) та поєднані органічні фази сушили (MgSO₄) та випарювали під зменшеним тиском для отримання масла. Залишок очищали флеш-хроматографією на колонці (ізооктан/етилацетат, 1:1) для отримання заголовної сполуки (0,45г). МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 276 (M+, 62), 274 (M+, 58), 207 (35), 205 (31), 126 (bp).

Отримання 39:

1-БРОМ-2-ФЛУОР-3-

[(ТРИФЛУОРМЕТИЛ)СУЛЬФОНІЛ]БЕНЗОЛ

Отримання за отриманням 4: 1-бром-2-флуор-3-[(трифлуорметил)тіо]бензол (0,37г), карбон тетрахлорид (4мл), ацетонітрил (4мл), вода (8мл), натрій періодат (0,86г), рутеній трихлорид (1мг). Вихід: 0,3г. МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 308 (M+, 18), 306 (M+, 19), 239 (57), 173 (60), 94 (bp).

Отримання 40:

4-{2-ФЛУОР-3-

[(ТРИФЛУОРМЕТИЛ)СУЛЬФОНІЛ]ФЕНІЛ]ПІПЕРИДИН

Отримання за отриманням 5: 1-бром-2-флуор-3-[(трифлуорметил)сульфоніл]бензол (0,3г, 0,98ммоль), толуол (20мл), етанол (20мл), 1-піридил-4-боронова кислота (0,16г, 1,17ммоль), натрій карбонат (0,22г), паладій тетракіс (0,15г). Вихід: 0,16г. МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 305 (M+, bp), 236 (64), 172 (79), 145 (35), 125 (36).

Отримання 41:

4-{2-ФЛУОР-3-

[(ТРИФЛУОРМЕТИЛ)СУЛЬФОНІЛ]ФЕНІЛ]ПІПЕРИДИН

Отримання за отриманням 9: 4-{2-флуор-3-[(трифлуорметил)сульфоніл]феніл}-піридин (0,16г, 0,53ммоль), метанол (10мл), платина оксид (0,02г). Вихід: 0,11г. МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 311 (M+, 2), 291 (47), 164 (92), 130 (62) 69 (bp).

Отримання 42:

ТРЕТ-БУТИЛ

4-{2-ФЛУОР-3-

(ТРИФЛУОРМЕТИЛ)ФЕНІЛ]-4-ГІДРОКСИПІПЕРИДИН-1-КАРБОКСИЛАТ

Отримання за отриманням 24: 1-бром-2-флуор-3-(трифлуорметил)бензол (8,0г, 32,9 ммоль), сухий діетиловий етер (100мл), н-бутиллітій (2,5М у гексані, 13мл, 32,9 ммоль), 4-вос-1-піперидон (7,8г, 39,5ммоль). Вихід: 8,5г. МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 363 (M+, 2), 289 (44), 245 (28), 191 (23), 57 (bp).

Отримання 43:

4-{2-ФЛУОР-3-(ТРИФЛУОРМЕТИЛ)ФЕНІЛ]-1,2,3,6-ТЕТРАГІДРОПІРИДИН

Отримання за отриманням 31: трет-бутил 4-{2-флуор-3-(трифлуорметил)феніл]-4-гідроксипіперидин-1-карбоксилат (8,5г, 23,4ммоль), поліфосфатна кислота (30мл). Вихід: 4,2г. МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 245 (M+, bp), 244 (52), 177 (45), 147 (99), 82 (96).

Отримання 44:

4-{2-ФЛУОР-3-(ТРИФЛУОРМЕТИЛ)ФЕНІЛ]ПІПЕРИДИН

Отримання за отриманням 18: 4-{2-флуор-3-(трифлуорметил)феніл]-1,2,3,6-тетрагідропіридин (4,2г, 17,1ммоль), метанол (20мл), паладій на вугіллі (0,42г) та гідро-хлоридна кислота (0,2мл, конц.). Вихід: 1,8г. МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 247 (M+, 22), 190 (8), 177 (5), 169 (7) 56 (bp).

Отримання 45:

4-{2-ХЛОР-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНІЛ)ФЕНІЛ]-1-ЕТИЛ-1,2,3,6-ТЕТРАГІДРОПІРИДИН

Отримання за отриманням 6: 4-{2-хлор-3-(метилсульфоніл)феніл]-піридин (1,77г, 6,6ммоль), 1-йодетан (5мл), етанол (40мл), натрій боргидрид (2,2 г, 58 ммоль). Вихід: 0,6г. МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 300 (M+, 24), 299 (M+, 71), 298 (33), 284 (bp), 110 (74).

Отримання 46:

1-(БЕНЗИЛОКСИ)-3-БРОМ-2-ФЛУОРБЕНЗОЛ

До розчину 3-бром-2-флуорфенолу (1,8г, 9,42ммоль) в ацетоні (25мл) додавали натрій карбонат (2,55г, 20ммоль) та суміш перемішували протягом 5хв. Бензилбромід (1,2мл, 10,3ммоль) додавали та реакційну суміш гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом 20 годин. Воду (50мл) та етилацетат (50мл) додавали та фази розділяли. Водну фазу екстрагували етилацетатом (2×50мл) та поєднані органічні фази сушили (MgSO₄) та випарювали під зменшеним тиском для отримання масла. Залишок очищали флеш-хроматографією на колонці (ізооктан/етилацетат, 5:1) для отримання заголовної сполуки (2,8г). МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 282 (M+, 2), 280 (M+, 2), 163 (2), 161 (2), 91 (bp).

Отримання 47:

4-{3-(БЕНЗИЛОКСИ)-2-ФЛУОРФЕНІЛ]-1-ЕТИЛПІПЕРИДИН-4-ол

Отримання за отриманням 1: 1-(бензилокси)-3-бром-2-флуорбензол (2,8г, 9,96ммоль), сухий діетиловий етер (100мл), н-бутиллітій (2,5М у гексані, 5,2мл, 9,9ммоль), 4-етил-1-піперидон (1,5мл, 10,9ммоль). Вихід: 2,1г. МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 329 (M+, 30), 314 (56), 296 (20), 238 (59), 91 (bp).

