



УКРАЇНА

(19) UA (11) 81749 (13) C2

(51) МПК (2006)  
A61K 31/4418  
A61K 31/451  
A61K 31/495  
A61K 31/551  
A61P 25/00  
A61P 25/18 (2006.01)  
A61P 25/22 (2006.01)  
A61P 25/24 (2006.01)  
A61P 43/00  
C07D 211/20 (2006.01)  
C07D 211/24 (2006.01)  
C07D 211/70 (2006.01)  
C07D 241/04 (2006.01)  
C07D 243/08 (2006.01)  
C07D 295/08 (2006.01)  
C07D 295/096 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

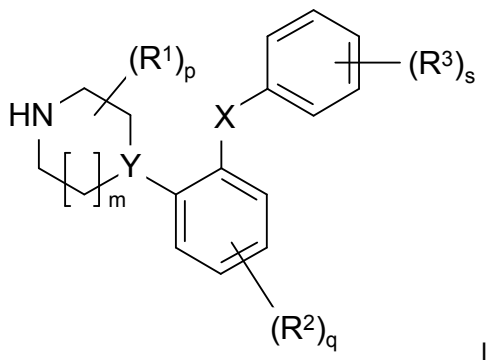
## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФЕНІЛПІПЕРАЗИНОВІ ПОХІДНІ ЯК ІНГІБІТОРИ ЗВОРОТНОГО ЗАХОПЛЕННЯ СЕРОТОНІНУ

1

(21) 2004032271  
(22) 02.10.2002  
(24) 11.02.2008  
(86) PCT/DK02/00659, 02.10.2002  
(31) PA 2001 01466  
(32) 04.10.2001  
(33) DK  
(72) РУХЛАНД ТОМАС, СМІТ ГАРРІК ПОЛ, БАНГ-АНДЕРСЕН БЕННІ, ПЮШЛ АСК, МОЛЬТСЕН АЙНЕР КНУД, АНДЕРСЕН КІМ  
(73) Х. ЛУННБЕК А/С  
(56) GB 1 489 711 A  
WO 01/49681 A1  
EP 0 755 923 A1  
WO 01/49678 A1  
(57) 1. Застосування похідних фенілпіперазину загальної формули I

2



де  
Y являє собою N;  
X являє собою S;  
m дорівнює 1 або 2;  
p дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8;  
q дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;  
s дорівнює 1 або 2;  
кожний R<sup>1</sup> є незалежно вибраним з групи, представленої C<sub>1-6</sub>-алкілом, або два R<sup>1</sup>, приєднані до одного й того ж атома вуглецю, можуть утворювати 3-6-членний спіроприєднаний циклоалкіл;  
кожний R<sup>2</sup> є незалежно вибраним з груп, представлених галогеном, ціаногрупою, нітрогрупою, C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілом, C<sub>1-6</sub>-

(13) C2

(11) 81749

(19) UA

алк(ен/ін)ілоксигрупою,  $C_{1-6}$ -  
алк(ен/ін)ілсульфанілом, гідроксигрупою, гідрокси-  
 $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)ілом, галоген- $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)ілом,  
галоген- $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)ілоксигрупою,  $C_{3-8}$ -  
циклоалк(ен)ілом,  $C_{3-8}$ -циклоалк(ен)іл- $C_{1-6}$ -  
алк(ен/ін)ілом, ацилом,  $C_{1-6}$ -  
алк(ен/ін)ілоксикарбонілом,  $C_{1-6}$ -  
алк(ен/ін)ілсульфонілом або  $-NR^xR^y$ ;  $-NR^xCO-C_{1-6}$ -  
алк(ен/ін)ілом;

кожний  $R^3$  є вибраним з групи, що складається з  
галогену,  $C_{1-6}$ -алкоксигрупи,  $C_{1-6}$ -алкілсульфанілу,  
 $C_{1-6}$ -алкілу, гідроксигрупи або трифторометилу;  
де кожний  $R^x$  і  $R^y$  є незалежно вибраним з групи,  
представленої воднем,  $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)ілом,  $C_{3-8}$ -  
циклоалк(ен)ілом,  $C_{3-8}$ -циклоалк(ен)іл- $C_{1-6}$ -  
алк(ен/ін)ілом або арилом; або  $R^x$  і  $R^y$  разом з  
азотом, до якого вони приєднані, утворюють 3-7-  
членне кільце, яке необов'язково містить один  
додатковий гетероатом;

або їх фармацевтично прийнятних кислотно-  
адитивних солей як лікарського засобу для  
лікування афективних розладів, таких як депресія,  
тривожні розлади, включаючи генералізований  
тривожний розлад, панічний розлад і обсесивно-  
компульсивний розлад.

2. Застосування за п. 1, де  $p$  дорівнює 0, 1 або 2.

3. Застосування за будь-яким з пп. 1, 2, де  $R^1$   
являє собою  $C_{1-6}$ -алкіл.

4. Застосування за будь-яким з пп. 1-3, де  $m$   
дорівнює 1 або 2.

5. Застосування за будь-яким з пп. 1-4, де  $q$   
дорівнює 0, 1 або 2.

6. Застосування за будь-яким з пп. 1-5, де  $R^2$   
являє собою трифторометил або  $C_{1-6}$ -алкіл.

7. Застосування за п. 1, де згадана сполука  
вибрана з групи, що містить:

1-[2-(2-  
трифторометилфенілсульфаніл)феніл]піперазин,  
1-[2-(4-бромфенілсульфаніл)феніл]піперазин,  
1-[2-(4-  
(метилсульфаніл)фенілсульфаніл)феніл]піперазин

,  
1-[2-(4-гідроксифенілсульфаніл)феніл]піперазин,

1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазин,

1-[2-(3,5-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазин,

1-[2-(2,6-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазин,

1-[2-(2,5-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазин,

1-[2-(2-трифторометилфенілсульфаніл)феніл]-

[1,4]діазепан,

1-[2-(3-метилфенілсульфаніл)феніл]-[1,4]діазепан,

2-(4-метилфенілсульфаніл)феніл-1-піперазин,

1-[2-(4-хлорофенілсульфаніл)феніл]піперазин,

1-[2-(4-метоксифенілсульфаніл)-4-  
хлорофеніл]піперазин,

1-[2-(4-метоксифенілсульфаніл)-4-  
метилфеніл]піперазин,

1-[2-(4-метоксифенілсульфаніл)-5-  
метилфеніл]піперазин,

1-[2-(4-фторфенілсульфаніл)-5-  
метилфеніл]піперазин,

1-[2-(4-метоксифенілсульфаніл)-5-  
трифторометилфеніл]піперазин,

1-[2-(4-хлорофенілсульфаніл)феніл]-3-  
метилпіперазин,

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

або їх фармацевтично прийнятні кислотно-  
адитивні солі.

8. Застосування за п. 1, де згадана сполука являє  
собойо 1-[2-(2-трифторометилфеніл-  
сульфаніл)феніл]піперазин або його  
фармацевтично прийнятну кислотно-адитивну  
сіль.

9. Застосування за п. 1, де згадана сполука являє  
собойо 1-[2-(4-  
бромфенілсульфаніл)феніл]піперазин або його  
фармацевтично прийнятну кислотно-адитивну  
сіль.

10. Застосування за п. 1, де згадана сполука являє  
собойо 1-[2-(4-  
(метилсульфаніл)фенілсульфаніл)феніл]піперазин  
або його фармацевтично прийнятну кислотно-  
адитивну сіль.

11. Застосування за п. 1, де згадана сполука являє  
собойо 1-[2-(4-  
гідроксифенілсульфаніл)феніл]піперазин або його  
фармацевтично прийнятну кислотно-адитивну  
сіль.

12. Застосування за п. 1, де згадана сполука являє  
собойо 1-[2-(2,4-  
диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазин або його  
фармацевтично прийнятну кислотно-адитивну  
сіль.

13. Застосування за п. 1, де згадана сполука являє  
собойо 1-[2-(3,5-  
диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазин або його  
фармацевтично прийнятну кислотно-адитивну  
сіль.

14. Застосування за п. 1, де згадана сполука являє  
собойо 1-[2-(2,6-  
диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазин або його  
фармацевтично прийнятну кислотно-адитивну  
сіль.

15. Застосування за п. 1, де згадана сполука являє  
собойо 1-[2-(2,5-  
диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазин або його  
фармацевтично прийнятну кислотно-адитивну  
сіль.

16. Застосування за п. 1, де згадана сполука являє  
собойо 1-[2-(2-  
трифторометилфенілсульфаніл)феніл]-  
[1,4]діазепан або його фармацевтично прийнятну  
кислотно-адитивну сіль.

17. Застосування за п. 1, де згадана сполука являє  
собойо 1-[2-(3-метилфенілсульфаніл)феніл]-  
[1,4]діазепан або його фармацевтично прийнятну  
кислотно-адитивну сіль.

18. Застосування за п. 1, де згадана сполука являє  
собойо 2-(4-метилфенілсульфаніл)феніл-1-  
піперазин або його фармацевтично прийнятну  
кислотно-адитивну сіль.

19. Застосування за п. 1, де згадана сполука являє  
собойо 1-[2-(4-  
хлорофенілсульфаніл)феніл]піперазин або його  
фармацевтично прийнятну кислотно-адитивну  
сіль.

20. Застосування за п. 1, де згадана сполука являє  
собойо 1-[2-(4-метоксифенілсульфаніл)-4-

хлорофеніл]піперазин або його фармацевтично прийнятну кислотну-адитивну сіль.

21. Застосування за п. 1, де згадана сполука являє собою 1-[2-(4-метоксифенілсульфаніл)-4-

метилфеніл]піперазин або його фармацевтично прийнятну кислотну-адитивну сіль.

