



(19) **UA** (11) **73 749** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07C 229/02, 229/10, A 61K**
31/21, A 61P 25/28

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2002043703, 01.11.2000

(24) Дата начала действия патента: 15.09.2005

(30) Приоритет: 01.11.1999 US 09/431,022

(46) Дата публикации: 15.09.2005

(86) Заявка РСТ:
РСТ/US00/30074, 20001101

(72) Изобретатель:

Эгле Иан, СА,
Фри Дженнифер, СА,
Айзак Мэтвин, СА

(73) Патентовладелец:

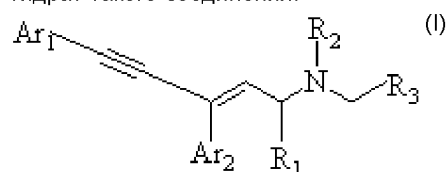
НПС АЛЛЕЛИКС КОРП., СА

(54) ДИАРИЛЕНИНЫ

(57) Реферат:

Наряду с другими аспектами, предлагаются соединения формулы (I), где Ar_1 и Ar_2 выбраны независимо друг от друга арильные группы, факультативно замещенные заместителями количеством до пяти, выбранными независимо друг от друга из группы, в которую входят алкил, алкоксигруппа, циклоалкил, циклоалкилоксигруппа, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилоксигруппа, алканоил, тиоалкил, аралкил, аралкилоксигруппа, арилоксиалкил, арилоксиалкоксигруппа, алкил, замещенный циклоалкилом, алкил, замещенный циклоалкилоксигруппой, алкоксигруппа, замещенная циклоалкилом, алкоксигруппа, замещенная циклоалкилоксигруппой, алкил, замещенный гетероциклоалкилом, алкил, замещенный гетероциклоалкилоксигруппой, алкоксигруппа, замещенная гетероциклоалкилом, алкоксигруппа, замещенная гетероциклоалкилоксигруппой, тиоарил, аралкилтиогруппа, тиоарилалкил, аралкилтиоалкил, галоид, NO_2 , CF_3 , CN , OH , алкилендиоксигруппа, SO_2NRR' , NRR' , CO_2R (где R и R' независимо друг от друга выбраны из

группы, в которую входят H и алкил) и вторая арильная группа, которая может быть замещена, как указано выше; R_1 выбран из группы, в которую входят H и алкил; R_2 выбран из группы, в которую входят H , алкил и бензил; R_3 выбран из группы, в которую входят CO_2R , $CONRR'$, $CONH(OH)$, $COSR$, SO_2NRR' , $PO(OR)(OR')$ и тетразолил, где R и R' независимо друг от друга выбраны из группы, в которую входят H и алкил; и соль, сольват или гидрат такого соединения.



Официальный бюллетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2005, N 9, 15.09.2005. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **73 749** (13) **C2**
 (51) Int. Cl.⁷ **C 07C 229/02, 229/10, A 61K**
31/21, A 61P 25/28

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
 UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
 PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 2002043703, 01.11.2000
 (24) Effective date for property rights: 15.09.2005
 (30) Priority: 01.11.1999 US 09/431,022
 (46) Publication date: 15.09.2005
 (86) PCT application:
 PCT/US00/30074, 20001101

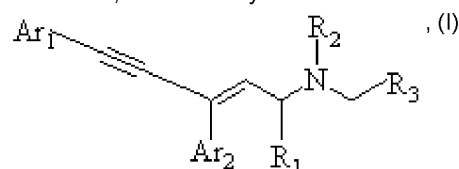
(72) Inventor:
 EGLE IAN, CA,
 FREY JENNIFER, CA,
 ISAAC METHVIN, CA
 (73) Proprietor:
 NPS ALLELIX CORP., CA

(54) **DIARYLENINES**

(57) Abstract:

Provided, among other things, is a compound of Formula (I), wherein, Ar₁ and Ar₂ are independently selected aryl groups, optionally substituted with up to five substituents independently selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, cycloalkyl, cycloalkyloxy, heterocycloalkyl, heterocycloalkyloxy, alkanoyl, thioalkyl, aralkyl, aralkyloxy, aryloxyalkyl, aryloxyalkoxy, cycloalkyl-substituted alkyl, cycloalkyloxy-substituted alkyl, cycloalkyl-substituted alkoxy, cycloalkyloxy-substituted alkoxy, heterocycloalkyl-substituted alkyl, heterocycloalkyloxy-substituted alkyl, heterocycloalkyl-substituted alkoxy, heterocycloalkyloxy-substituted alkoxy, thioaryl, aralkylthio, thioarylalkyl, aralkylthioalkyl, halo, NO₂, CF₃, CN, OH, alkylendioxy, SO₂NRR', NRR', CO₂R (where R and R' are independently selected from the group consisting of H and alkyl), and a

second aryl group, which may be substituted as above; R₁ is selected from the group consisting of H and alkyl; R₂ is selected from the group consisting of H, alkyl and benzyl; R₃ is selected from the group consisting of CO₂R, CONRR', CONH(OH), COSR, SO₂NRR', PO(ORXOR') and tetrazolyl, wherein R and R' are independently selected from the group consisting of H and alkyl; and a salt, solvate or hydrate thereof.



Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2005, N 9, 15.09.2005. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **73 749** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07C 229/02, 229/10, A 61K**
31/21, A 61P 25/28

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2002043703, 01.11.2000

(24) Дата набуття чинності: 15.09.2005

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 01.11.1999 US 09/431,022

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.09.2005

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:
PCT/US00/30074, 20001101

(72) Винахідник(и):

Егле Іан , СА,
Фрі Дженніфер , СА,
Айзак Метвін , СА

(73) Власник(и):

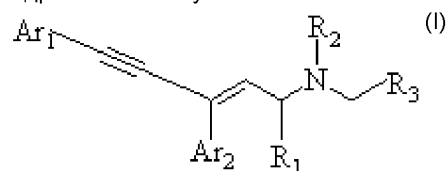
НПС АЛЛЕЛІКС КОРП., СА

(54) ДІАРИЛЕНІНИ

(57) Реферат:

Поряд з іншими аспектами, пропонується сполука формули (I), де Ar₁ та Ar₂ вибрані незалежно одна від одної арильні групи, факультативно заміщені замісниками кількістю до п'яти, вибраними незалежно один від одного із групи, до якої входять алкіл, алкоксигрупа, циклоалкіл, циклоалкілоксигрупа, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкілоксигрупа, алканол, тіоалкіл, аралкіл, аралкілоксигрупа, арилоксіалкіл, арилоксіалкоксигрупа, алкіл, заміщений циклоалкілом, алкіл, заміщений циклоалкілоксигрупою, алкоксигрупа, заміщена циклоалкілом, алкоксигрупа, заміщена циклоалкілоксигрупою, алкіл, заміщений гетероциклоалкілом, алкіл, заміщений гетероциклоалкілоксигрупою, алкоксигрупа, заміщена гетероциклоалкілом, алкоксигрупа, заміщена гетероциклоалкілоксигрупою, тіоарил,

аралкілтіогрупа, тіоарилалкіл, аралкілтіоалкіл, галоїд, NO₂, CF₃, CN, OH, алкілендіоксигрупа, SO₂NRR', NRR', CO₂R (де R та R' незалежно один від одного обрані із групи, до якої входять H і алкіл) і друга арильна група, яка може бути заміщена, як вказано вище; R₁ вибраний із групи, до якої входять H і алкіл; R₂ обраний із групи, до якої входять H, алкіл і бензил; R₃ вибраний із групи, до якої входять CO₂R, CONRR', CONH(OH), COSR, SO₂NRR', PO(OR)(OR') і тетразоліл, де R та R' незалежно один від одного вибрані із групи, до якої входять H і алкіл; і сіль, сольват або гідрат такої сполуки.



Опис винаходу

Цей винахід стосується класу діарил-енінів, фармацевтичних композицій, які містять ці сполуки, і способів лікування неврологічних та невропсихічних розладів з використанням цих сполук.

Синаптична трансмісія є складною формою міжклітинного зв'язку, яка включає в себе значний комплекс спеціалізованих структур у пресинаптичних та постсинаптичних термінальних та оточуючих гліальних клітинах [Каннер і Шульдінер - Kanner and Schuldiner, CRC Critical Reviews in Biochemistry, 22, 1987: 1032]. Транспортери ізолюють нейротрансмітер від синапсу, тим самим регулюючи концентрацію нейротрансмітера в синапсі, а також тривалість його перебування там, тобто фактори, які в сукупності впливають на інтенсивність синаптичної трансмісії. Крім того, запобігаючи розповсюдженню трансмітера по сусідніх синапсах, транспортери підтримують точність синаптичної трансмісії. Нарешті, ізолюючи виділений трансмітер у пресинаптичний термінал, транспортери забезпечують можливість повторного використання трансмітера.

Транспорт нейротрансмітера залежить від позаклітинного натрію та від різниці потенціалів на мембрані; в умовах інтенсивного нейронного збудження, як, наприклад, під час епілептичного нападу, транспортери можуть діяти зворотнім чином, виділяючи нейротрансмітер у незалежному від кальцію, не екзоцитозному режимі [Атвел та інші - Attwell et al., Neuron, 11, 1993: 401-407]. Таким чином, фармакологічне модулювання транспортерів нейротрансмітера є засобом модифікування синаптичної активності, який забезпечує ефективну терапію неврологічних та психічних розладів.

Основним нейротрансмітером у центральній нервовій системі ссавців, який діє як на гальмівні, так і на збуджувальні синапси, є амінокислота гліцин. Термін "нервова система" охоплює як центральну, так і периферичну частини нервової системи. Ці різні функції гліцину опосередковані двома різними типами рецепторів, кожен з яких пов'язаний з окремим класом транспортерів гліцину. В гальмівній активності гліцину посередниками є рецептори гліцину, чутливі до алкалоїду судомної дії - стрихніну, отже, їх називають "стрихніно-чутливими". Такі рецептори містять власний хлоридний канал, який відкривається при зв'язуванні гліцину з рецептором; підвищення провідності під впливом хлоридів спричиняє підвищення порогу збудження потенціалу дії. Стрихніно-чутливі рецептори гліцину знаходяться переважно у спинному мозку та у стовбурі головного мозку, і фармакологічні агенти, які підвищують активацію цих рецепторів, таким чином, інтенсифікують інгібіторну нейротрансмісію в цих областях.

Гліцин також функціонує в збуджувальній трансмісії шляхом модулювання дії глутамату - головного збуджувального нейротрансмітера у центральній нервовій системі [Джонсон і Ашер - Johnson and Ascher, Nature, 325, 1987: 529-531; Флетчер та інші "Трансмісія гліцину", під ред. Оттерсона і Шторм-Матисена - Fletcher et al., Glycine Transmission, Ottersen and Storm-Mathisen, eds., 1990:193-219]. Зокрема, гліцин є обов'язковим ко-агоністом класу рецептора глутамату, який зветься рецептором N-метил-D-аспарагіату (NMDA). Активація рецепторів NMDA підвищує натрієву та кальцієву провідність, яка сприяє деполяризації нейрона, тим самим підвищуючи вірогідність створення потенціалу дії.