Отримання 48:

3-(1-ЕТИЛ-1,2,3,6-ТЕТРАГІДРОПІРИДИН-4-іл)-2-ФЛУОРФЕНОЛ

Отримання за отриманням 2: 4-{3-(бензилокси)-2-флуорфеніл]-1-етилпіперидин-4-ол (1,9г, 5,77ммоль), трифлуороцтова кислота (5мл). Вихід: 1,1г. МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 221 (M+, bp), 220 (43), 206 (95), 163 (10), 110 (14).

Отримання 49:

3-(1-ЕТИЛПІПЕРИДИН-4-ІЛ)-2-ФЛУОРФЕНОЛ

Отримання за отриманням 18: 3-(1-етил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-2-флуорфенол

(1,1г, 4,97ммоль), метанол (20мл), паладій на вугіллі (0,26г) та гідрохлоридна кислота (0,2мл, конц.). Вихід: 1,1г. МС m/z (відносна інтенсивність, 70еВ) 223 (M+, 32), 222 (17), 209 (13), 208 (bp) 84 (20).

Отримання 50:

3-ТРИМЕТИЛСИЛІЛ-2-ФЛУОРБРОМБЕНЗОЛ

До розчину 1-бром-2-флуорбензолу (2,0г, 11,42ммоль) та триметилсилілхлориду (5,79мл, 45,69ммоль) у сухому тетрагідрофурані (30мл) при -78°C під азотом додавали краплями літій діізопропіламід (2М у гексані, 28мл, 12,56ммоль). Суміш перемішували протягом 1 години та тоді доводили до зовнішньої температури. 10% Прохлоридну кислоту (100мл) додавали та суміш екстрагували етилацетатом (3×100мл). Поєднані органічні фази сушили (MgSO₄), фільтрували та випарювали до сухого стану. Маслянистий залишок очищали флеш-хроматографією на колонці (етилацетат/ізооктан, 1:1) для отримання заголовної сполуки (2,3г). МС m/z (відносна інтенсивність, 70еВ) 248 (M+, 22), 246 (20), 151 (96), 105 (bp), 75 (64).

Отримання 51:

1-(3-БРОМ-2-ФЛУОРФЕНІЛ)ЕТАНОН

Алюміній трихлорид (1,51г, 11,3ммоль) у сухому метиленхлориді (10мл) охолоджували до 0°C та додавали одною порцією ацетилхлорид (0,80мл, 11,3ммоль). Суміш перемішували протягом 15хв., після чого додавали краплями розчин 3-триметилсиліл-2-флуорбромбензолу (2,33г, 9,4ммоль) у сухому метиленхлориді (10мл). Суміш гріли до зовнішньої температури та перемішували протягом 2 годин. Суміш витримували при зовнішній температурі у водяній бані та додавали повільно водний натрій карбонат (10%, 50мл). Водну фазу екстрагували етилацетатом (2×50мл) та поєднану органічну фазу сушили (MgSO₄), фільтрували та випарювали. Очистка флеш-хроматографією (етилацетат/ізооктан, 1:1) дала заголовну сполуку (1,7г). МС m/z (відносна інтенсивність, 70еВ) 218 (M+, 32), 216 (M+, 34), 203 (bp), 201 (97), 94 (61).

Отримання 52:

1-(2-ФЛУОР-3-ПІРИДИН-4-ІЛФЕНІЛ)ЕТАНОН

Отримання за отриманням 5: 1-(3-бром-2-флуорфеніл)етанон (2,18г, 10,0ммоль), толуол (20мл), етанол (20мл), 1-піридил-4-боронова кислота (1,35г, 11,0ммоль), натрій карбонат (2,65г), паладій тетракіс (0,9 г). Вихід: 1,14г. МС m/z (відносна інтенсивність, 70еВ) 215 (M+, 35), 201 (12), 200 (bp), 171 (18), 125 (14).

Отримання 53:

4-[2-ФЛУОР-3-(2-МЕТИЛ-1,3-ДІОКСОЛАН-2-ІЛ)ФЕНІЛ]ПІРИДИН

Суміш 1-(2-флуор-3-піридин-4-ілфеніл)етанону (1,28г, 5,95ммоль), етиленгліколю (1,66мл, 29,75ммоль), молекулярних сит (5г, 3Å) та п-толуолсульфонові кислоти моногідрату (0,11г, 0,59ммоль) у толуолі (20мл) гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом 2 годин. Молекулярні сита відфільтровували та залишок випарювали до сухого стану. Очистка флеш-хроматографією на колонці (етилацетат) дала заголовну сполуку (1,0г). МС m/z (відносна інтенсив-

ність, 70еВ) 259 (M+, 1), 245 (15), 244 (bp), 200 (56), 87 (17).

Отримання 54:

1-ЕТИЛ-4-[2-ФЛУОР-3-(2-МЕТИЛ-1,3-ДІОКСОЛАН-2-ІЛ)ФЕНІЛ]-1,2,3,6-ТЕТРАГІДРОПІРИДИН

Отримання за отриманням 6: 4-[2-флуор-3-(2-метил-1,3-діоксолан-2-іл)феніл]піридин (0,95г, 3,66ммоль), 1-йодетан (4мл), етанол (40мл), натрій боргідрид (1,0г, 29,3ммоль). Вихід: 0,88г. МС m/z (відносна інтенсивність, 70еВ) 291 (M+, bp), 276 (94), 219 (29), 110 (46), 87 (29).

Отримання 55:

1-ЕТИЛ-4-[2-ФЛУОР-3-(2-МЕТИЛ-1,3-ДІОКСОЛАН-2-ІЛ)ФЕНІЛ]ПІПЕРИДИН

Отримання за отриманням 18: 1-етил-4-[2-флуор-3-(2-метил-1,3-діоксолан-2-іл)феніл]-1,2,3,6-тетрагідропіридин (0,73г, 2,5ммоль), метанол (20мл), паладій на вугіллі (0,32г) та гідрохлоридна кислота (0,2мл, конц.). Вихід: 0,7г. МС m/z (відносна інтенсивність, 70еВ) 293 (M+, 23), 292 (12), 279 (15), 278 (bp) 84 (16).