22. Застосування за п. 1, де згадана сполука являє собою 1-[2-(4-метоксифенілсульфаніл)-5-

метилфеніл]піперазин або його фармацевтично прийнятну кислотну-адитивну сіль.

23. Застосування за п. 1, де згадана сполука являє собою 1-[2-(4-фторофенілсульфаніл)-5-

метилфеніл]піперазин або його фармацевтично прийнятну кислотну-адитивну сіль.

24. Застосування за п. 1, де згадана сполука являє собою 1-[2-(4-метоксифенілсульфаніл)-5-

трифторометилфеніл]піперазин або його фармацевтично прийнятну кислотну-адитивну сіль.

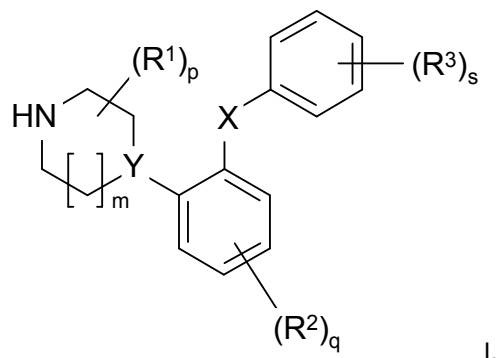
25. Застосування за п. 1, де згадана сполука являє собою 1-[2-(4-хлорофенілсульфаніл)феніл]-3-

метилпіперазин або його фармацевтично прийнятну кислотну-адитивну сіль.

26. Застосування за п. 1, де згадана сполука являє собою 1-[2-(4-хлорофенілсульфаніл)феніл]-3,5-

диметилпіперазин або його фармацевтично прийнятну кислотну-адитивну сіль.

27. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули I



де

Y являє собою N;

X являє собою S;

m дорівнює 1 або 2;

p дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8;

q дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

s дорівнює 1 або 2;

кожний  $R^1$  є незалежно вибраним з групи, представленої  $C_{1-6}$ -алкілом, або два  $R^1$ , приєднані до одного й того ж атома вуглецю, можуть утворювати 3-6-членний спіроприєднаний циклоалкіл;

кожний  $R^2$  є незалежно вибраним з груп, представлених галогеном, ціаногрупою, нітрогрупою,  $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)ілом,  $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)ілоксигрупою,  $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)ілсульфанілом, гідроксигрупою, гідрокси- $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)ілом, галоген- $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)ілом, галоген- $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)ілоксигрупою,  $C_{3-8}$ -циклоалк(ен)ілом,  $C_{3-8}$ -циклоалк(ен)іл- $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)ілом, ацілом,  $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)ілоксикарбонілом,  $C_{1-6}$ -

алк(ен/ін)ілсульфонілом або  $-NR^xR^y$ ;  $-NR^xCO-C_{1-6}$ -алк(ен/ін)ілом;

кожний  $R^3$  є вибраним з групи, що складається з галогену,  $C_{1-6}$ -алкоксигрупи,  $C_{1-6}$ -алкілсульфанілу,  $C_{1-6}$ -алкілу, гідроксигрупи або трифторометилу;

де кожний  $R^x$  і  $R^y$  є незалежно вибраним з групи, представленої воднем,  $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)ілом,  $C_{3-8}$ -циклоалк(ен)ілом,  $C_{3-8}$ -циклоалк(ен)іл- $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)ілом або арилом; або  $R^x$  і  $R^y$  разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють 3-7-

членне кільце, яке необов'язково містить один додатковий гетероатом;

або її фармацевтично прийнятну кислотну-адитивну сіль і принаймні один фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.

28. Фармацевтична композиція за п. 27, яка відрізняється тим, що r дорівнює 0, 1 або 2.

29. Фармацевтична композиція за п. 27, яка відрізняється тим, що  $R^1$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкіл.

30. Фармацевтична композиція за будь-яким з п. 27-29, яка відрізняється тим, що m дорівнює 1 або 2.

31. Фармацевтична композиція за будь-яким з п. 27-30, яка відрізняється тим, що q дорівнює 0, 1 або 2.

32. Фармацевтична композиція за будь-яким з п. 27-31, яка відрізняється тим, що  $R^2$  являє собою трифторометил або  $C_{1-6}$ -алкіл.

33. Фармацевтична композиція за п. 27, яка відрізняється тим, що згадана сполука вибрана з групи, що містить:

1-[2-(2-трифторометилфенілсульфаніл)феніл]піперазин, 1-[2-(4-бромфенілсульфаніл)феніл]піперазин, 1-[2-(4-(метилсульфаніл)фенілсульфаніл)феніл]піперазин,

1-[2-(4-гідроксифенілсульфаніл)феніл]піперазин, 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазин, 1-[2-(3,5-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазин, 1-[2-(2,6-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазин, 1-[2-(2,5-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазин, 1-[2-(2-трифторометилфенілсульфаніл)феніл]-[1,4]діазепан,

1-[2-(3-метилфенілсульфаніл)феніл]-[1,4]діазепан,

2-(4-метилфенілсульфаніл)феніл-1-піперазин,

1-[2-(4-хлорофенілсульфаніл)феніл]піперазин,

1-[2-(4-метоксифенілсульфаніл)-4-

хлорофеніл]піперазин,

1-[2-(4-метоксифенілсульфаніл)-4-

метилфеніл]піперазин,

1-[2-(4-метоксифенілсульфаніл)-5-

метилфеніл]піперазин,

1-[2-(4-фторофенілсульфаніл)-5-

метилфеніл]піперазин,

1-[2-(4-метоксифенілсульфаніл)-5-

трифторометилфеніл]піперазин,

1-[2-(4-хлорофенілсульфаніл)феніл]-3-

метилпіперазин,

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

диметилпіперазин

або їх фармацевтично прийнятні кислотну-адитивні солі.



кожний  $R^1$  є незалежно вибраним з групи, представленої  $C_{1-6}$ -алкілом, або два  $R^1$ , приєднані до одного й того ж атома вуглецю, можуть утворювати 3-6-членний спіроприєднаний циклоалкіл;

кожний  $R^2$  є незалежно вибраним з груп, представлених галогеном, ціаногрупою, нітрогрупою,  $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)ілом,  $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)ілоксигрупою,  $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)ілсульфанілом, гідроксигрупою, гідрокси- $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)ілом, галоген- $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)ілом, галоген- $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)ілоксигрупою,  $C_{3-8}$ -циклоалк(ен)ілом,  $C_{3-8}$ -циклоалк(ен)іл- $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)ілом, ацилом,  $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)ілоксикарбонілом,  $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)ілсульфонілом або  $-NR^xR^y$ ;  $-NR^xCO-C_{1-6}$ -алк(ен/ін)ілом;

кожний  $R^3$  є вибраним з групи, що складається з галогену,  $C_{1-6}$ -алкоксигрупи,  $C_{1-6}$ -алкілсульфанілу,  $C_{1-6}$ -алкілу, гідроксигрупи або трифторометилу;

де кожний  $R^x$  і  $R^y$  є незалежно вибраним з групи, представленої воднем,  $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)ілом,  $C_{3-8}$ -циклоалк(ен)ілом,  $C_{3-8}$ -циклоалк(ен)іл- $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)ілом або арилом; або  $R^x$  і  $R^y$  разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють 3-7-членне кільце, яке необов'язково містить один додатковий гетероатом;

або їх фармацевтично прийнятних кислотно-адитивних солей, для приготування лікарського засобу для лікування афективних розладів, таких як депресія, тривожні розлади, включаючи генералізований тривожний розлад, панічний розлад і обсесивно-компульсивний розлад.

54. Застосування за п. 53, де  $p$  дорівнює 0, 1 або 2.

55. Застосування за будь-яким з пп. 53-54, де  $R^1$  являє собою  $C_{1-6}$ -алкіл.

56. Застосування за будь-яким з пп. 53-55, де  $m$  дорівнює 1 або 2.

57. Застосування за будь-яким з пп. 53-56, де  $q$  дорівнює 0, 1 або 2.

58. Застосування за будь-яким з пп. 53-57, де  $R^2$  являє собою трифторометил або  $C_{1-6}$ -алкіл.

59. Застосування за п. 53, де згадана сполука вибрана з групи, що містить:

1-[2-(2-трифторометилфенілсульфаніл)феніл]піперазин, 1-[2-(4-бромфенілсульфаніл)феніл]піперазин, 1-[2-(4-(метилсульфаніл)фенілсульфаніл)феніл]піперазин, 1-[2-(4-гідроксифенілсульфаніл)феніл]піперазин, 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазин, 1-[2-(3,5-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазин, 1-[2-(2,6-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазин, 1-[2-(2,5-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазин, 1-[2-(2-трифторометилфенілсульфаніл)феніл]-[1,4]діазепан, 1-[2-(3-метилфенілсульфаніл)феніл]-[1,4]діазепан, 2-(4-метилфенілсульфаніл)феніл-1-піперазин, 1-[2-(4-хлорофенілсульфаніл)феніл]піперазин, 1-[2-(4-метоксифенілсульфаніл)-4-хлорофеніл]піперазин, 1-[2-(4-метоксифенілсульфаніл)-4-метилфеніл]піперазин,

1-[2-(4-метоксифенілсульфаніл)-5-метилфеніл]піперазин, 1-[2-(4-фторфенілсульфаніл)-5-метилфеніл]піперазин, 1-[2-(4-метоксифенілсульфаніл)-5-трифторометилфеніл]піперазин, 1-[2-(4-хлорофенілсульфаніл)феніл]-3-метилпіперазин, 1-[2-(4-хлорофенілсульфаніл)феніл]-3,5-диметилпіперазин або їх фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі.