Рецептори NMDA в області гіпокампа головного мозку відкривають важливу роль у моделі синаптичної пластичності, відомій як довготривале потенціювання (LTP), яка є елементом деяких типів здатності до навчання та пам'яті [Геб, "Організація поведінки" - Hebb D.O. (1949), The Organization of Behavior, Wiley, NY; Блісс і Колінґрідж - Bliss and Collingridge (1993), Nature 361: 31-39; Моппик та інші - Morris et al. (1986), Nature 319:774-776]. Посилена експресія певних субодиниць рецепторів NMDA у трансгенних мишей приводить до підвищення сили струмів, опосередкованих рецепторами NMDA, підвищення LTP та покращення характеристик у деяких тестах на здатність до навчання та пам'яті [Тан та інші - Tang et al. (1999), Nature 401: 63].

Навпаки, послаблена експресія певних субодиниць рецепторів NMDA у трансгенних мишей викликає риси поведінки, подібні до фармакологічно індукованих тваринних моделей шизофренії, в тому числі підвищену рухливість, посилену стереотипію та дефекти у соціальних та статевих взаємодіях [Мон та інші - Mohn et al. (1999), Cell 98: 427-436]. Ці відхилення поведінки можна коригувати, вживаючи антипсихотичні препарати галоперидол та клозапін.

Рецептори NMDA широко розповсюджені в головному мозку, особливо висока їх густина в корі мозку та в гіпокампі.

Молекулярне клонування виявило, що в мозку ссавців існують два класи транспортерів гліцину, які одержали позначення GlyT-1 та GlyT-2. GlyT-1 виявлений у всіх частинах мозку та в спинному мозку, і припускається, що його розподіл відповідає розподілу глутаматергічних шляхів та рецепторів NMDA [Сміт та інші - Smith et al., Neuron, 8, 1992: 927-935]. Крім того, при молекулярному клонуванні виявлено існування трьох різновидів GlyT-1, які позначено GlyT-1a, GlyT-1b та GlyT-1c. Два з цих різновидів (1a та 1b) знайдено у гризунів, при цьому кожний з них має характерний розподіл у головному мозку та в периферичних тканинах [Боровський та інші - Borowski et al., Neuron, 10, 1993: 851-863; Адамс та інші - Adams et al., J. Neuroscience, 15, 1995: 2524-2532]. Третій різновид, 1c, виявлено тільки в тканинах людини [Кім та інші - Kim et al., Molecular Pharmacology, 45, 1994: 608-617]. Ці різновиди виникають шляхом диференційного зрощування та використання екзонів і відрізняються N-термінальними областями. Навпаки, GlyT-2 знаходять переважно у стовбурі головного мозку та в спинному мозку, і його розподіл відповідає розподілу стрихніно-чутливих рецепторів гліцину [Лю та інші - Liu et al., J. Biological Chemistry, 268, 1993:22802-22808; Юрський і Нельсон - Jursky and Nelson, J. Neurochemistry, 64, 1995:1026-1033]. Іншою відмінністю транспорту гліцину, опосередкованого GlyT-2, є те, що він не інгібується саркозином, як транспорт гліцину, опосередкований GlyT-1. Ці дані узгоджуються з думкою, що GlyT-1 і GlyT-2, регулюючи синаптичні рівні гліцину, селективно впливають на активність відповідно

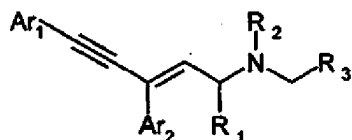
рецепторів NMDA і стрихніно-чутливих рецепторів гліцину.

Можна очікувати, що сполуки, які інгібують або активують транспортери гліцину, будуть змінювати функції рецепторів і, таким чином, забезпечуватимуть терапевтичні ефекти при різноманітних розладах.

Наприклад, сполуки, які інгібують транспорт гліцину, опосередкований GlyT-1, підвищують концентрацію гліцину в рецепторах NMDA, які розташовані, зокрема, в передньому мозку. Це підвищення концентрації збільшує активність рецепторів NMDA, тим самим полегшуючи шизофренічний стан та поліпшуючи пізнавальну функцію. З іншого боку, сполуки, які безпосередньо взаємодіють із компонентом рецептора NMDA, що є рецептором гліцину, можуть спричиняти однаковий або подібний ефект, відповідно полегшуючи або утруднюючи доступність позаклітинного гліцину, викликану інгібуванням або підвищенням активності GlyT-1. [Дивись, наприклад, Пітканен та інші Pitkaenen et al., Eur. J. Pharmacol., 253, 125-129 (1994)]; Тільс та інші (Thiels et al., Neuroscience, 46, 501-509 (1992)); і [Кречмер та Шмідт Kretschmer and Schmidt, J. Neurosci., 16, 1561-1569 (1996)].

Цей винахід пропонує сполуки, які впливають на транспорт гліцину. Винахід пропонує також композиції, корисні при лікуванні хворобливих станів, при яких показане вживання модуляторів транспорту гліцину і, зокрема, інгібіторів поглинання гліцину.

Згідно з одним аспектом винаходу, пропонуються сполуки Формули I:



Формула I

де:

Ar₁ та Ar₂ є обрані незалежно одна від одної арильні групи, факультативно заміщені замісниками кількістю до п'яти, обраними незалежно один від одного із групи, до якої входять алкіл, алкоксигрупа, циклоалкіл, циклоалкілоксигрупа, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкілоксигрупа, алканоліл, тіоалкіл, аралкіл, аралкілоксигрупа, арилоксіалкіл, арилоксіалкоксигрупа, алкіл, заміщений циклоалкілом, алкіл, заміщений циклоалкілоксигрупою, алкоксигрупа, заміщена циклоалкілом, алкоксигрупа, заміщена циклоалкілоксигрупою, алкіл, заміщений гетероциклоалкілом, алкіл, заміщений гетероциклоалкілоксигрупою, алкоксигрупа, заміщена гетероциклоалкілом, алкоксигрупа, заміщена гетероциклоалкілоксигрупою, тіоарил, аралкілтіогрупа, тіоарилалкіл, аралкілтіоалкіл, галоїд, NO₂, CF₃, CN, OH, алкілендіоксигрупа, SO₂NRR', NRR', CO₂R (де R та R' незалежно один від одного обрані із групи, до якої входять H і алкіл) і друга арильна група, яка може бути заміщена, як вказано вище;

R₁ обраний із групи, до якої входять H і алкіл;

R₂ обраний із групи, до якої входять H, алкіл і бензил;

R₃ обраний із групи, до якої входять CO₂R, CONRR', CONH(OH), COSR, SO₂NRR', PO(OR)(OR') і тетразоліл, де R та R' незалежно один від одного обрані із групи, до якої входять H і алкіл;

і солі, сольвати або гідрати таких сполук.