Отримання 56:

3-БРОМ-2-ФЛУОРБЕНЗОЙНА КИСЛОТА

До розчину 1-бром-2-флуорбензолу (6,0г, 34,3ммоль) у сухому тетрагідрофурані (50мл) під азотом при -78°C додавали літій діізопропіламід (2,5М у гексані, 18,8мл, 37,7ммоль). Суміш перемішували протягом 50 хвилин та тоді виливали на подрібнений твердий карбон діоксид. Реакційну суміш доводили до зовнішньої температури та додавали водний натрій карбонат (10%, 50мл). Водну фазу промивали діетиловим етером (2×100мл), та тоді робили кислотною додаванням водної гідрохлоридної кислоти. Підкислену водну фазу екстрагували етилацетатом (2×50мл) та поєднані органічні фази сушили (MgSO₄) та випарювали до сухого стану для отримання заголовної сполуки (4,24г).

Отримання 57:

3-БРОМ-2-ФЛУОРБЕНЗАМІД

До розчину 3-бром-2-флуорбензойної кислоти (3,77г, 17,2ммоль) у сухому тетрагідрофурані (200мл) додавали триетиламін (4,77мл, 34,4ммоль) та тіонілхлорид (1,69мл, 21,5ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години та тоді гасили аміаком в метанолі (10мл, насинені). Після ще години перемішування суміш випарювали та сирий продукт очищали флеш-хроматографією на колонці (етилацетат/ізооктан 1:1) для отримання заголовної сполуки (1,76г). МС m/z (відносна інтенсивність, 70еВ) 219 (M+, 26), 217 (M+, 26), 203 (62), 201 (70), 94 (bp).

Отримання 58:

2-ФЛУОР-3-ПІРИДИН-4-ІЛБЕНЗАМІД

Отримання за отриманням 5: 3-бром-2-флуорбензамід (1,2г, 5,5ммоль), толуол (20мл), етанол (20мл), 1-піридил-4-боронова кислота (0,74г, 6,05ммоль), натрій карбонат (2,65г), паладій тетракіс (0,57г). Вихід: 0,47г. МС m/z (відносна інтенсивність, 70еВ) 216 (M+, 76), 200 (bp), 172 (20), 145 (18), 125 (19).

Отримання 59:

3-(1-ЕТИЛ-1,2,3,6-ТЕТРАГІДРОПІРИДИН-4-ІЛ)-2-ФЛУОРБЕНЗАМІД

Отримання за отриманням 6: 2-флуор-3-піридин-4-ілбензамід (0,94г, 4,34ммоль), 1-йодетан (3мл), етанол (40мл), натрій боргидрид (1,25г, 34,8ммоль). Вихід: 0,75г. МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 248 (M+, br), 247 (37), 233 (99), 146 (22), 110 (41).

Отримання 60:

3-(1-ЕТИЛПІПЕРИДИН-4-іл)-2-ФЛУОРБЕНЗАМІД

Отримання за отриманням 18: 3-(1-етил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)-2-флуорбензамід (0,75г, 3,0ммоль), метанол (20мл), паладій на вугіллі (0,2г) та гідрохлоридна кислота (0,2мл, конц.). Вихід: 0,57г. МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 250 (M+, 48), 249 (26), 236 (34), 235 (br), 109 (30).

Отримання 61:

2-ПІПЕРИДИН-4-ІЛ-6-(ТРИФЛУОРМЕТИЛ)ФЕНОЛ

Отримання за прикладом 29: 4-[2-метокси-3-(трифлуорметил)феніл]піперидин (0,07г, 0,27ммоль), піридин гідрохлорид (0,4г). Вихід: 0,05г. МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 245 (M+, br), 226 (21), 167 (25), 140 (15), 56 (42).

Отримання 62:

1-[2-ФЛУОР-3-(МЕТИЛТІО)ФЕНІЛ]ПІПЕРАЗИН

Отримання за отриманням 22: 1-бром-2-флуор-3-(метилтіо)бензол (2,15г, 9,7ммоль), толуол (50мл), піперазин (4,19г, 48,5ммоль), калій трет-бутоксид (1,31г, 13,6 ммоль), біс(дибензиліденацетон)паладій(0) (0,27г, 0,064ммоль) та (+/-)-1,1'-бінафтил-2,2'-дііл гідрогенфосфат (0,18г, 0,064ммоль). Вихід: 1,25г. МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 226 (M+, 20), 191 (12), 185 (10), 184 (br), 168 (15).

Отримання 63:

МЕТИЛ 4-[2-ФЛУОР-3-(МЕТИЛТІО)ФЕНІЛ]ПІПЕРАЗИН-1-КАРБОКСИЛАТ

Отримання за отриманням 26: 1-[2-флуор-3-(метилтіо)феніл]піперазин (1,25г, 5,53ммоль), триетиламін (1,2мл, 7,2ммоль), метиленхлорид (50мл), метилхлорформіат (0,49г, 6,6ммоль). Вихід: 1,56г. МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 284 (M+, 99), 196 (br), 184 (44), 169 (54), 56 (60).

Отримання 64:

МЕТИЛ 4-[2-ФЛУОР-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНІЛ)ФЕНІЛ]ПІПЕРАЗИН-1-КАРБОКСИЛАТ

До охолодженого льодом розчину метил 4-[2-флуор-3-(метилтіо)феніл]піперазин-1-карбоксилату (1,4г, 4,9ммоль) у сульфатній кислоті (1М, 10мл) додавали одною порцією натрій вольфрамат (0,016г, 0,05ммоль), а потім краплями гідропероксид (30%, 1,25мл, 12,2ммоль). Реакційну суміш гріли до 55°C та перемішували протягом 20 годин. Реакційну суміш доводили до зовнішньої температури та додавали водний натрій гідроксид (5М, 50мл). Водну фазу екстрагували етилацетатом (2×50мл). Поєднану органічну фазу сушили (MgSO₄) та випарювали до сухого стану для отримання заголовної сполуки. Вихід: (1,1г). МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 316 (M+, 58), 296 (30), 228 (br), 216 (38), 56 (71).

Отримання 65:

1-[2-ФЛУОР-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНІЛ)ФЕНІЛ]ПІПЕРАЗИН

Отримання за отриманням 29: метил 4-[2-флуор-3-(метилсульфоніл) феніл]піперазин-1-карбоксилат (1,0г, 3,16ммоль) в етанолі (8мл), гідрохлоридна кислота (6М, 20мл). Вихід: 0,34г. МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 258 (M+, 17), 215 (13), 216 (br), 209 (6), 137 (9).

Отримання 66:

4-[2-МЕТОКСИ-3-(ТРИФЛУОРМЕТОКСИ)ФЕНІЛ]ПІПЕРИДИН

Отримання за отриманням 34: 4-[2-флуор-3-(трифлуорметокси)феніл]піперидин (1,23г, 4,7ммоль), N,N-диметилформамід (20мл), натрій метоксид в метанолі (30%, 2,35мл, 13,2ммоль). Вихід: 1,32г.