60. Застосування за п. 53, де згадана сполука являє собою 1-[2-(2-трифторометилфенілсульфаніл)феніл]піперазин або його фармацевтично прийнятну кислотно-адитивну сіль.

61. Застосування за п. 53, де згадана сполука являє собою 1-[2-(4-бромфенілсульфаніл)феніл]піперазин або його фармацевтично прийнятну кислотно-адитивну сіль.

62. Застосування за п. 53, де згадана сполука являє собою 1-[2-(4-(метилсульфаніл)фенілсульфаніл)феніл]піперазин або його фармацевтично прийнятну кислотно-адитивну сіль.

63. Застосування за п. 53, де згадана сполука являє собою 1-[2-(4-гідроксифенілсульфаніл)феніл]піперазин або його фармацевтично прийнятну кислотно-адитивну сіль.

64. Застосування за п. 53, де згадана сполука являє собою 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазин або його фармацевтично прийнятну кислотно-адитивну сіль.

65. Застосування за п. 53, де згадана сполука являє собою 1-[2-(3,5-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазин або його фармацевтично прийнятну кислотно-адитивну сіль.

66. Застосування за п. 53, де згадана сполука являє собою 1-[2-(2,6-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазин або його фармацевтично прийнятну кислотно-адитивну сіль.

67. Застосування за п. 53, де згадана сполука являє собою 1-[2-(2,5-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазин або його фармацевтично прийнятну кислотно-адитивну сіль.

68. Застосування за п. 53, де згадана сполука являє собою 1-[2-(2-трифторометилфенілсульфаніл)феніл]-[1,4]діазепан або його фармацевтично прийнятну кислотно-адитивну сіль.

69. Застосування за п. 53, де згадана сполука являє собою 1-[2-(3-метилфенілсульфаніл)феніл]-[1,4]діазепан або його фармацевтично прийнятну кислотно-адитивну сіль.

70. Застосування за п. 53, де згадана сполука являє собою 2-(4-метилфенілсульфаніл)феніл-1-піперазин або його фармацевтично прийнятну кислотно-адитивну сіль.

71. Застосування за п. 53, де згадана сполука являє собою 1-[2-(4-хлорофенілсульфаніл)феніл]піперазин або його фармацевтично прийнятну кислотно-адитивну сіль.

72. Застосування за п. 53, де згадана сполука являє собою 1-[2-(4-метоксифенілсульфаніл)-4-хлорофеніл]піперазин або його фармацевтично прийнятну кислотно-адитивну сіль.

73. Застосування за п. 53, де згадана сполука являє собою 1-[2-(4-метоксифенілсульфаніл)-4-метилфеніл]піперазин або його фармацевтично прийнятну кислотно-адитивну сіль.

74. Застосування за п. 53, де згадана сполука являє собою 1-[2-(4-метоксифенілсульфаніл)-5-метилфеніл]піперазин або його фармацевтично прийнятну кислотно-адитивну сіль.

75. Застосування за п. 53, де згадана сполука являє собою 1-[2-(4-фторофенілсульфаніл)-5-метилфеніл]піперазин або його фармацевтично прийнятну кислотно-адитивну сіль.

76. Застосування за п. 53, де згадана сполука являє собою 1-[2-(4-метоксифенілсульфаніл)-5-трифторометилфеніл]піперазин або його фармацевтично прийнятну кислотно-адитивну сіль.

77. Застосування за п. 53, де згадана сполука являє собою 1-[2-(4-хлорофенілсульфаніл)феніл]-3-метилпіперазин або його фармацевтично прийнятну кислотно-адитивну сіль.

78. Застосування за п. 53, де згадана сполука являє собою 1-[2-(4-хлорофенілсульфаніл)феніл]-3,5-диметилпіперазин або його фармацевтично прийнятну кислотно-адитивну сіль.

Даний винахід відноситься до нових сполук, які є інгібіторами зворотного захоплення серотоніну і, таким чином, ефективні при лікуванні, наприклад, депресії і страху.

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (далі позначені як SSRI) стали першочерговими засобами для лікування депресії, різних форм страху і соціальних фобій, оскільки вони ефективні, добре переносяться пацієнтами і мають сприятливі показники безпеки в порівнянні з класичними трициклічними антидепресантами.

Проте клінічні дослідження депресії показують, що нечутливість до SSRI значна, аж до 30%. Іншим чинником при лікуванні антидепресантами, яким часто нехтують, є додержання пацієнтом режиму та схеми лікування, що має вельми глибокий вплив на мотивацію пацієнта стосовно продовження фармакотерапії.

Перш за все, існує запізнювання терапевтичного ефекту SSRI. Деякі симптоми навіть погіршуються під час перших тижнів лікування. По-друге, побічним ефектом усіх SSRI звичайно є сексуальна дисфункція. Без вирішення цих проблем не можна казати про досягнення реального прогресу у фармакотерапії депресії й тривожних розладів.

Щоб справитися з нечутливістю, психіатри іноді використовують стратегію посилення дії. Терапія з посиленням дії антидепресантів може бути здійснена сумісним введенням стабілізаторів настрою, таких як карбонат літію або трифодотиронін, або шляхом застосування електрошоку.

Ефект комбінованого введення сполуки, яка інгібує зворотне захоплення серотоніну, і антагоніста рецептора 5-HT<sub>1A</sub> був оцінений в декількох дослідженнях [Innis et al. Eur. J. Pharmacol. 1987, 143, 1095-204 і Gartside Br. J. Pharmacol. 1995, 115, 1064-1070, Blier et al. Trends in Pharmacol. 1994, 75, 220]. У вказаних дослідженнях було знайдено, що антагоністи рецептора 5-HT<sub>1A</sub> можуть усувати гальмування нейротрансмісії 5-HT, викликані інгібіторами зворотного захоплення серотоніну, і таким чином

забезпечувати негайне посилення трансмісії 5-HT і швидкий початок терапевтичної дії.

Були зареєстровані деякі патентні заявки, які охоплюють застосування комбінації антагоніста 5-HT<sub>1A</sub> та інгібітора зворотного захоплення серотоніну для лікування депресії [див., наприклад, патенти EP-A2-687472 і EP-A2-714663].

Іншим підходом до збільшення кінцевого 5-HT може бути блокування ауторецептора 5-HT<sub>1B</sub>. Експерименти з мікродіалізу на щурах дійсно показують, що збільшення гіпокампаального 5-HT циталопрамом підсилюється GMC 2-29, експериментальним антагоністом рецептора 5-HT<sub>1B</sub>.

Також зареєстровані різні патентні заявки, які відносяться до комбінації SSRI і антагоніста або часткового агоніста 5-HT<sub>1B</sub> [WO 97/28141, WO 96/03400, EP-A-701819 і WO 99/13877].

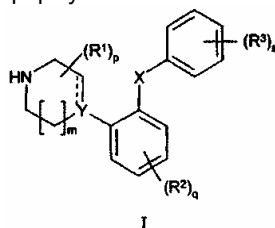
Раніше було знайдено, що комбінація інгібітора зворотного захоплення серотоніну із сполукою, що має антагоністичну або зворотну агоністичну дію на 5-HT<sub>2C</sub> (сполук, що мають негативну ефективність по відношенню до рецептора 5-HT<sub>2C</sub>), дає значне підвищення рівня 5-HT в кінцевих ділянках, як виміряно в дослідях з мікродіалізу [патент WO 01/41701]. Це означатиме більш швидкий початок антидепресивної дії в клініці та наростання або потенціювання терапевтичного ефекту інгібітора зворотного захоплення серотоніну (SRI).

Даним винаходом пропонуються сполуки, які є інгібіторами зворотного захоплення серотоніну, для лікування афективних розладів, таких як депресія, тривожні розлади, включаючи стан генералізованої тривоги і панічний розлад, і obsесивно-компульсивний розлад. Деякі з вказаних сполук мають комбіновану дію інгібування зворотного захоплення серотоніну і модуляції рецептора 5-HT<sub>2C</sub>, що згідно з [WO 01/41701] означає більш швидкий початок антидепресивної дії.

Деякі сполуки, охоплені даним винаходом, раніше були описані [в патентах WO 01/49681 і WO 02/59108]. Проте, ці сполуки за [WO 01/49681]

не описані як такі, що мають терапевтичну або біологічну активність. Сполуки за [WO 02/59108] описані як проміжні продукти в синтезі сполук, відмінних від сполук даного винаходу, з терапевтичною активністю антагоністів рецептора меланокортину. Одну сполуку, 1-(2-феноксифеніл)піперазин, охоплену даним винаходом, описано [в патенті US 4 064 245] як придатну для лікування метаболічних розладів.