Виявлено, що сполуки Формули I інгібують транспорт (або повторне поглинання) гліцину за участю транспортера GlyT-1 або є попередниками (наприклад, проліками) таких сполук і, таким чином, корисні при лікуванні шизофренії, а також інших розладів, пов'язаних з центральною нервовою системою, наприклад, розладів пізнавальної функції, слабоумства (в тому числі пов'язаного із хворобою Альцгеймера), дефіциту уваги та депресії.

Згідно з іншим аспектом винаходу, пропонується фармацевтична композиція, яка містить сполуку Формули I у кількості, ефективній для інгібування транспорту гліцину, та фармацевтично прийнятний носій.

Згідно зі ще одним аспектом винаходу, пропонуються композиції, які містять вищезазначені сполуки в кількостях, придатних для фармацевтичного використання при лікуванні хворобливих станів, при яких показане вживання інгібіторів транспорту гліцину. Перевага віддається композиціям, які містять сполуки, корисні при лікуванні хворобливих станів, при якому необхідне інгібування транспорту гліцину, опосередкованого GlyT-1, наприклад, при лікуванні шизофренії або розладів пізнавальної функції.

Термін "арил" у значенні, вживаному в цьому описі, означає моноциклічну ароматичну групу, таку як феніл, піридил, фурил, тієніл тощо, або ароматичну групу, конденсовану з бензольним циклом, таким як нафтил, інданіл, хінолініл, флуореніл тощо.

Термін "алкіл" у значенні, вживаному в цьому описі, означає алкільний радикал нормальної або розгалуженої будови, який містить від 1 до 6 вуглецевих атомів, в тому числі метил, етил тощо.

Термін "циклоалкіл" у значенні, вживаному в цьому описі, означає карбоциклічну групу, яка містить від 3 до 8 вуглецевих атомів, в тому числі циклопропіл, циклогексил тощо. Аналогічно, термін "циклоалкілокси(група)" стосується такої карбоциклічної групи, яка приєднана до іншої групи через атом кисню, в тому числі циклогексилоксигрупи тощо.

Термін "гетероциклоалкіл" у значенні, вживаному в цьому описі, означає цикл з кількістю членів від 3 до 8, який містить до двох гетероатомів, обраних із групи, до якої входять N, S та O, і охоплює піперидиніл, піперазиніл, тіопіраніл тощо. Такі цикли, приєднані до інших груп через атом кисню, наприклад, піперидинілоксигрупа тощо, називаються гетероциклоалкілоксигрупами.

Терміни "аралкіл", "арилоксіалкіл", "аралкілокси(група)" та "арилоксіалкокси(група)" у значеннях,

вживаних в цьому описі, стосуються алкільного або алкоксильного радикалів, заміщених арилом або арилоксигрупою, і охоплюють бензил, фенетил, бензилоксигрупу, 2-феноксіетил тощо. Аналогічно, терміни "алкіл, заміщений циклоалкілом", "алкоксигрупа, заміщена циклоалкілом", "алкіл, заміщений гетероциклоалкілом" та "алкоксигрупа, заміщена гетероциклоалкілом", означають групи типу 2-циклогексилетилю тощо. Далі, замісники, в яких алкіл або алкоксигрупа заміщені іншими групами через кисневий місток, називаються в цьому описі "алкіл, заміщений циклоалкілоксигрупою", "алкоксигрупа, заміщена циклоалкілоксигрупою", "алкіл, заміщений гетероциклоалкілоксигрупою" та "алкоксигрупа, заміщена гетероциклоалкілоксигрупою".

Терміни "алкілен" (наприклад, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), "алкенілен" (наприклад, $-\text{CH}=\text{CH}-$) та "алкінілен" (наприклад, $-\text{C}\equiv\text{C}-$) у значеннях, вживаних в цьому описі, означають двовалентні радикали нормальної або розгалуженої будови, які містять від 1 до 6 атомів вуглецю, наприклад, метилен, етилен, вінілен, пропенілен та етинілен.

Термін "алкокси(група)" у значенні, вживаному в цьому описі, означає алкоксильні радикали нормальної або розгалуженої будови, які містять від 1 до 6 атомів вуглецю, і охоплює метоксигрупу, етоксигрупу тощо.

Термін "тіоалкіл" у значенні, вживаному в цьому описі, означає алкільні радикали нормальної або розгалуженої будови, які містять від 1 до 6 атомів вуглецю, і охоплює (CH_3-S) , тіопропіл тощо.

Термін "тіоарил" стосується арилу, з'єднаного з іншою групою через атом сірки. Аналогічно, тіоарилалкілом зветься тіоарил, з'єднаний з іншою групою через місточкову алкіленову групу. Далі, аралкілтіо(групою) зветься аралкіл, такий як бензил, з'єднаний з іншою групою через атом сірки. Далі, арилалкілтіоалкіл - це арилалкіл, з'єднаний з іншою групою через місточковий тіоалкіл.

Термін "алканойл" у значенні, вживаному в цьому описі, означає радикали нормальної або розгалуженої будови, які містять від 1 до 6 атомів вуглецю, і охоплює ацетил, пропіоніл тощо.