Отримання 67:

2-ПІПЕРИДИН-4-ІЛ-6-(ТРИФЛУОРМЕТОКСИ)ФЕНОЛ

Отримання за прикладом 29: 4-[2-метокси-3-(трифлуорметокси)феніл]піперидин (1,31г, 4,7ммоль), піридин гідрохлорид (4г). Вихід: 0,5г. МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 261 (M+, br), 260 (31), 244 (11), 215 (6), 56 (93).

Отримання 68:

1-(2-ФЛУОР-3-ПІПЕРИДИН-4-ІЛФЕНІЛ)ЕТАНОН

Отримання за отриманням 9: 1-(2-флуор-3-піридин-4-ілфеніл)етанон (0,2г, 0,93ммоль), гідрохлоридна кислота (0,05мл, конц.) метанол (5мл), платина оксид (0,02г). Вихід: 0,2г. МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 221 (M+, 25), 220 (37), 178 (96), 149 (41) 101 (20).

Отримання 69:

1-(3-БРОМ-2-ФЛУОРФЕНІЛ)-2,2,2-ТРИФЛУОРЕТАНОН

До розчину 1-бром-2-флуорбензолу (5,0г, 28,6ммоль) у сухому тетрагідрофурані (50мл) під азотом при -78°C додавали літій дізопропіламід (2,0М у гексані, 15,7мл, 31,4ммоль). Суміш перемішували протягом 5 хвилин, після чого додавали етилтрифлуорацетат (3,76мл, 31,4ммоль) та перемішували при -78°C протягом ще години. Реакційну суміш доводили до зовнішньої температури та додавали воду (50мл). Фази розділяли та водну фазу екстрагували етилацетатом (3×100мл). Поєднані органічні фази сушили (MgSO₄) та випарювали до сухого стану для отримання масла. Залишок очищали флеш-хроматографією на колонці (ізооктан) для отримання заголовної сполуки (2,38г). МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 272 (M+, 11), 270 (M+, 11), 203 (97), 201 (br, 173 (46).

Отримання 70:

2,2,2-ТРИФЛУОР-1-(2-ФЛУОР-3-ПІРИДИН-4-ІЛФЕНІЛ)ЕТАНОН

Отримання за отриманням 5: 1-(3-бром-2-флуорфеніл)-2,2,2-трифлуор-етанон (2,38г, 8,78ммоль), толуол (40мл), етанол (40мл), 1-піридил-4-боронова кислота (1,43г, 10,5ммоль), натрій карбонат (2,0г), паладій тетракіс (1,38г, 0,88ммоль). Вихід: 1,36г. МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 269 (M+, 43), 200 (br), 172 (22), 145 (18), 125 (22).

Отримання 71:
2,2,2-ТРИФЛУОР-1-(2-ФЛУОР-3-ПІПЕРИДИН-4-ІЛФЕНІЛ)ЕТАНОН

Отримання за отриманням 9: 2,2,2-трифлуор-1-(2-флуор-3-піридин-4-ілфеніл)етанон (1,26г, 4,68ммоль), гідрохлоридна кислота (0,2мл, конц.), метанол (20мл), платина оксид (0,12г). Вихід: 0,98г. МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 275 (M+, 94), 274 (66), 149 (23), 101 (25) 56 (bp).

Отримання 72:
2,2,2-ТРИФЛУОР-1-(2-ФЛУОР-3-ПІПЕРИДИН-4-ІЛФЕНІЛ)ЕТАНОЛ

2,2,2-трифлуор-1-(2-флуор-3-піперидин-4-ілфеніл)етанон (0,045г, 0,16ммоль) розчиняли в етанолі (10мл) та додавали натрій боргидрид (0,026г, 0,064ммоль). Утворену суміш перемішували протягом 24 годин, після чого додавали водний натрій карбонат (10%, 20мл).

Водну фазу екстрагували етилацетатом (3×20мл) та поєднані органічні фази сушили (MgSO₄), фільтрували та випарювали до сухого стану. Вихід: 0,03г. МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 277 (M+, 87), 276 (69), 178 (14), 103 (19), 56 (bp).

Отримання 73:
2-ФЛУОР-3-ПІПЕРИДИН-ФІЛФЕНІЛМЕТАНСУЛЬФОНАТ

3-(1-етилпіперидин-4-іл)-2-флуорфеніл метансульфонат (0,020г, 0,033ммоль) розчиняли у сухому 1,2-дихлоретані (5мл) та додавали α-хлоретилхлорформіат (0,014мл, 0,033ммоль). Утворену суміш гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом 1 години, та розчинник випарювали. МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 273 (M+, 2), 195 (11), 194 (bp), 178 (5), 56 (60).

Отримання 74:
1-ЕТИЛ-4-[2-ФЛУОР-3-(МЕТИЛТІО)ФЕНІЛ]ПІПЕРИДИН-4-ОЛ

Отримання за отриманням 1 за винятком того, що застосовували n-гексиллітій замість n-бутиллітію: 1-бром-2-флуор-3-(метилтіо)бензол (15г, 67,8ммоль), сухий тетрагідрофуран (70мл), n-гексиллгій (2,3М у гексані, 31мл, 71ммоль), 1-етилпіперидин-4-он (9,06г, 71ммоль). Вихід: 20,7г. МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 269 (M+, 49), 254 (bp), 236 (36), 56 (31), 84 (23).

Отримання 75:
1-ЕТИЛ-4-[2-ФЛУОР-3-(МЕТИЛТІО)ФЕНІЛ]-1,2,3,6-ТЕТРАГІДРОПІРИДИН

Суміш 1-етил-4-[2-флуор-3-(метилтіо)феніл]піперидин-4-олу (42г, 156ммоль), сульфатної кислоти (конц., 8,5мл) та толуолу (200мл) гріли у пастці Дина-Старка протягом 20 годин. Суміш охолоджували до 70°C, додавали воду (200мл) та фази розділяли. Водну фазу підлужували водним натрій гідроксид (5М) та екстрагували етилацетатом (2×50мл). Поєднані органічні фази сушили (MgSO₄) та випарювали до сухого стану для отримання заголовної сполуки (22,6г). МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 251 (M+, bp), 236 (85), 147 (65), 146(45), 110(44).