Даний винахід пропонує сполуки загальної формули I



де

Y означає N, C або CH;

X означає O або S;

m означає 1 або 2;

p означає 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8;

q означає 0, 1, 2, 3 або 4;

s означає 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

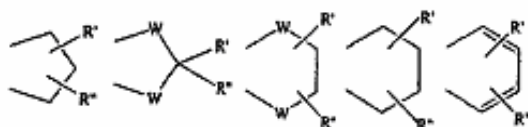
пунктирна лінія означає необов'язковий зв'язок;

кожний R<sup>1</sup> є незалежно вибраним з групи, представленої C<sub>1-6</sub>-алкілом, або два R<sup>1</sup>, приєднані до одного і того ж атома вуглецю, можуть утворювати 3-6-членний спіроприєднаний циклоалкіл;

кожний R<sup>2</sup> є незалежно вибраним з груп, представлених галогеном, ціаногрупою, нітрогрупою, C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілом, C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілоксигрупою, C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілсульфанілом, гідроксигрупою, гідроксигрупою, C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілом, галоген-C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілом, галоген-C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілоксигрупою, C<sub>3-8</sub>-циклоалк(ен)ілом, C<sub>3-8</sub>-циклоалк(ен)іл-C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілом, ацилом, C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілоксикарбонілом, C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілсульфонілом або -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>;

кожний R<sup>3</sup> є незалежно вибраним з групи, представленої галогеном, ціаногрупою, нітрогрупою, C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілом, C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілоксигрупою, C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілсульфанілом, гідроксигрупою, гідроксигрупою, C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілом, галоген-C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілом, галоген-C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілоксигрупою, C<sub>3-8</sub>-циклоалк(ен)ілом, C<sub>3-8</sub>-циклоалк(ен)іл-C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілом, C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілсульфонілом, арилом, C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілоксикарбонілом, ацилом, -NR<sup>x</sup>CO-C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілом, CONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup> або NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>;

або два суміжні замісники R<sup>3</sup> разом утворюють гетероцикл, сконденсований з фенільним кільцем, вибраним з групи, що складається з



де W означає O або S і R' і R'' означають водень або C<sub>1-6</sub>-алкіл;

або два суміжні замісники R<sup>3</sup> разом утворюють сконденсовану гетероароматичну систему, яка містить один, два або три гетероатоми;

де кожний R<sup>x</sup> і R<sup>y</sup> є незалежно вибраним з групи, представленою воднем, C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілом, C<sub>3-8</sub>-циклоалк(ен)ілом, C<sub>3-8</sub>-циклоалк(ен)іл-C<sub>1-6</sub>-алк(ен/ін)ілом або арилом; або R<sup>x</sup> і R<sup>y</sup> разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють 3-7-членне кільце, яке необов'язково містить один додатковий гетероатом;

або їх кислотно-адитивні солі.

Винахід також пропонує сполуки, визначені вище, за умови, що сполука не є 1-(2-феноксифеніл)піперазином.

Винахід також пропонує сполуки, визначені вище, причому сполука не є 1-[2-(2-метоксифеноксифеніл)піперазином], 1-[2-(2,6-диметоксифеноксифеніл)[1,4]діазепаном], 1-[2-(3-(диметиламіно)феноксифеніл)піперазином], 1-[2-(4-метилфеноксифеніл)піперазином], 1-[2-(3-метилфеноксифеніл)піперазином], 1-[2-(3-хлорофеноксифеніл)піперазином], 1-[2-(3-метоксифеноксифеніл)піперазином] і 1-(2-феноксифеніл)піперазином.

Винахід передбачає сполуку згідно вищезгаданому для застосування як лікарський засіб.

Винахід передбачає фармацевтичну композицію, яка містить сполуку згідно вищезгаданому або її фармацевтично прийнятну кислотно-адитивну сіль і принаймні один фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.

Винахід передбачає застосування сполуки згідно вищезгаданому або її фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі для приготування лікарського засобу для лікування афективних розладів, таких як депресія, тривожні розлади, включаючи стан генералізованої тривоги і панічний розлад, і обсесивно-компульсивний розлад.

Винахід передбачає спосіб лікування афективного розладу, включаючи депресію, тривожні розлади, включаючи стан генералізованої тривоги і панічний розлад, і обсесивно-компульсивний розлад, у вищих тварин, включаючи людину, який передбачає введення терапевтично ефективної кількості сполуки згідно вищезгаданому або її фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі.

Переважними варіантами здійснення винаходу є такі, де p означає 0;

переважними варіантами здійснення винаходу є такі, де m означає 1 або 2;

переважними варіантами здійснення винаходу є такі, де R<sup>2</sup> означає трифторометил або C<sub>1-6</sub>-алкіл;

переважними варіантами здійснення винаходу є такі, де R<sup>3</sup> вибрані з групи, яка складається з галогену, C<sub>1-6</sub>-алкоксигрупи, C<sub>1-6</sub>-сульфанілу, C<sub>1-6</sub>-алкілу, гідроксигрупи та трифторометилу;

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

1-[2-(2-трифторометилфенілсульфаніл)феніл]піперазин,  
1-[2-(4-бромфенілсульфаніл)феніл]піперазин,  
1-[2-(4-(метилсульфаніл)фенілсульфаніл)феніл]піперазин

1-[2-(4-гідроксифенілсульфаніл)феніл]піперазин,  
1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазин,  
1-[2-(3,5-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазин,  
1-[2-(2,6-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазин,  
1-[2-(2,5-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазин,  
1-[2-(2-трифторометилфенілсульфаніл)феніл][1,4]діазепан,

1-[2-(3-метилфенілсульфаніл)феніл][1,4]діазепан,  
1-[2-(4-бутилфенокси)феніл]піперазин,  
1-[2-(4-метоксифенокси)феніл]піперазин,  
2-(4-метилфенілсульфаніл)феніл-1-піперазин,  
1-[2-(4-хлорофенілсульфаніл)феніл]піперазин,  
1-[2-(4-метоксифенілсульфаніл)-4-хлорофеніл]піперазин,  
1-[2-(4-метоксифенілсульфаніл)-4-метилфеніл]піперазин,  
1-[2-(4-метоксифенілсульфаніл)-5-метилфеніл]піперазин,  
1-[2-(4-фторфенілсульфаніл)-5-метилфеніл]піперазин,  
1-[2-(4-метоксифенілсульфаніл)-5-трифторометилфеніл]піперазин,  
1-[2-(4-хлорофенілсульфаніл)феніл]-3-метилпіперазин,  
1-[2-(4-хлорофенілсульфаніл)феніл]-3,5-диметилпіперазин,  
4-[2-(4-метилфенілсульфаніл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-піридин,  
4-[2-(4-метоксифенілсульфаніл)феніл]-3,6-дигідро-2Н-піридин, або  
4-[2-(4-метилфенілсульфаніл)феніл]піперидин,  
або її фармацевтично прийнятною кислотно-адитивною сіллю.

Визначення замісників

Галоген означає фтор, хлор, бром або йод.

Вираз " $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)іл" означає  $C_{1-6}$ -алکیلну,  $C_{2-6}$ -алкенільну або  $C_{2-6}$ -алкінільну групу. Вираз " $C_{3-8}$ -циклоалк(ен)іл" означає  $C_{3-8}$ -циклоалکیلну або циклоалкенільну групу.

Термін " $C_{1-6}$ -алкіл" відноситься до розгалуженої або нерозгалуженої алکیلної групи, що містить від одного до шести атомів вуглецю включно, включаючи без обмеження метил, етил, 1-пропіл, 2-пропіл, 1-бутил, 2-бутил, 2-метил-2-пропіл і 2-метил-1-пропіл.

Аналогічно,  $C_{2-6}$ -алкеніл і  $C_{2-6}$ -алкініл, відповідно, означають такі групи, що містять від двох до шести атомів вуглецю, включаючи один подвійний зв'язок і один потрійний зв'язок,

відповідно, включаючи без обмеження етеніл, пропеніл, бутеніл, етиніл, пропініл і бутиніл.

Термін " $C_{3-8}$ -циклоалкіл" означає моноциклічний або біциклічний карбоцикл, що містить від трьох до восьми С-атомів, включаючи без обмеження циклопропіл, циклопентил, циклогексил тощо.

Термін " $C_{3-8}$ -циклоалкеніл" означає моноциклічний або біциклічний карбоцикл, що містить від трьох до восьми С-атомів і включає один подвійний зв'язок.

В терміні " $C_{3-8}$ -циклоалк(ен)іл- $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)іл"  $C_{3-8}$ -циклоалк(ен)іл і  $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)іл є такими, як визначено вище.

Терміни " $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)ілоксигрупа", " $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)ілсульфаніл", "гідрокси- $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)іл", "галоген- $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)іл", "галоген- $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)ілоксигрупа", " $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)ілсульфоніл" тощо означають такі групи, в яких  $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)іл є таким, як визначено вище.

Як використано тут, термін " $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)ілоксикарбоніл" відноситься до груп формули  $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)іл-О-СО-, де  $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)іл є таким, як визначено вище.

Як використано тут, термін "ацил" відноситься до формілу,  $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)ілкарбонілу, арилкарбонілу, арил- $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)ілкарбонілу,  $C_{3-8}$ -циклоалк(ен)ілкарбонілу або  $C_{3-8}$ -циклоалк(ен)іл- $C_{1-6}$ -алк(ен/ін)іл-карбонільної групи.

Термін "3-7-членне кільце", яке необов'язково містить один додатковий гетероатом, як використано тут, відноситься до кільцевих систем, таких як 1-морфолініл, 1-піперидиніл, 1-азепініл, 1-піперазиніл, 1-гомопіперазиніл, 1-імідазоліл, 1-піроліл або піразоліл, усі з яких можуть бути заміщені  $C_{1-6}$ -алкілом.