Термін "галойд" у значенні, вживаному в цьому описі, означає атом галогену і охоплює фтор, хлор, бром тощо. Термін "галойдний алкіл" стосується алкільної групи, заміщеної одним або кількома обраними незалежно один від одного галоїдами, такими як $-\text{CF}_3$. Аналогічно, термін "галойдалкокси(група)" стосується алкоксигрупи, заміщеної одним або кількома обраними незалежно один від одного галоїдами, такими як $-\text{OCF}_3$.

Термін "алкілендіокси(група)" стосується групи формули $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$, в якій кінцеві атоми кисню, як правило, з'єднані з атомами арилу так, що утворюється біциклічна система, і охоплює метилендіоксигрупу, етилендіоксигрупу тощо.

Термін "гетероатом" у значенні, вживаному в цьому описі, означає інші атоми, крім вуглецевих, і охоплює N, S та O.

Геометрія сполук Формули I відносно подвійного зв'язку відповідає зображеній формулі. Тобто група Ar_2 і атом вуглецю, до якого приєднана група R_1 , знаходяться у взаємному цис-положенні.

До сполук Формули I належать сполуки, в яких Ar_1 та Ar_2 є обрані незалежно одна від одної факультативно заміщені арильні групи.

Розташування замісників при циклах Ar_1 та Ar_2 на практиці обмежене атомами вуглецю, через які цикл не приєднаний до скелету молекули. Наприклад, бензольний цикл може нести до 5 замісників; піридиновий та пірановий цикли можуть мати до 4 замісників, пірол, фуран і тіофен можуть мати до 3 замісників; імідазол - 2 замісники, а триазол може нести лише один замісник.

У варіантах здійснення винаходу Ar_1 є факультативно моноциклічна ароматична група, наприклад, бензол, піридин, піран, тіофен, фуран, пірол, імідазол і триазол. Група Ar і може мати при ароматичному циклі 1, 2 або 3 замісники, які можуть бути обрані з таких груп, як алкіл, алкоксигрупа, циклоалкіл, циклоалкілоксигрупа, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкілоксигрупа, алканойл, тіоалкіл, аралкіл, аралкілоксигрупа, арилоксіалкіл, арилоксіалкоксигрупа, алкіл, заміщений циклоалкілом, алкіл, заміщений циклоалкілоксигрупою, алкоксигрупа, заміщена циклоалкілом, алкоксигрупа, заміщена циклоалкілоксигрупою, алкіл, заміщений гетероциклоалкілом, алкіл, заміщений гетероциклоалкілоксигрупою, алкоксигрупа, заміщена гетероциклоалкілом, алкоксигрупа, заміщена гетероциклоалкілоксигрупою, тіоарил, аралкілтіогрупа, тіоарилалкіл, галоїд, NO_2 , CF_3 , CN, OH, метилендіоксигрупа, етилендіоксигрупа, $\text{SO}_2\text{NRR}'$, NRR' , CO_2R (де R та R' незалежно один від одного обрані із групи, до якої входять H і алкіл) або арильна група, факультативно заміщена, як вказано вище.

У придатних для використання варіантах здійснення винаходу Ar_2 обраний із групи, до якої входять бензол, піридин, піран, тіофен, фуран і пірол, факультативно заміщені 1, 2 або 3 замісниками, обраними із групи, до якої входять галоїд, NO_2 , CF_3 , CN, OH, алкіл, алкоксигрупа, арил, аралкіл та $\text{R}''(\text{X})_n$, де n є 0 або 1, X - CH_2 або гетероатом, а R'' - H, алкіл або арил, факультативно заміщений замісниками кількістю до трьох, обраними із групи, до якої входять алкіл, галоїд, NO_2 , CF_3 , CN, OH, $\text{SO}_2\text{NRR}'$, NRR' і CO_2R (де R та R' незалежно один від одного обрані із групи, до якої входять H і алкіл).

У конкретних варіантах здійснення винаходу Ar_1 - феніл, факультативно заміщений 1, 2 або 3 замісниками, обраними із групи, до якої входять галоїд, NO_2 , CF_3 , CN, OH та $\text{R}''(\text{X})_n$, де n є 0 або 1, X - CH_2 , O, S або NR, а R'' - H, алкіл або арил, факультативно заміщений замісниками кількістю до трьох, обраними незалежно один від одного із групи, до якої входять алкіл, галоїд, NO_2 , CF_3 , CN, OH, $\text{SO}_2\text{NRR}'$, NRR' , CO_2R (де R та R' незалежно один від одного обрані із групи, до якої входять H і алкіл).

Згідно з більш конкретними варіантами здійснення винаходу, Ar_1 - феніл, факультативно заміщений 1 або 2 замісниками, обраними із групи, до якої входять алкіл, тіоалкіл, алкоксигрупа, галоїд, галоїдний алкіл, галоїдалкоксигрупа, заміщений або незаміщений арил, заміщена або незаміщена арилоксигрупа та заміщений або незаміщений аралкіл.

Згідно з окремими варіантами здійснення винаходу Ar_1 - монозаміщений феніл, в якому замісник стоїть у положенні 4 і обраний із групи, до якої входять метил, етил, n-пропіл, ізопропіл, n-бутил, 3-фурил і 3-тієніл.

Згідно з іншими варіантами здійснення винаходу, Ar_1 - факультативно заміщена конденсована бензоароматична система, така як нафталін, хінолін, індол, антрацен, флуореніл, алкілендіоксифеніл тощо, де замісники можуть бути обрані із групи, до якої входять галоїд, NO_2 , CF_3 , CN, OH, алкіл, алкоксигрупа, арил, аралкіл та $R''(X)_n$, де $n \in 0$ або 1, $X - CH_2$ або гетероатом, а $R'' - H$, алкіл або арил, факультативно заміщений замісниками числом до трьох, обраними із групи, до якої входять алкіл, галоїд, NO_2 , CF_3 , CN, OH, SO_2NRR' , NRR' і CO_2R (де R та R' незалежно один від одного обрані із групи, до якої входять H і алкіл).