Отримання 76:

1-ЕТИЛ-4-[2-ФЛУОР-3-(МЕТИЛСУЛЬФОНІЛ)ФЕНІЛ]-1,2,3,6-ТЕТРАГІДРОПІРИДИН

Отримання за отриманням 64: 1-етил-4-[2-флуор-3-(метилтіо)феніл]-1,2,3,6-тетрагідропіридин (22,5г, 89,6ммоль), сульфатна кислота (1М, 180мл), натрій вольфрамат (0,296г, 0,89ммоль), гідроген пероксид (30%, 22,9мл, 224ммоль). Флеш-хроматографія на колонці (етилацетат/метанол, 1:1) дала заголовну сполуку (17,2г). МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 283 (M+, 63), 268 (bp), 146 (51), 110 (87), 56 (59).

Отримання 77:
1-ЕТИЛ-4-[2-ФЛУОР-3-(МЕТИЛСУЛЬФІНІЛ)ФЕНІЛ]-1,2,3,6-ТЕТРАГІДРОПІРИДИН

Флеш-хроматографія на колонці (етилацетат/метанол, 1:1) реакційної суміші від отримання 76 дала заголовну сполуку (150мг). МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 267 (M+, bp), 252 (87), 237 (74), 146 (43), 110 (43).

Отримання 78:
4-[2-ФЛУОР-3-(ТРИФЛУОРМЕТИЛ)ФЕНІЛ]-1-ПРОПІЛ-1,2,3,6-ТЕТРАГІДРОПІРИДИН

Розчин 4-[2-флуор-3-(трифлуорметил)феніл]-1-пропілпіперидин-4-олу (8,0г, 26ммоль) у трифлуороцтовій кислоті (80мл) гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом 20 годин. Суміш виливали на лід та підлужували 10М натрій гідроксидом. Суміш екстрагували етилацетатом (3×100мл) та поєднані органічні фази сушили (MgSO₄), фільтрували та випарювали до сухого стану. Залишок очищали флеш-хроматографією на колонці (етилацетат/метанол, 1:1) для отримання заголовної сполуки (5,6г). МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 287 (M+, 22), 259 (16), 258 (bp), 177 (10), 147 (10).

Отримання 79:
4-[2-ФЛУОР-3-(ТРИФЛУОРМЕТИЛ)ФЕНІЛ]-1-ПРОПІЛПІПЕРИДИН-4-ОЛ

До розчину 3-бром-2-флуорбензотрифлуориду (9,0г, 37ммоль) у сухому тетрагідро-фурані (100мл) під азотом додавали краплями при -78°C, n-бутиллітій (2,5М у гексані, 16,2мл, 40,5ммоль). Суміш перемішували протягом 1 години, після чого додавали краплями розчин нещодавно перегнаного 4-пропіл-1-піперидон (5,2г, 37ммоль) у сухому тетрагідро-фурані (50мл). Утворену суміш перемішували при -78°C протягом 30хв. та тоді доводили до зовнішньої температури. Воду (100мл) додавали та суміш екстрагували етилацетатом (3×100мл). Поєднані органічні фази сушили (MgSO₄), фільтрували та випарювали до сухого стану. Маслянистий залишок очищали флеш-хроматографією на колонці (етилацетат/метанол, 1:1) для отримання заголовної сполуки (8,0г). МС m/z (відносна інтенсивність, 70eV) 305 (M+, 5), 276 (bp), 258 (35), 191 (21), 185 (17).

Наступні тести застосовували для оцінки сполук згідно з винаходом.

Тест in vivo: Поведінка

Поведінкову активність вимірювали застосуванням 8 моніторів активності Digiscan (RXYZM (16) TAO, Omnitech Electronics, Columbus, OH, USA), приєднаних до аналізатора Omnitech

Digiscan та комп'ютера Apple Macintosh, оснащеного форматом цифрового спряження (NB DIO-24, National Instruments, USA). Кожний монітор активності складався з квадратної металевої рамки ($W \times L = 40 \text{ cm} \times 40 \text{ cm}$), оснащеної фотосенсорами. Протягом вимірів поведінкової активності, щура тримали у прозорій акриловій клітці ($W \times L \times H, 40 \times 40 \times 30 \text{ cm}$), у котрій розміщали монітор активності. Кожний монітор активності було оснащено трьома рядами інфрачервоних фотосенсори, кожний ряд складається з 16 сенсорів. Два ряди розміщали вздовж фронту та боку підлоги клітки, під кутом 90° , та третій ряд розміщали на 10 cm вище підлоги для виміру вертикальної активності. Фотосенсори розташовували з проміжками $2,5 \text{ cm}$. Кожний монітор активності відповідав ідентичному зонду та блоку послаблення світла, що має слабе освітлення та вентилятор.

Комп'ютерна програма була створена застосуванням орієнтованого на об'єкт програмування (LabVIEW®, National instruments, Austin, TX, USA).

Поведінкові дані від кожного монітора активності, що представляють положення (горизонтальний центр ваги та вертикальної активності) тварини у кожний час, реєстрували при частоті роб 25 Гц та збирали застосуванням написаної на замовлення LABView™. Дані від кожного сеансу реєстрації зберігали та аналізували стосовно пройденого шляху. Кожний сеанс реєстрації поведінки тривав 60 хв , починаючи приблизно через 4 хв після ін'єкції тест-сполуки. Подібні способи реєстрації поведінки застосовували для необроблених ліками та попередньо оброблених ліками щурів. Щурам, попередньо обробленим d-амфетаміном, надавали дозу $1,5 \text{ mg/kg}$ i.p. за 10 хв перед сеансом реєстрації активності монітором. Щурам, попередньо обробленим МК-801, надавали дозу $0,7 \text{ mg/kg}$ i.p. за 90 хв перед сеансом реєстрації активності монітором. Результати представлені як підсумок/ 60 хв , або підсумок/ 30 хв , в одиницях випадкової довжини. Статистичні порівняння проводили застосуванням t-тесту Студента проти контрольної групи. У попередньо оброблених МК-801 або амфетаміном тварин статистичні порівняння робили стосовно контролів МК801 або d-амфетаміном, відповідно.