Гетероцикли, утворені двома суміжними замісниками  $R^3$  і сконденсовані з родоначальним кільцем, можуть разом утворювати кільця, такі як 5-членні моноциклічні кільця, такі як 3Н-1,2,3-оксатіазол, 1,3,2-оксатіазол, 1,3,2-діоксазол, 3Н-1,2,3-дитіазол, 1,3,2-дитіазол, 1,2,3-оксадіазол, 1,2,3-тіадіазол, 1Н-1,2,3-тріазол, ізоксазол, оксазол, ізотіазол, тіазол, 1Н-імідазол, 1Н-піразол, 1Н-пірол, фуран або тіофен, і 6-членні моноциклічні кільця, такі як 1,2,3-оксатіазин, 1,2,4-оксатіазин, 1,2,5-оксатіазин, 1,4,2-оксатіазин, 1,4,3-оксатіазин, 1,2,3-діоксазин, 1,2,4-діоксазин, 4Н-1,3,2-діоксазин, 1,4,2-діоксазин, 2Н-1,5,2-діоксазин, 1,2,3-дитіазин, 1,2,4-дитіазин, 4Н-1,3,2-дитіазин, 1,4,2-дитіазин, 2Н-1,5,2-дитіазин, 2Н-1,2,3-оксадіазин, 2Н-1,2,4-оксадіазин, 2Н-1,2,5-оксадіазин, 2Н-1,2,6-оксадіазин, 2Н-1,3,4-оксадіазин, 2Н-1,2,3-тіадіазин, 2Н-1,2,4-тіадіазин, 2Н-1,2,5-тіадіазин, 2Н-1,2,6-тіадіазин, 2Н-1,3,4-тіадіазин, 1,2,3-тріазин, 1,2,4-тріазин, 2Н-1,2-оксазин, 2Н-1,3-оксазин, 2Н-1,4-оксазин, 2Н-1,2-тіазин, 2Н-1,3-тіазин, 2Н-1,4-тіазин, піразин, піридазин, піримідин, 4Н-1,3-оксатіін, 1,4-оксатіін, 4Н-1,3-діоксин, 1,4-діоксин, 4Н-1,3-дитіін, 1,4-дитіін, піридин, 2Н-піран або 2Н-тіін.

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

Кислотно-адитивними солями за цим винаходом є фармацевтично прийнятні солі



сполук за винаходом, одержані при взаємодії з нетоксичними кислотами. Прикладами таких органічних солей є солі maleїнової, фумарової, бензойної, аскорбінової, бурштинової, щавлевої, біс-метиленсаліцилової, метансульфонової, етандисульфонової, оцтової, пропіонової, винної, саліцилової, лимонної, глюконової, молочної, яблучної, мигдалевої, коричнеї, цитраконової, аспарагінової, стеаринової, пальмітинової, ітаконової, гліколевої, р-амінобензойної, глютамінової, бензолсульфонової та теофіліноцтової кислот, а також утворені з 8-галогентеофілінами, наприклад, 8-бромотеофіліном. Типовими прикладами таких неорганічних солей є солі хлористоводневої, бромистоводневої, сірчаної, сульфамінової, фосфornoї та азотної кислот.

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

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

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

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

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

Фармацевтичні композиції

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

будь-які інші ад'юванти або добавки, які забезпечують сумісність з активними інгредієнтами.

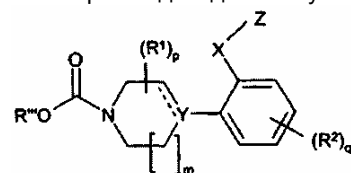
Розчини для ін'єкцій можуть бути одержані розчиненням активного інгредієнта і можливих добавок в частині розчинника для ін'єкції, переважно - в стерильній воді, доведенням розчину до бажаного об'єму, стерилізацією розчину і заповненням ним відповідних ампул або пляшечок. Можуть бути додані будь-які відповідні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

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

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

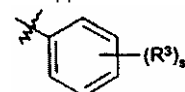
Сполуки винаходу одержують за наступними загальними способами.

а) Видалення захисту або відщеплювання від полімерної підкладки сполуки формули II



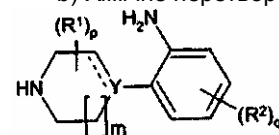
II

де Z означає



і  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $m$ ,  $p$ ,  $q$ ,  $s$ ,  $X$ ,  $Y$  і пунктирна лінія є такими, як визначено вище, і  $R''$  означає трет-бутильну, метильну, етильну, алілну або бензильну групу, або  $R''OCO_2$  означає карбаматну групу твердої підкладки, такої як карбаматний лінкер на основі смоли Ванга.

б) Хімічне перетворення сполуки формули III

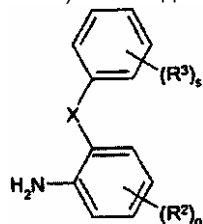


III

де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $m$ ,  $p$ ,  $q$ ,  $Y$  і пунктирна лінія є такими, як визначено вище, на відповідну діазосполуку і

подальша взаємодія із сполукою HXZ, де X і Z є такими, як визначено вище.

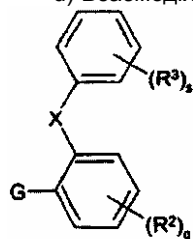
с) Взаємодія сполуки формули IV



IV

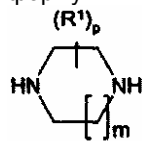
де  $R^2$ ,  $R^3$ , X, s і q є такими, як визначено вище, з алкілувальним агентом формули  $(\text{Cl}-(\text{CH}_2)_{m+1})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{Cl}$  або  $(\text{Br}-(\text{CH}_2)_{m+1})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{Br}$ , де m є таким, як визначено вище.

d) Взаємодія сполуки формули V



V

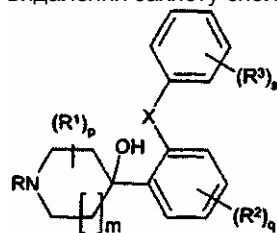
де  $R^2$ ,  $R^3$ , X, s і q є такими, як визначено вище, і G означає атом бромі або йоду, із сполукою формули VI



VI

де  $R^1$ , m і r є такими, як визначено вище.

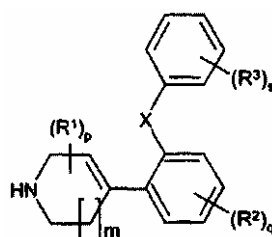
е) Дегідратація і необов'язково одночасне видалення захисту сполуки формули VII



VII

де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , X, m, p, q і s є такими, як визначено вище, і R означає або атом водню, або групу ВОС.

ф) Гідрування подвійного зв'язку в сполуці формули VIII

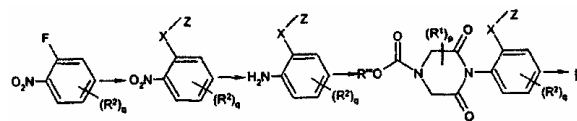


VIII

де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , X, m, p, q і s є такими, як визначено вище.

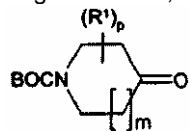
Видалення захисту в способі а) здійснюють за стандартною методикою, відомою фахівцям в даній галузі техніки та детально описаною [в керівництві Protective Groups in Organic Synthesis T.W.Greene and P.G.M. Wuts, Wiley Interscience (1991) ISBN 0471623016].

Початкові речовини формули II, де  $R'''$  - це трет-Бу, одержували згідно зі способом, описаним нижче. Похідні фторонітробензолу реагували з фенолами або тіофенолами згідно описаному у [Sawyer et al. J. Org. Chem. 1998, 63, 6338], з подальшим відновленням з використанням стандартної методики, відомої фахівцям в даній галузі. Вона передбачає відновлення до відповідного аніліну з використанням солі гідриду металу, такої як борогідрид натрію, разом з каталізатором паладій на вуглець в спиртовому розчиннику або відновлення з використанням хлориду металу, такого як хлорид цинку або хлорид олова. Отриманий анілін потім перетворювали на відповідно заміщений 3,5-дикетопіперазин, модифікованим за способом [Kruse et al. Reel. Tray. Chim. Pays-Bas 1998, 107, 303], використовуючи N-бутилоксикарбоніл-імінодіоцтову кислоту. Похідне 3,5-дикетопіперазину потім відновлювали, наприклад, бораном до відповідного ВОС-захисненого піперазину, з якого потім in situ видаляли захист з утворенням піперазину.



Сполуки, показані у формулі II, де Y - це CH і необов'язково подвійний зв'язок є відновленим, одержували з третичноспиртового попередника VII, де R означає групу ВОС, модифікованим відновленням за Бартоном аналогічно описаному у [Hansen et al. Synthesis 1999, 1925-1930]. Проміжні третинні спирти одержували з відповідних заміщених 1-бромфенілсульфанілбензолів або їх відповідних простих ефірів обміном метал-галоген з подальшим приєднанням відповідного електрофілу формули IX за способом, подібним описаному у [Palmer et al. J. Med. Chem. 1997, 40, 1982-1989]. Відповідно заміщені 1-бромфенілсульфанілбензоли одержували за способом, подібним описаному в літературі: реакцією відповідно заміщених тіофенолів з

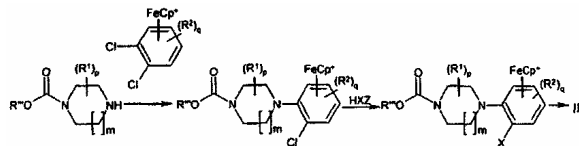
відповідно заміщеними арильодидами згідно з [Schopfer and Schlapbach Tetrahedron 2001, 57, 3069-3073, Bates et al. Org. Lett. 2002, 4, 2803-2806 та Kwong et al. Org. Lett. 2002, 4] (у друку). Відповідні заміщені 1-бромофеноксибензоли можуть бути одержані так, як описано у [Buck et al. Org. Lett. 2002, 4, 1623-1626].



### IX

Відщеплювання від полімерної підкладки, такої як карбаматний лінкер на основі смоли Ванга, згідно способу а), проводили за описаними в літературі методиками [Zaragoza Tetrahedron Lett. 1995, 36, 8677-8678 та Conti et al. Tetrahedron Lett. 1997, 38, 2915-2918].