У конкретних варіантах здійснення винаходу Ar_1 може бути нафтил, хінолініл, інданіл або алкілендіоксифеніл, факультативно заміщений 1 або 2 замісниками, обраними із групи, до якої входять алкіл, алкоксигрупа, тіоалкіл та арил.

Згідно з одним окремим варіантом здійснення винаходу, Ar_1 обраний із групи, до якої входять незаміщений нафталін та метилендіоксифеніл.

В інших варіантах здійснення винаходу Ar_2 є факультативно заміщений арил, де арил - моноциклічна ароматична група, така як бензол, піридин, піран, фуран, тіофен, піролідін тощо, або конденсована бензоароматична система, така як нафталін, хінолін, індол, антрацен, флуореніл, алкілендіоксифеніл тощо. Ця група може нести 1, 2 або 3 замісники, які можуть бути незалежно один від одного обрані із групи, до якої входять галоїд, галоїдний алкіл, алкіл, галоїдалкоксигрупа та алкоксигрупа.

В конкретному варіанті Ar_2 - моноциклічна ароматична група, яка несе до трьох замісників, обраних незалежно один від одного із групи, до якої входять галоїд, галоїдний алкіл, алкіл, галоїдалкоксигрупа та алкоксигрупа. Згідно з більш конкретними варіантами, Ar_2 є моно- або двозаміщений феніл, де замісники обрані із групи, до якої входять галоїд, галоїдний алкіл, алкіл, галоїдалкоксигрупа та алкоксигрупа.

У конкретних варіантах Ar_2 - феніл, не заміщений або заміщений одним замісником, а саме, галоїдом або алкоксигрупою.

Згідно з більш конкретними варіантами здійснення винаходу, Ar_2 - незаміщений феніл або заміщений феніл, де замісником є хлор або фтор.

Згідно з іншими варіантами здійснення винаходу, R_3 обраний із групи, до якої входять $-CO_2R$, $-CONRR'$, $-CONH(OH)$, $-COSR$, $-SO_2NRR'$, $-PO(OR)(OR')$ і тетразоліл, де R та R' незалежно один від одного обрані із групи, до якої входять H і алкіл.

В конкретних варіантах $R_3 - COOR$. У варіантах здійснення винаходу, яким віддається перевага, $R_3 - COOH$.

До сполук Формули I належать такі, в яких R_1 обраний із групи, до якої входять H і алкіл. Перевага серед значень R_1 віддається H .

До сполук Формули I належать такі, в яких R_2 обраний із групи, до якої входять H , алкіл і бензил. Придатними є сполуки, де R_2 - алкіл; більша перевага віддається сполукам, де R_2 - метил.

У варіантах здійснення винаходу, яким віддається перевага, сполуками Формули I є сполуки, де $R_1 - H$, R_2 - метил, $R_3 - COOH$. У цьому контексті бажано, щоб Ar_1 та Ar_2 являли собою заміщені або незаміщені феніли. У варіантах, яким віддається перевага, Ar_1 - феніл або феніл, заміщений у положенні 4. В разі такого заміщення бажано, щоб Ar_1 був 4-алкілфенілом, і особлива перевага віддається групам, де цей алкіл має нормальну будову, в тому числі 4-етилфенілу та 4-я-пропілфенілу. Перевага віддається також 4-ізопропілфенілу. У комбінації з таким Ar_1 або незалежно від нього перевага серед значень Ar_2 віддається хлор- або фторзаміщеному фенілу.

В іншому варіанті, якому віддається перевага, $R_1 - H$, R_2 - метил, $R_3 - COOH$, Ar_2 - незаміщений феніл і Ar_1 - 4-алкілзаміщений феніл, де алкіл є ланцюгом C_{1-4} нормальної будови.

Ще в одному варіанті, якому віддається перевага, $R_1 - H$, R_2 - метил, $R_3 - COOH$, Ar_2 - 2-хлорфеніл і Ar_1 - 4-алкілфеніл, де алкільний замісник є етил або пропіл.

Ще в одному варіанті здійснення винаходу, якому віддається перевага, $R_1 - H$, R_2 - метил, $R_3 - COOH$, Ar_1 - нафтил, зокрема, 2-нафтил, і Ar_2 - феніл.

В іншому варіанті здійснення винаходу, якому віддається перевага, $R_1 - H$, R_2 - метил, $R_3 - COOH$, Ar_1 - 3,4-метилендіоксифеніл і Ar_2 - 3-фторфеніл.

Згідно зі ще одним варіантом здійснення винаходу, якому віддається перевага, $R_1 - H$, R_2 - метил, $R_3 - COOH$, Ar_2 - феніл і Ar_1 - феніл, заміщений факультативно заміщенням арилом.

У варіанті здійснення винаходу, якому віддається більша перевага, $R_1 - H$, R_2 - метил, $R_3 - COOH$, Ar_2 - феніл і Ar_1 - феніл, заміщений факультативно заміщенням 5-членним гетероарилом.

У варіанті здійснення винаходу, якому віддається найбільша перевага, $R_1 - H$, R_2 - метил, $R_3 - COOH$, Ar_2 - феніл і Ar_1 - 4-(3-фурил)феніл.