Величини ED_{50} стосовно зменшення індукованої амфетаміном гіперлокомоції розраховані підгонкою кривих. Для більшості сполук оцінку робили на основі 16 попередньо оброблених амфетаміном тварин у межах доз $0, 11, 33$ та 100 мкмоль/kg п.ш. в одному одиничному експерименті з додатковими дозами в окремих експериментах. Розрахунки робили на основі останніх 45 хв однієї години виміру. Інтервали нормалізують стосовно контролю амфетаміном та підганяють за методом найменших квадратів до функції "результат-(результат-контроль)/(1+(доз/ ED_{50})^{нахил})". 4 параметри підганяють з обмеженням: $ED_{50} > 0, 0,5 < \text{нахил} < 3, \text{результат} > 0\%$ контролю. Для оцінки ступеню вірогідності рівні для параметрів, підгонку првтворюють 100 разів з випадково рівно розподіленою середньо-квадратичною масою ($0-1$) для кожного значення виміру. Представлені межі ED_{50} покривають 95% цих значень.

Тест in vivo: Нейрохімія

Після сеансів поведінкової активності щурів обезголовлювали та їх мозки швидко переносили на охолоджені льодом чашки Петрі. Лімбічний передній мозок, стріатум, лобну кору головного мозку та залишкові частини півкуль кожного щура розрізали та заморожували. Кожну частину мозку далі аналізували на вміст моноамінів та їх метаболітів.

Моноамінові медіатори (NA (норадреналін), DA (допамін), 5-HT (серотонін)), а також метаболіти їх амінів (NM (норметанефрин), 3-MT (3-метокситирамін)) та кислот (DOPAC (3,4-дигідроксифенілоцтова кислота), 5-HIAA (5-гідроксііндолоцтова кислота), HVA (гомованільна кислота)) визначали у гомогенатах тканини мозку розділенням ВЕРХ та електрохімічним визначенням.

Аналітичний спосіб є на основі двох хроматографічних розділень амінів або кислот. Дві хроматографічні системи спільно використовують звичайний автоін'єктор з 10-отворним клапаном та двома кріпленнями для зразків для одночасної подачі у дві системи. Обидві системи оснащені реверсно-фазовою колонкою (Luna C18(2), $\text{dr } 3 \mu\text{m}$, $50 \times 2 \text{ mm i.d.}$, Phenomenex) та електрохімічне визначення проводять при двох потенціалах на електродах зі скловуглецю (MF-1000, Bioanalytical Системи, Inc.). Потік з колонки пропускають через T-з'єднання до комірки для визначення або для виведення відходів. Це завершено двома соленоїдними клапанами, котрі блокують випускний отвір до відходів або детектору. Запобіганням хроматографічного фронту від дії детектору досягають кращих умов визначення. Водна мобільна фаза ($0,4 \text{ мл/хв}$) для кислотної системи містить лимонну кислоту 14 mM , натрій цитрат 10 mM , MeOH $15 \text{ об.}\%$ та EDTA $0,1 \text{ mM}$. Визначення потенціалів відносно Ag/AgCl дорівнює $0,45$ та $0,60 \text{ V}$. Водна мобільна фаза ($0,5 \text{ мл/хв}$) для аміно-системи містить лимонну кислоту 5 mM , натрій цитрат 10 mM , MeOH $9 \text{ об.}\%$, MeCN $10,5 \text{ об.}\%$, декансульфонову кислоту $0,45 \text{ mM}$, та EDTA $0,1 \text{ mM}$. Визначення потенціалів відносно Ag/AgCl дорівнює $0,45$ та $0,65 \text{ V}$.

Величини ED_{50} стосовно підвищення DOPAC у стріатумі розраховані підгонкою кривих. Для більшості сполук оцінку роблять на основі 20 тварин у межах доз $0, 3,7, 11, 33$ та 100 мкмоль/kg п.ш. в одному одиничному експерименті. Рівні DOPAC нормалізують стосовно контролю та підганяють за методом найменших квадратів до функції "результат-результат-контроль/(1+(доз/ ED_{50})^{нахил})". 4 параметри підганяють з обмеженням: $ED_{50} > 0, 0,5 < \text{нахил} < 3, 350 < \text{результат} < 400$ або результат $= 200\%$ контролю (дивись таблицю 1). Для оцінки ступеню вірогідності рівні для параметрів, підгонку првтворюють 100 разів з випадково рівно розподіленою середньо-квадратичною масою ($0-1$) для кожного значення виміру. Представлені межі ED_{50} покривають 95% цих значень.

Тест in vivo: Пероральна біозасвоєваність

Експерименти проводять через 24 годин після імплантації артеріального та венозного катетерів. Тест-сполуку застосовують перорально при

12,5мкмоль/кг або внутрішньовенно при 5мкмоль/кг застосуванням венозних катетерів, $n=3$ на групу. Зразки артеріальної крові тоді беруть протягом 6 годин на 0, 3, 9, 27, 60, 120, 180, 240, 300 та, 360 хвилини після застосування тест-сполуки. Пероральна біодоступність була розрахована як співвідношення ППК (Площа під кривою) отриманої після перорального застосування стосовно ППК, отриманої після внутрішньовенного застосування для кожного щура. Параметр ППК було розраховано так:

ППК: площа під кривою концентрація плазми у порівнянні з часом від часу 0 до останньої вимірної концентрації (Clast), розраховано за \log /лінійним трепідалним способом.

Рівні тест-сполуки вимірюють рідинною хроматографією-мас-спектрометрією (PX-MC) (Hewlett-Packard 1100MSD Series). Модуль PX-MC має четверту насосну систему, вакуумний дегазатор, термостатований автоматичний пробовідбірник, термостатовану колонку відділення, сукупність діодних детекторів та ІЕРАТ-розпилювальну амеру. Обробку даних проводили на системі HP ChemStation rev.A,06,03. Настановні параметри: режим MSD: моніторинг вибраного іону (SIM) MSD-полярність: Позитивна температура газу: 350°C Сушального газу: 13,0 л/хвил Розпилювальний газ: 50фунт/кв.дюймд Капілярний вольтаж: 5000В Фрагментарний вольтаж: 70В

Аналітична колонка: Zorbax eclipse XDB-C8 (4,6*150мм, 5мкм) при 20°C. Мобільною фазою була оцтова кислота (0,03%) (розчинник А) та ацетонітрил (розчинник В). Швидкість потоку мобільної фаз бул 0,8мл/хвил. Елювання починали при 12% розчиннику В ізократично протягом 4,5хвил, тоді підвищуючи лінійно до 60% протягом 4,5хвил.