Початкова речовина формули II може бути також отримана згідно способу, описаному [в патентній заявці WO 01/49681]. Діаміни були або комерційно доступні, або синтезовані за способами, відомими фахівцям-хімікам. Комплекси заліза, подібні гексафторофосфату  $\eta^6$ -1,2-дихлоробензол- $\eta^5$ -циклопентадієнілзаліза(II) і заміщені аналоги синтезували згідно способом, описаним в літературі [Pearson et al. J. Org. Chem. 1996, 61, 1297-1305], або синтезували за способами, відомими хімікам, фахівцям в даній галузі.



Діазотування з подальшою взаємодією із сполукою HXZ за способом б) проводили додаванням солі діазонію відповідного аніліну до розчину натрієвої солі тіофену або фенолу у водній суспензії міді. Початкову речовину формули II одержували за наступною схемою. Похідне фторонітробензолу піддавали взаємодії з похідним піперазину в розчиннику, такому як ДМФА, NMP (N-метил-2-піролідоні) або інший дипольний апротонний розчинник, який містить органічну основу, таку як триетиламін, з утворенням похідного ортонітрофенілпіперазину. Проміжний ортонітрофенілпіперазин потім відновлювали, використовуючи стандартні методики, як вказано вище, з отриманням початкової речовини формули III.

Реакцію сполуки формули IV з алкілувальним агентом формули  $(\text{Cl}-(\text{CH}_2)_{m+1})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{Cl}$  або  $(\text{Br}-(\text{CH}_2)_{m+1})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{Br}$  у вигляді його бромистоводневої або хлористоводневої солі, де  $m$  є таким, як визначено вище, проводили за способом, подібним описаному у [Sircar et al. J. Med. Chem. 1992, 35, 4442-4449]. Початкові речовини формули IV одержували так, як описано вище для початкових речовин формули II.

Реакцію сполуки формули V з діаміном формули VI в способі d) проводили за способом,

подібним описаному у [Nishiyama et al. Tetrahedron Lett. 1998, 39, 617-620]. Початкову речовину формули V одержували способом, подібним описаному у [Schopfer et al. Tetrahedron 2001, 57, 3069-3073].

Реакцію дегідратації та можливе одночасне видалення захисту сполуки формули VII в способі е) проводили за способом, подібним описаному у [Palmer et al. J. Med. Chem. 1997, 40, 1982-1989]. Початкову речовину формули VII, де R - це H, одержували із сполуки формули VII, де R означає групу BOC (див. вище), шляхом видалення захисту хлористоводневою кислотою в метанолі. Сполуки формули VII, де R - це BOC, можуть бути одержані так, як описано у [Palmer et al. J. Med. Chem. 1997, 40, 1982-1989].

Відновлення подвійного зв'язку згідно способу f) звичайно проводили каталітичним гідруванням при низькому тиску (менше 3 атм.) в апараті Пара або з використанням відновника, такого як диборан або бороводневе похідне, одержуваного *in situ* з  $\text{NaBH}_4$  в трифторооцтовій кислоті, в інертному розчиннику, такому як тетрагідрофуран (ТГФ), діоксан або діетиловий ефір. Початкову речовину формули VIII одержували з II, як описано в способі а).

### Приклади

Дані аналізу PX-MC одержували на приладі PE Sciex API 150EX, забезпеченому джерелом іонного розпилення IonSpray і PX-системою Shimadzu LC-8A/SLC-10A. Колонка: колонка 30X4,6мм Waters Symmetry C18 з розміром частинок 3,5мкм. Система розчинників: А - це вода/трифторооцтова кислота (100:0,05), а В - це вода/ацетонітрил/трифторооцтова кислота (5:95:0,03). Метод: елювання з лінійним градієнтом від 90% А до 100% В за 4 хвилини і з об'ємною витратою 2мл/хв. Чистоту визначали інтеграцією УФ-сліду (UV trace) (254nm) і лінії ELSD. Час утримання (RT) виражали в хвилинах. Препаративну PX-MC-очистку проводили на тому ж приладі. Колонка: 50X20мм YMC ODS-A з розміром частинок 5мкм; метод: елювання з лінійним градієнтом від 80% А до 100% В за 7 хвилин з об'ємною витратою 22,7мл/хв. Фракційний збір проводили за допомогою MC-детектування розгалуженого потоку.

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

Для іонообмінної хроматографії використовували наступні матеріали: колонка SCX (1г) від Varian Mega Bond Elut®, №220776 за каталогом Chrompack. Перед застосуванням

колонку SCX попередньо кондиціювали 10% розчином оцтової кислоти в метанолі (3мл). Для декомплексації шляхом опромінювання використовували джерело ультрафіолетового випромінювання (300Вт) виробництва Philipps. Як початкову полімерну підкладку для твердофазного синтезу використовували смолу Ванга (1,03ммоль/г, Rapp-Polymere, Tuebingen, Німеччина).

Отримання проміжних продуктів

Гексафторофосфат  $\eta^6$ -1,2-дихлоробензол- $\eta^5$ -циклопентадієнілзализа(II)

Фероцен (167г), безводний трихлорид алюмінію (238г) і порошкоподібний алюміній (24г) суспендували в 1,2-дихлоробензолі (500мл) і нагрівали при 90°C в атмосфері азоту протягом 5 годин при інтенсивному перемішуванні. Суміш охолоджували до кімнатної температури і обережно маленькими порціями додавали воду (1000мл) при охолодженні на льодяній бані. Додавали гептан (500мл) і діетиловий ефір (500мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Суміш екстрагували діетиловим ефіром (3×300мл). Водну фазу фільтрували і маленькими порціями додавали водний гексафторофосфат амонію (60г в 50мл води) при перемішуванні. Продукт залишали осаджуватися при кімнатній температурі. Через 3 години осад відфільтрували, інтенсивно промивали водою і сушили у вакуумі (50°C), одержуючи 81г (21%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтого порошку.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{D}_6$ -DMCO): 5,29 (с, 5H); 6,48 (м, 2H); 7,07 (м, 2H).

Одержання амінів, пов'язаних з полістиролом

4-[(Піперазин-1-іл)

карбонілоксиметил]феноксиметилполістирол

4-[(4-

Нітрофенокси)карбонілоксиметил]феноксиметилполістирол (267г, 235ммоль) суспендували в безводному N,N-диметилформаміді (2л). Додавали N-метилморфолін (238,0г, 2,35ммоль) і піперазин (102,0г, 1,17ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Смолу відфільтрували і промивали N,N-диметилформамідом (2X1л), тетрагідрофураном (2X1л), водою (1X500мл), метанолом (2X1л), тетрагідрофураном (2X1л) і метанолом (1X1л). Нарешті, смолу промивали дихлорометаном (3X500мл) і сушили у вакуумі (25°C, 36 годин), одержуючи майже безбарвну смолу (240,0г).

Аналогічно одержували наступний діамін, пов'язаний з полістиролом:

4-[(1,4-діазепан-1-

іл)карбонілоксиметил]феноксиметилполістирол

Одержання пов'язаного із смолою гексафторофосфатів  $\eta^6$ -арил- $\eta^5$ -циклопентадієнілзализа(II)

Гексафторофосфат 4-({4-[ $\eta^6$ -(2-хлорофетл)- $\eta^5$ -циклопентадієніл-зализа(II)]піперазин-1-іл}карбонілоксиметил)феноксиметилполістиролу (проміжний продукт для Ia-Ih і Ik-II)

4-[(Піперазин-1-

іл)карбонілоксиметил]феноксиметилполістирол (115,1г, 92ммоль) суспендували в безводному тетрагідрофурані (1,6л) і додавали

гексафторофосфат  $\eta^6$ -1,2-дихлоробензол- $\eta^5$ -циклопентадієнілзализа(II) (76,0г, 184ммоль) і потім карбонат калію (50,9г, 368ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60°C протягом 16 годин. Після охолодження до кімнатної температури смолу відфільтрували і промивали тетрагідрофураном (2X500мл), водою (2X250мл), тетрагідрофураном (2X500мл), водою (2X250мл), метанолом (2X250мл), дихлорометаном (2X250мл) і метанолом (2X 250мл). Нарешті, смолу промивали дихлорометаном (3X500мл) і сушили у вакуумі (25°C, 36 годин), одержуючи темно-оранжеву смолу (142г).

Аналогічно одержували наступний пов'язаний з полістиролом комплекс заліза:

Гексафторофосфат 4-({4-[ $\eta^6$ -(2-хлорофеніл)- $\eta^5$ -циклопентадієніл-зализа(II)] [1,4]діазепан-1-іл}карбонілоксиметил) фенокситетилполістиролу (проміжний продукт для li і lj)

Одержання інших проміжних продуктів

1-трет-Бутоксикарбоніл-4-[2-(4-метилфенілсульфаніл)феніл]піперидин-4-ол

Розчин BuLi (2,5М в гексані, 12,0мл, 30ммоль) поволі додавали до перемішаного розчину 1-бromo-2-(4-метилфенілсульфаніл)бензолу (30ммоль) в безводному ТГФ (75мл) в атмосфері аргону при -78°C. Розчин перемішували протягом 10 хвилин перед додаванням однієї порцією трет-бутилового ефіру 4-оксопіперидин-1-карбонової кислоти (5,98г, 30ммоль). Розчин залишали нагріватися до кімнатної температури і потім перемішували протягом 3 годин. Додавали насичений водний  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (150мл) і розчин екстрагували етилацетатом (150мл). Органічну фазу промивали насиченим розчином солі, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) і розчинник випаровували у вакуумі. Неочищену сполуку 1 очищали флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: етилацетат/гептан, 20:80), одержуючи цільову сполуку у вигляді білої піни. PX/MC (m/z) 399,3 ( $\text{M}^+$ ); RT=3,82; чистота (УФ, ELSD): 98%, 100%; вихід: 5,02г (42%).