До конкретних сполук Формули I належать:

- (1) N-(5-(4-фторфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин
- (2) N-(5-(2-фторфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин
- (3) N-(5-(2,4-дифторфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин
- (4) N-(5-(3-нітрофеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин
- (5) N-(5-(4-нітрофеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин
- (6) N-(3-феніл-5-(2-тіометилфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин
- (7) N-(5-(4-хлорфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин
- (8) N-(5-(4-ізопропілфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин
- (9) N-(5-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин
- (10) N-(3,5-дифеніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин
- (11) N-(5-(4-біфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин

- (12) N-(5-(4-трифторметилфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин
- (13) N-(5-(4-бензилфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин
- (14) N-(5-(4-етилфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин
- (15) N-(5-(4-п-пропілфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин
- (16) N-(5-(4-п-бутилфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин
- (17) N-(5-(4-л-пентилфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин
- (18) N-(5-(4-феноксифеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин
- (19) N-(5-(1-нафтил)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин
- (20) N-(5-(4-метилфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин
- (21) N-(5-(3-ізопропілфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин
- (22) N-(5-(2-нафтил)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин
- (23) N-(5-(3,4-диметилфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин
- (24) N-(5-(2-ізопропілфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин
- (25) N-(5-(3,4-метилендіоксифеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин
- (26) N-(5-(4-піролілфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин
- (27) N-(5-(4-трифторметоксифеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин
- (28) N-(5-(3,4-диметоксифеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин
- (29) N-(3-феніл-5-(4-тіометилфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин
- (30) N-(5-(4-метилфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин
- (31) N-(3-феніл-5-(3-тіофен)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин
- (32) N-(3-феніл-5-(4-трет-бутилфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин
- (33) N-(5-(4-(3-фурил)-феніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин
- (34) N-(5-(4-(3-тіофен)-феніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин
- (35) N-(5-(4-ізопропілфеніл)-3-(4-трифторметил)феніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин
- (36) N-(5-(4-ізопропілфеніл)-3-(4-фторфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин
- (37) N-(5-(4-ізопропілфеніл)-3-(2-фторфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин
- (38) N-(5-(4-трет-бутилфеніл)-3-(2-фторфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин
- (39) N-(5-(4-ізопропілфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин
- (40) N-(5-(4-трет-бутилфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин
- (41) N-(5-(4-ізопропілфеніл)-3-(2-хлорфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин
- (42) N-(5-(4-трет-бутилфеніл)-3-(2-хлорфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин
- (43) N-(5-(4-ізопропілфеніл)-3-(3-фторфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин
- (44) N-(5-(4-ізопропілфеніл)-3-(3-тієніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин
- (45) N-(5-(4-ізопропілфеніл)-3-(4-метоксифеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин
- (46) N-(5-(3,4-метилендіоксифеніл)-3-(3-фторфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин
- (47) N-(5-(4-етилфеніл)-3-(2-хлорфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин
- (48) N-(5-(4-пропілфеніл)-3-(2-хлорфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин

Сполуки Формули I можна розглядати як амінокислоти або їх похідні. Сполуки, які замість карбоксильної групи містять "еквіваленти карбоксилу", такі як гідроксамові кислоти, фосфонові кислоти, фосфінові кислоти, сульфокислоти, сульфіннові кислоти, аміді або тетразоли, також вважаються варіантами здійснення цього винаходу.

Згідно з іншим варіантом здійснення винаходу, пропонується сполука Формули I у міченій формі, такий як у радіоактивно мічена форма (тобто мічена шляхом введення в її структуру ^3H або ^{14}C , або шляхом зв'язування з ^{125}I). В аспекті здійснення винаходу, якому віддається перевага, такі сполуки, що переважно зв'язуються з GlyT-1, можуть бути використані для ідентифікування лігандів рецептора GlyT-1 способами, відомими в галузі. Це може бути здійснено шляхом інкубування рецептора або тканини у присутності гаданого ліганду з подальшим інкубуванням одержаного препарату з еквімолярною кількістю радіоактивно міченої сполуки згідно з винаходом. Таким чином ліганди рецептора GlyT-1 виявляються як такі, що значною мірою займають місце GlyT-1 і перешкоджають зв'язуванню радіоактивно міченої сполуки згідно з винаходом. Згідно з альтернативним варіантом гадані ліганди рецептора GlyT-1 можна ідентифікувати шляхом інкубування спочатку радіоактивно міченої сполуки згідно з винаходом, а потім інкубування одержаного препарату у присутності гаданого ліганду. Більш ефективний ліганд рецептора GlyT-1 при еквімолярній концентрації буде витіснити радіоактивно мічену сполуку згідно з винаходом.

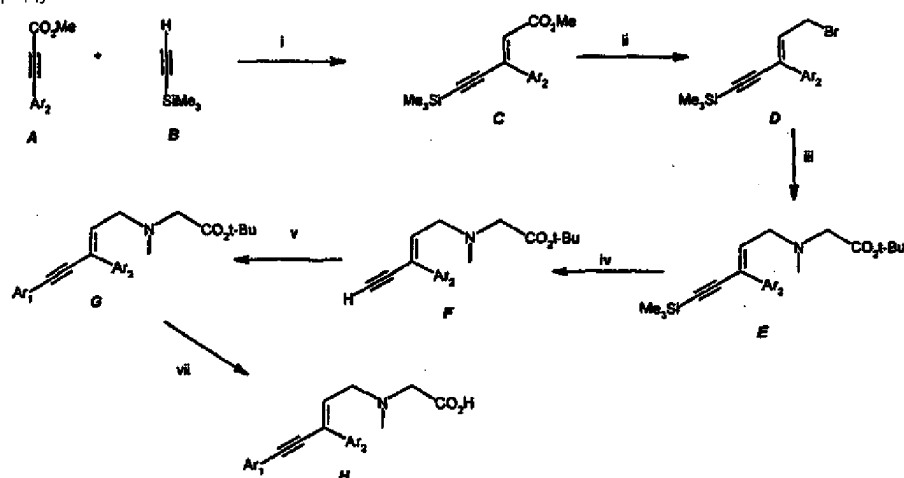
Солі сполук Формули I з кислотами найкраще одержувати на основі фармацевтично прийнятних кислот, і вони включають в себе, наприклад, солі неорганічних кислот, наприклад, хлористоводневої, сірчаної або фосфорної кислоти, а також органічних кислот, наприклад, бурштинової, малеїнової, оцтової або фумарової кислоти. Інші фармацевтично неприйнятні солі, наприклад, оксалати, можна використовувати, наприклад, для виділення сполук Формули I для лабораторного використання або для подальшого перетворення в солі фармацевтично прийнятних кислот. Цей винахід охоплює також солі, одержані доданням основ, (такі як натрієві, калієві та амонієві солі), сольвати та гідрати сполук згідно з винаходом. Перевага віддається солям, одержаним доданням основ, а особлива перевага - натрієвим та калієвим солям.