Спосіб екстракції: Зразки плазми (0,25-0,5мл) розбавляли водою до 1мл та додавали 60пмоль (100 мкл) внутрішнього стандарту (-)-OSU6241. рН доводили до 11 додаванням 25 мкл насиченого Na_2CO_3 . Після змішування зразки екстрагували 4мл дихлорметану струшуванням протягом 20хвил. Органічний шар після центрифугування переносили у меншу тубу та випарювали до сухо-го стану під азотом. Залишок тоді розчиняли у 120мкл мобільної фаи (оцтова кислота (0,03%): ацетонітрил, 95:5) для PX-MC (ін'єктовано 10мкл). Вибраний іон (MH^+) контролювали для кожного прикладу та MH^+ 296 для (-)-OSU6241 ((3-[3-(етилсульфоніл)феніл]-1-пропілпіперидин).

Стандартну криву у межах 1-500пмоль отримують додаванням прийнятної кількості тест-сполуки до чистих зразків плазми.

In vitro тест: Метаболічна стабільність у мікросомах печінки щурів.

Мікросоми печінки щурів виділяли як описан Forlin (1980) Tox Appl Pharm. 54(3) 420-430, з незначними модифікаціями, наприклад, 3мл/г печінки додавали у 0,1М $\text{Na/K}^+\text{PO}_4$ буфер з 0,15М KCl , рН 7,4, (буфер 1) перед гомогенізацією, гомогенат центрифугували протягом 20 хвилин замість 15, надосадкову рідину ультрацентрифугували при 100,000g замість 105,000g та фанулу від ультрацентрифугування ресуспендували у 1 мл/г печінки 20об.% 87% гліцерину у буфері 1.

1мкл 0,2 або 1мМ тест-речовини, . розбавленою водою, та 10мкл 20мг/мл мікросом печінки щурів змішували з 149мкл буферу 1 при 37°C та реакцію починали додаванням 40мкл 4,1мг/мл NADPH. Після 0 або 15 хвилин інкубування при 37°C у нагрівальному блоці (LAB-ЛІН, MULTI-BLOCK Heater або lab4you, TS-100 Thermo shaker при 700об/хв) реакцію зупиняли додаванням 100 мкл чистого ацетонітрилу. Осад білку тоді видаляли видаленням гранули після центрифугування при 10,000g протягом 10 хвилин (Heraeus, Biofuge fresco) у 4°C. Тест-сполуку аналізували застосуванням ВЕРХ-МС (Hewlett-Packard 1100MSD Series) з колонкою Zorbax SB-C18 (2,1*150мм, 5мкм) застосуванням 0,03% мурашиної кислоти та ацетонітрилу як мобільної фази (градієнт) або Zorbax Eclipse XDB-C18 (3*75мм, 3,5мкм) застосуванням 0,03% оцтової кислоти та ацетонітрилу як мобільної фаз (градієнт). 15 хвилинне перетворення було розраховане як фракція тест-сполуки, видалена після 15 хвилин, виражена у % від рівнів хвилини 0, тобто $100 \cdot [\text{конц тест-сполук при 0 хвил} - \text{концентрації при 15хвил.}] / \text{конц при 0 хвил}$.

Отримання мікросом печінки проводили як описано Forlin (1980). Protocols for incubation with liver microsomes are referred in Crespi et Stresser (2000), and Renwick et al (2001).

Посилання:

Crespi C L, and DM Stresser (2000). Fluorometric screening for metabolism based drug-drug interactions. J. Pharm. Tox. Meth. 44. 325-331

F6rlin L. (1980) Effects of Clophen A50, 3-methylcholantrene, pregnenolone-16a-carbonitrile and Phenobarbital on the hepatic microsomal cytochrome P-450-dependent monooxygenase system in rainbow trout, salmo gairdneri, of different age and sex. Tox Appl Pharm. 54(3) 420-430

Renwick, AB et al. (2001). Metabolism of 2,5-bis(trifluoromethyl)-7-benzoyloxy-4-trifluoromethylcoumarin by human hepatic CYP isoforms: evidence for selectivity towards CYP3A4. Xenobiotica 31(4): 187-204

Розрахунок значення ClogP

Константа розподілення октанол / вода (ClogP значення) розрахована для сполук винаходу, застосуванням програми Bio-Loom для Windows, версія 1,0 від BioByte Corporation (www.biobvte.com) застосуванням SMILES-відображень структур як вхідного сигналу. Значення ClogP для вибраних сполук винаходу надані нижче (Таблиця 6).

Таблиця 6

ClogP для вибраних сполук винаходу

Приклад	ClogP
1	2,47
2	1,95
3	3,04
4	2,66
7	4,3
9	4,6
10	3,73
11	4,75
17	1,6

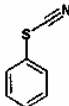
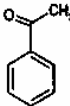
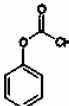
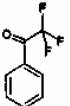
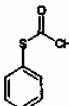
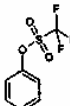
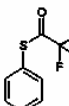
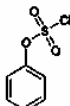
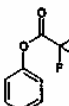
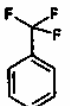
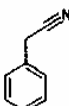
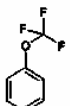
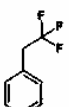
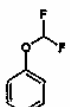
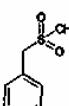
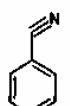
Розрахунок об'ємів за ван дер Ваальсом ($V(\text{vdW})$) для замісників R1 та R2

Об'єм кожного замісника розраховано як різниця між об'ємом його монозаміщеного фенілу та об'ємом бензолу [$V(\text{vdW})_{\text{subst}} = V(\text{vdW})_{\text{subst-Ph}} - V(\text{vdW})_{\text{Ph}}$]. Розрахунки об'ємів проведено похідних

від мінімізацій енергії геометрій застосуванням програми Merck Molecular Force Field (mmff94) in the 2004,03 release of Chemical Computing Group's (www.chemcomp.com) Molecular Operating Environment (MOE). Вибрані об'єми за ван дер Ваальсом надані у нижче.