1-трет-Бутилоксикарбоніл-4-[2-(4-метилфенілсульфаніл)феніл]-3,5-діоксопіперазин (проміжний продукт для 2a)

2-(4-Метилфенілсульфаніл)анілін (2,9г, 13,5ммоль) розчиняли в безводному ТГФ (200мл) і поміщали в атмосферу азоту. До розчину додавали N-(трет-бутилоксикарбоніл)імінодіоцтову кислоту (4,7г, 20,2ммоль) і карбонілдіімідазол (4,2г, 40,4ммоль) і реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 60 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали етилацетат (500мл). Отриманий розчин потім промивали 2н.  $\text{NaHCO}_3$  (2X200мл), 2н.  $\text{HCl}$  (2X200мл) і насиченим розчином хлориду натрію (100мл) і розчинники випаровували у вакуумі. Вихід 6,0г, 107%.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,5 (с, 9H); 2,32 (с, 3H); 4,4-4,6 (м, 4H); 7,02-7,18 (м, 3H); 7,2-7,45 (м, 5H).

Аналогічним чином одержували наступні похідні 3,5-дикетопіперазину: 1-трет-бутилоксикарбоніл-4-[2-(4-хлорофенілсульфаніл)феніл]-3,5-діоксопіперазин (проміжний продукт для 2b)

1-трет-бутилоксикарбоніл-4-[2-(4-метоксибенілсульфаніл)-4-хлорофеніл]-3,5-діоксопіперазин (проміжний продукт для 2c)

1-трет-бутилоксикарбоніл-4-[2-(4-метоксибенілсульфаніл)-4-метилфеніл]-3,5-діоксопіперазин (проміжний продукт для 2d)

1-трет-бутилоксикарбоніл-4-[2-(4-метоксибенілсульфаніл)-5-метилфеніл]-3,5-діоксопіперазин (проміжний продукт для 2e)

1-трет-бутилоксикарбоніл-4-[2-(4-фторофенілсульфаніл)-5-метилфеніл]-3,5-діоксопіперазин (проміжний продукт для 2f)

1-трет-бутилоксикарбоніл-4-[2-(4-метоксибенілсульфаніл)-5-трифторометилфеніл]-3,5-діоксопіперазин (проміжний продукт для 2g)

2-(3-метилпіперазин-1-іл)феніламін (проміжний продукт для 3a)

Фторонітробензол (7,1г, 50ммоль) розчиняли в ДМФА (100мл), який містив триетиламін (10г, 100ммоль), і поміщали в атмосферу азоту. До розчину додавали 2-метилпіперазин (5,5г, 55ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом 16 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури перед зменшенням у вакуумі об'єму розчину наполовину. До розчину додавали етилацетат (200мл) і льодяну воду (250мл) і продукт екстрагували діетиловим ефіром (2×200мл). Водну фазу насичували хлоридом натрію і екстрагували етилацетатом (2×200мл). Органічні фази об'єднували, промивали насиченим розчином солі, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі. Продукт (10,5г) розчиняли в етанолі (250мл). До розчину додавали каталізатор паладій на вуглецю (10% мас/мас, 2,2г) і розчин гідрували в апараті Пара при тиску 3 бар протягом 3 годин. Розчин фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі, одержуючи аніліновий продукт. Вихід 8,0г, 83%.

Аналогічним чином одержували наступний проміжний продукт:

2-(3,5-Диметилпіперазин-1-іл)феніламін (проміжний продукт для 3b)

Сполуки винаходу:

Приклад 1

1a, 1-[2-(2-

Трифторометилфенілсульфаніл)феніл]піперазин

До розчину 2-трифторометилтіофенолу (1,75г, 9,8ммоль) в суміші 1:1 тетрагідрофуран/диметилформамід (30мл) обережно при кімнатній температурі додавали гідрід натрію (7,4ммоль, 60% в мінеральному маслі) (обережно: виділення водню). Суміш перемішували додатково 30 хвилин після припинення виділення водню. Потім додавали гексафторофосфат 4-({4-[η<sup>6</sup>-(2-хлорофеніл)-η<sup>5</sup>-циклопента-дієнілзализо(II)]піперазин-1-іл}карбонілоксиметил)феноксиметилполістиролу (3,5г, 2,45ммоль) і суміш перемішували при 55°C протягом 12 годин. Після охолодження до кімнатної температури смолу відфільтрували і промивали тетрагідрофураном (2×50мл), сумішшю тетрагідрофуран/вода (1:1) (2×50мл), N,N-диметилформамідом (2×50мл), водою (2×50мл), метанолом (3×50мл), тетрагідрофураном (3×50мл)

і потім метанолом і тетрагідрофураном (по 50мл, 5 циклів). Нарешті, смолу промивали дихлорометаном (3×50мл) і сушили у вакуумі (25°C, 12 годин), одержуючи темно-оранжеву смолу. Отриману смолу і 0,5М розчин 1,10-фенантроліну в суміші 3:1 піридин/вода (20мл) поміщали в світлопроникну реакційну пробірку. Суспензію перемішували шляхом обертання при опромінюванні видимим світлом протягом 12 годин. Смолу відфільтрували і промивали метанолом (2×25мл), водою (2×25мл) і тетрагідрофураном (3×25мл) доти, поки промивні розчини не ставали безбарвними (приблизно 5 циклів), і процедуру опромінювання повторювали до завершення декомплексації (приблизно 5 циклів). Після завершення декомплексації смолу промивали дихлорометаном (3×25мл) і сушили у вакуумі (25°C, 12 годин), одержуючи світло-коричневу смолу. 100мг (77мкмоль) одержаної смоли суспендували в суміші 1:1 трифторооцтової кислоти і дихлорометану (2мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Смолу відфільтрували і промивали метанолом (1×0,5мл) і дихлорометаном (1×0,5мл). Фільтрати об'єднували і легкі розчинники випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали препаративною РХ-МС і потім іонообмінною хроматографією. РХ/МС (m/z) 339 (MH<sup>+</sup>); RT=2,39; чистота (УФ, ELSD): 92%, 100%; загальний вихід: 1мг (4%).

Аналогічно одержували наступні арилпіперазини і арил[1,4]діазепани:

1b, 1-[2-(4-бромфенілсульфаніл)феніл]піперазин: РХ/МС (m/z) 350 (MH<sup>+</sup>); RT=2,46; чистота (УФ, ELSD): 75%, 92%; вихід: 2мг (7%);

1c, 1-[2-[4-(метилсульфаніл)фенілсульфаніл]феніл]піперазин: РХ/МС (m/z) 317 (MH<sup>+</sup>); RT=2,39; чистота (УФ, ELSD): 91%, 100%; вихід: 2мг (8%);

1d, 1-[2-(4-гідроксифенілсульфаніл)феніл]піперазин: РХ/МС (m/z) 287 (MH<sup>+</sup>); RT=1,83; чистота (УФ, ELSD): 84%, 100%; вихід: 3мг (13%);

1e, 1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазин: РХ/МС (m/z) 299 (MH<sup>+</sup>); RT=2,48; чистота (УФ, ELSD): 95%, 100%; вихід: 4мг (17%);

1f, 1-[2-(3,5-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазин: РХ/МС (m/z) 299 (MH<sup>+</sup>); RT=2,51; чистота (УФ, ELSD): 96%, 100%; вихід: 5мг (21%);

1g, 1-[2-(2,6-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазин: РХ/МС (m/z) 299 (MH<sup>+</sup>); RT=2,42; чистота (УФ, ELSD): 97%, 100%; вихід: 4мг (17%);

1h, 1-[2-(2,5-диметилфенілсульфаніл)феніл]піперазин: РХ/МС (m/z) 299 (MH<sup>+</sup>); RT=2,46; чистота (УФ, ELSD): 97%, 100%; вихід: 1мг (4%);

1i, 1-[2-(2-трифторометилфенілсульфаніл)феніл][1,4]діазепан: РХ/МС (m/z) 353 (MH<sup>+</sup>); RT=2,46; чистота (УФ, ELSD): 70%, 96%; вихід: 1мг (4%);

1j, 1-[2-(3-метилфенілсульфаніл)феніл][1,4]діазепан: РХ/МС

(m/z) 299 (MH<sup>+</sup>); RT=2,44; чистота (УФ, ELSD): 76%, 93%; вихід: 1мг (4%);

1k, 1-[2-(4-бутилфенокси)феніл]піперазин: PX/MC (m/z) 311 (MH<sup>+</sup>); RT=2,77; чистота (УФ, ELSD): 91%, 100%; вихід: 4мг (17%);

1l, 1-[2-(4-метоксифенокси)феніл]піперазин: PX/MC (m/z) 285 (MH<sup>+</sup>); RT=2,08; чистота (УФ, ELSD): 93%, 100%; вихід: 4мг (18%).

#### Приклад 2

2a, Гідрохлорид 2-(4-метилфенілсульфаніл)феніл-1-піперазину

1-трет-Бутилоксикарбоніл-4-[2-(4-метилфенілсульфаніл)феніл]-3,5-діоксопіперазин (5,5г, 13ммоль) розчиняли в безводному ТГФ (50мл) і поміщали в атмосферу азоту. Додавали комплекс борану з тетрагідрофураном (50ммоль, 1,0М) в тетрагідрофурані і реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником десять хвилин. Надлишок борану гасили додаванням надлишку етилацетату і реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником додатково 20 хвилин. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури перед додаванням хлористого водню, розчиненого в метанолі (50мл, 4М), і реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 4,5 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури і концентрували у вакуумі. Сполуки очищали від смолянистого залишку кристалізацією шляхом додаванням розчину ефір/метанол. Кристалічну тверду речовину відфільтрували і промивали сумішшю (1:1) ефір/метанол, одержуючи білу кристалічну тверду речовину. Вихід 2,0г, 47%. <sup>1</sup>H-ЯМР (D<sub>6</sub>-DMCO) 2,35 (с, 3H); 3,18 (ш.с, 8H); 6,68 (д, 2H); 7,02 (м, 1H); 7,18 (м, 1H); 7,3-7,5 (м, 4H); МС (MH<sup>+</sup>) 285.