Таблиця 7

Вибрані розраховані об'єми за ван дер Ваальсом для функціональних груп винаходу

Назв.	структур	subst_vol	назв.	структур	subst_vol
SCN		39,656255	COMe		35,437505
OCOMe		43,031255	COCF3		43,875005
SCOMe		51,890625	OSO2CF3		62,437505
SCOCF3		64,125005	OSO2Me		55,265625
OCOCF3		52,312505	CF3		27,000005
CH2CN		32,062505	OCF3		32,906255
CH2CF3		41,343755	OCHF2		30,375005
CH2SO2Me		59,062505	CN		18,984375

97

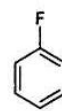
87853

98



72,562505

F

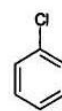


2,953125



48,515625

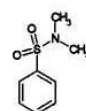
Cl



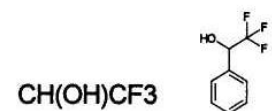
15,187505



35,437505

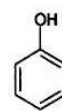
SO₂NMe₂

76,359375



47,250005

OH

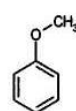


3,796875



38,812505

OMe

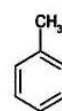


22,359375



64,968755

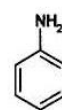
Me



17,718755



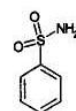
51,468755

NH₂

9,281255



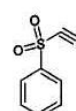
44,296875

SO₂NH₂

37,546875



53,156255

SO₂CN

42,609375

H



0

Посилання

Crespi C L, and DM Stresser (2000). Fluorometric screening for metabolism based drug-drug interactions. *J. Pharm. Tox. Meth.* 44. 325-331.

Förlin L. (1980) Effects of Clophen A50, 3-methylcholantrene, pregnenolone-16 α -carbonitrile and Phenobarbital on the hepatic microsomal cytochrome P-450-dependent monooxygenase system in rainbow trout, *salmo gairdneri*, of different age and sex. *Tox Appl Pharm.* 54(3) 420-430.

Renwick, AB et al. (2001). Metabolism of 2,5-bis(trifluoromethyl)-7-benzyloxy-4-trifluoromethylcoumarin by human hepatic CYP isoforms: evidence for selectivity towards CYP3A4. *Xenobiotica* 31(4): 187-204.

Мікродіаліз

Самців щурів Sprague-Dawley масою 220-320 г застосовували в експериментах. Перед експериментом тварин розміщали по 5 тварин у кожній клітці з вільним доступом до води та їжі. Тварин тримали принаймні один тиждень після прибуття перед хірургією та застосуванням у експериментах. Кожного щура застосовували для мікродіалізу тільки раз.

Ми застосовували модифікований I-подібний зонд (Waters, Lofberg et al. 1994) (Santiago and Westerink 1990). Мембрану для діалізу ми застосовували з кополімеру AN69-поліакрилонітрил/натрійметалісульфонат (HOSPAL; o.d./i.d. 310/220 мкм: Gambro, Lund, Sweden). У спинному стріатумі ми застосовували зонди з доступною довжиною 3 мм мембрани для діалізу, а у пердлобній корі головного мозку відповідною довжиною 2,5 мм. Щурів оперували з ізофлурановою інгаляційною анестезією. Координати були розраховані відносно брегми; спинного стріатуму AP +1, ML \pm 2,6, DV -6,3; Pf кори головного мозку, AP +3,2 , 8° ML \pm 1,2 , DV - 4,0 .згідно з (Paxinos та Watson 1986). Зонд для діалізу поміщали в отвір під стереотаксичним керуванням та цементували фосфатиновим зубним цементом.

Щурів окремо розміщали у клітках за 48 годин перед експериментами з діалізу, даючи їм відійти від хірургії та мінімізувати ризик взаємодії ліків з анестетиком протягом наступних експериментів. Протягом цього періоду щури мали вільний доступ до їжі та води. На добу експерименту щурів приєднували до мікроперфузійного насосу через шарнір та повертали у клітку де вони могли б вільно рухатися. Перфузійним середовищем був розчин Рингера, що мав ммоль/л: NaCl; 140, CaCl₂; 1,2, KCl; 3,0, MgCl₂; 1,0 та аскорбінову кислоту; 0,04

згідно з (Moghaddam та Bunney 1989). Насос задавали швидкість перфузії 2мкл/хвил та зразки по 40мкл збирали кожні 20хвил.

30мкл кожного зразку вводили у хроматограф. На 10-отворний ін'єктор (Valco C10W), з двома кріпленнями для зразків у серіях (2мкл та 20мкл), зразок діалізату кожного мозку завантажують обидв кріплення одночасно. Коли клапан переключали для уведення головної частини, 20 мкл зразок вводили у зворотного-фазову систему для утворення пари іонів для визначення допаміну (DA), норепінефрину (NA), норметанефрину (NM), 3-метокситираміну (3-MT) та серотоніну (5-гідрокситриптаміну, 5-HT) (велике кріплення), а малу фракцію (2мкл, від малого кріплення) вводили на зворотно-фазову колонку для хроматографії кислотних метаболітів моноаміну 3,4-дигідроксифенілоцтової кислоти (DOPAC), гомованілінової кислоти (HVA) та 5-гідроксііндолацтової кислоти (5-HIAA). Струм, створений двома ЕС-детекторами перетворювали у числові дані та оцінювали застосуванням програми Chromelion (Dionex, Sunnyvale, California) на РС. Час перетворення зразків був 4,5хвил. та два паралельні експерименти звичайно аналізували на системі одночасно. Після експерименту щурів відокремлювали від перфузійного насоса та обезголовлювали. Їх мозки швидко переносили та фіксували розчині у Neo-fix (Kebo-lab, Sweden) для наступної інспекції локалізації зонда. У цих експериментах зс-вали способи, затверджені Animal Ethics Committee in Goteborg, Sweden.

Moghaddam, B. and B. S. Bunney (1989). "Ionic Composition of Microdialysis Perfusing Solution Alters the Pharmacological Responsiveness and Basal Outflow of Striatal Dopamine." *J. Neurochem.* 53: 652-654.

Paxinos, G. and C Watson (1986). *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. New York, Academic Press.

Santiago, M. and B. H. C Westerink (1990). "Characterization of the in vivo release of dopamine as recorded by different types of intracerebral microdialysis probes." *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 342:407-414.

Waters, N., L Lofberg, S. Haadsma-Svensson, K. Svensson, C Sonesson and A. Carlsson (1994). "Differential effects of dopamine D2 and D3 receptor antagonists in regard to dopamine release, in vivo receptor displacement and behaviour." *J Neural Transm Gen Sect* 98(1): 39-55.