Аналогічним чином одержували наступні сполуки:

2b, 1-[2-(4-хлорофенілсульфаніл)феніл]піперазин: PX-MC (m/z) 305,1 (MH<sup>+</sup>); RT=2,46; чистота (УФ, ELSD): 71%, 91%; вихід: 0,096г, 100%;

2c, 1-[2-(4-метоксифенілсульфаніл)-4-хлорофеніл]піперазин: PX-MC (m/z) (MH<sup>+</sup>) 335,2; RT=2,38; чистота (УФ, ELSD): 98%, 100%; вихід: 0,22г, 62%;

2d, 1-[2-(4-метоксифенілсульфаніл)-4-метилфеніл]піперазин: PX-MC (m/z) (MH<sup>+</sup>) 315,1; RT=2,33; чистота (УФ, ELSD): 97%, 100%; вихід: 0,21г 56%;

2e, 1-[2-(4-метоксифенілсульфаніл)-5-метилфеніл]піперазин: PX-MC (m/z) (MH<sup>+</sup>) 315,2; RT=2,38; чистота (УФ, ELSD): 98%, 100%; вихід: 2,3г, 58%;

2f, 1-[2-(4-фторофенілсульфаніл)-5-метилфеніл]піперазин: PX-MC (m/z) (MH<sup>+</sup>) 303,2; RT=2,46; чистота (УФ) 98%; вихід: 2,1г (62%);

2g, 1-[2-(4-метоксифенілсульфаніл)-5-трифторометилфеніл]піперазин: PX-MC (m/z) (MH<sup>+</sup>) 369; RT=2,50; чистота (УФ, ELSD): 96%, 100%; вихід: 0,54г (31%).

#### Приклад 3

3a, 1-[2-(4-Хлорофенілсульфаніл) феніл]-3-метилпіперазин

2-(3-Метилпіперазин-1-іл)феніламін (0,96г, 5ммоль) розчиняли в 30мл води, яка містить сірчану кислоту (0,28мл, 5,2ммоль), розчин охолоджували до 0°C і додавали нітрит натрію (0,36г, 5,2ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин перед доведенням рН до 7 ацетатом натрію. Розчин солі діазонію потім додавали по краплях до розчину 4-хлоротіофенолу в суспензії міді (0,3г, 5ммоль) в 2М NaOH (4мл). Після додавання реакційну суміш нагрівали при 60°C протягом 30 хвилин перед тим, як залишити охолоджуватися до кімнатної температури, і додавали етилацетат (10мл). Реакційну суміш фільтрували і шари розділяли. Водний шар екстрагували етилацетатом (2X10мл). Об'єднані органічні фази сушили (MgSO<sub>4</sub>) і леткі розчинники випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією з використанням силікагелю, елюючи сумішшю 96:3:1 етилацетат/метанол/аміак. Чистий продукт виділяли у вигляді безбарвного масла. Вихід 0,18г (11%). <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500МГц) 1,12 (д, 3H); 2,6-2,72 (ш.м, 2H); 3,0-3,15 (м, 5H); 6,9 (м, 2H); 7,08 (д, 1H); 7,15 (м, 1H); 7,25-7,35 (м, 4H); МС (MH<sup>+</sup>) 319,1.

Аналогічним чином одержували наступну сполуку:

3b, 1-[2-(4-хлорофенілсульфаніл)феніл]-3,5-диметилпіперазин: PX-MC (m/z) (MH<sup>+</sup>) 333,1; RT=2,29; чистота (УФ, ELSD): 83%, 100%; вихід: 0,54г (31%).

#### Приклад 4

4a, 4-[2-(4-Метилфенілсульфаніл)феніл]-3,6-дигідро-2H-піридин

Концентровану водну хлористоводневу кислоту (10мл) додавали до перемішаного розчину 1-трет-бутоксикарбоніл-4-[2-(4-метилфенілсульфаніл)феніл]піперидин-4-олу (0,84г, 2,1ммоль) в оцтовій кислоті (30мл). Розчин кип'ятили із зворотним холодильником протягом ночі, охолоджували до кімнатної температури і потім перемішували на льодяній бані. Поволі додавали водний розчин NaOH (9,1М, 40мл) і непрозорий розчин екстрагували етилацетатом (2x40мл). Об'єднані органічні фази сушили (MgSO<sub>4</sub>) і розчинники випаровували у вакуумі. Неочищену речовину (0,48г) розчиняли в етилацетаті (3,2мл) при 50°C і поволі додавали розчин щавлевої кислоти (0,11г) в EtOH (3,2мл). Цільову сполуку виділяли у вигляді солі щавлевої кислоти. <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ 7,3-7,2 (м, 7H); 7,15 (м, 1H); 7,00 (м, 1H); 5,6 (д, 1H); 3,7 (д, 2H); 3,25 (т, 2H); 2,6 (м, 2H); 2,3 (с, 3H). PX/MC (m/z) 282,2 (MH<sup>+</sup>); RT=2,24; чистота (УФ, ELSD): 99%, 100%; вихід: 0,31г (40%).

Аналогічно одержували наступне похідне:

4b, 4-[2-(4-метоксифенілсульфаніл)феніл]-3,6-дигідро-2H-піридин

PX/MC (m/z) 298 (MH<sup>+</sup>); RT=2,00; чистота (УФ, ELSD): 97%, 100%; вихід: 0,28г (30%).

#### Приклад 5

5a, 4-12-(4-Метилфенілсульфаніл) феніл]піперидин

Метиловий ефір хлорооксооцтової кислоти (1,37г, 11,25ммоль) додавали до перемішаного розчину 1-трет-бутоксикарбоніл-4-[2-(4-

метилфенілсульфаніл)феніл]піперидин-4-олу (3,00г, 7,5ммоль) і 4-(диметиламіно)піридину (1,65г, 13,5ммоль) в суміші безводного  $\text{CH}_3\text{CN}$  (24мл) і  $\text{CHCl}_3$  (12мл) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфері аргону. Реакційну суміш залишали до досягнення кімнатної температури та потім перемішували протягом 2 годин. Додавали етилацетат (140мл) і деяку кількість солей видаляли фільтруванням крізь броунмілерит. Органічну фазу промивали насиченим  $\text{NaHCO}_3$  (140мл), насиченим розчином солі (140мл) і сушили ( $\text{MgSO}_4$ ). Розчинники випаровували у вакуумі та неочищену речовину сушили у вакуумі. Вказану речовину розчиняли в безводному толуолі (48мл) в атмосфері аргону. Додавали  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (3,27г, 11,25ммоль) і AIBN (0,31г, 1,88ммоль). Розчин перемішували в атмосфері аргону при  $90^\circ\text{C}$  протягом 2,5 годин. Розчинник випаровували у вакуумі та неочищену речовину очищали флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: поетапний градієнт етилацетату в гептані від 10:90 до 20:80), одержуючи трет-бутиловий ефір 4-(2-(4-метилфенілсульфаніл)феніл)піперидин-1-карбонової кислоти у вигляді прозорого масла (1,94г, 67%). Це масло розчиняли в  $\text{MeOH}$  (9,2мл) і додавали  $\text{HCl}$  в діетиловому ефірі (2,0М) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Цільову сполуку виділяли у вигляді гідрохлориду. Т. пл.  $229-231^\circ\text{C}$ . Обчислено для  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NS}\cdot\text{HCl}$ : C 67,58; H 6,63; N 4,38. Знайдено: C 67,33; H 6,97; N 4,31;  $\text{PX}/\text{MC}$  ( $m/z$ ) 284 ( $\text{MH}^+$ );  $\text{RT}=2,12$ ; чистота (УФ, ELSD): 96%, 100%; вихід: 0,26г (46%).

Інгібування зворотного захоплення  $[^3\text{H}]$ серотоніну синапсосомами інтактного головного щура

Сполуки випробували на предмет їх інгібуючого ефекту стосовно зворотного захоплення 5-HT за допомогою вимірювання їхньої здатності інгібувати захоплення  $[^3\text{H}]$ серотоніну синапсосомами інтактного головного мозку щура в умовах *in vitro*. Даний аналіз проводили так, як описано у [Hyttel Psychopharmacology 1978, 60, 13].

Ефективність у відношенні 5-HT<sub>2C</sub>-рецепторів за результатами флюорометрії

Сполуки вивчали на предмет їх ефективності у відношенні клітин CHO (яєчника китайського хом'ячка) (Euroscreen), експресуючих 5-HT<sub>2C</sub>-рецептори, з використанням аналізу за допомогою планшетного зчитувального пристрою флюорометричного зображення (FLIPR). Це дослідження виконували згідно з інструкцією Molecular Devices Inc. для їхнього набору FLIPR Calcium Assay Kit та з модифікацією за [Porter et al. British Journal of Pharmacology 1999, 128, 13].

Кращі сполуки даного винаходу проявляють інгібування зворотного захоплення серотоніну до менше ніж 200нМ ( $\text{IC}_{50}$ ) у вищезгаданому аналізі. Більш кращі сполуки, які проявляють інгібування до менше ніж 100нМ і найбільш кращі до менше ніж 50нМ. Особливо цікаві сполуки, які проявляють інгібування зворотного захоплення серотоніну до менше ніж 10нМ.