Перетворення даної солі сполуки в бажану сіль досягається використанням стандартних способів, добре відомих обізнаним фахівцям.

Сполуки згідно з цим винаходом можна одержати способом, аналогічним відомим у галузі методам. Наприклад, сполуки Формули I легко одержати за методом, показаним на Схемі 1, наведеній нижче. Проміжний

продукт С був одержаний за методом Троста [B.M. Trost, M.T. Sorum, C. Chan, A.E. Harms, G. Ruther, J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 698-708; B.M. Trost, I. Hachiya, M.C. McIntosh, Tetrahedron Lett. 1998, 39, 6445-6448] шляхом сполучення арилпропіолового складного ефіру, такого як А, із триметилсилілацетиленом В у присутності ацетату паладію і трис(2,6-диметоксифеніл)фосфіну. Відновленням складного ефіру до спирту та обробкою N-бромсукцинімідом одержано бромід D. Реакція D зі складним ефіром саркозину (таким як трет-бутилсаркозин) у присутності основи дала проміжну похідну E саркозину. Після відщеплення триметилсилільної групи (наприклад, шляхом оброблення карбонатом калію в метанолі) і наступного введення другої арильної групи способом сполучення Соногасіра [K. Sonogashira, Y. Yohda, N. Hagihara, Tetrahedron Lett. 1975, 4467] одержано діарильну сполуку G, з якої шляхом відщеплення групи захисту, наприклад, мурашиною кислотою, одержано кінцевий продукт H.

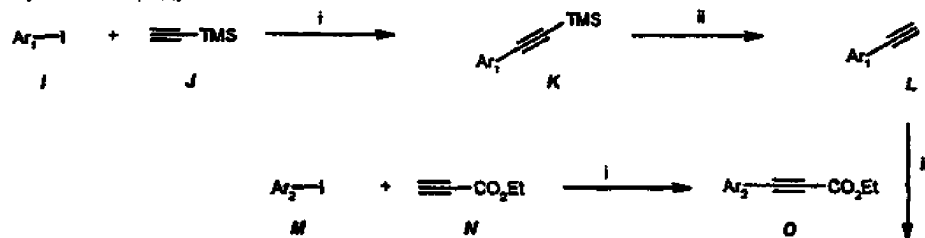
Цей спосіб є сприятливим для паралельного синтезу низки аналогічних сполук, в яких група Ar_2 однакова, а група Ar_1 представлена різноманітними арилами. Спільну похідну F можна приготувати у значній кількості, а потім просто обробляти відповідними йодистими арилами в умовах синтезу Соногасіра, одержуючи бажані продукти.

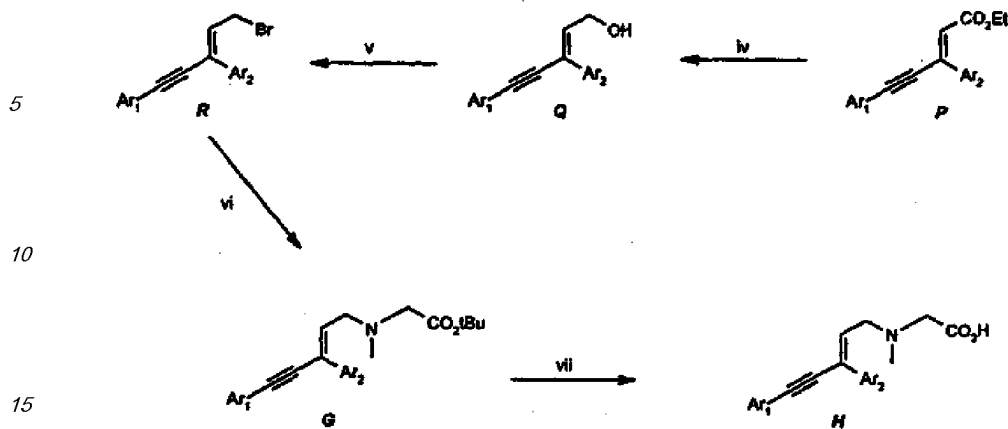


Реагенти: (i) ацетат паладію, ліганд фосфіну; (ii) (a) гідрид діізобутилалюмінію, (b) N-бромсукцинімід, трифенілфосфін; (iii) трет-бутилсаркозин, K_2CO_3 , KI; (iv) K_2CO_3 , метанол; (v) Ar_1-I , CuI, $Pd(PPh_3)_4$, триетиламін; (vi) мурашина кислота, $50^\circ C$

Схема 1

В альтернативному варіанті такі сполуки можна одержати також за способом, показаним нижче на Схемі 2. Цей спосіб доповнює вищезазначений в тому, що він забезпечує можливість паралельних синтезів аналогічних сполук, в яких група Ar_1 однакова, а група Ar_2 представлена різноманітними арилами. В цьому випадку спільну похідну L можна приготувати у значній кількості, а потім просто обробляти відповідними арилпропіоловими складними ефірами O (які легко одержати з йодистого арилу M шляхом обробки складним ефіром пропіолової кислоти N у присутності CuI та $Pd(PPh_3)_4$) у вищезазначених умовах, одержуючи після відщеплення групи захисту бажані продукти H.

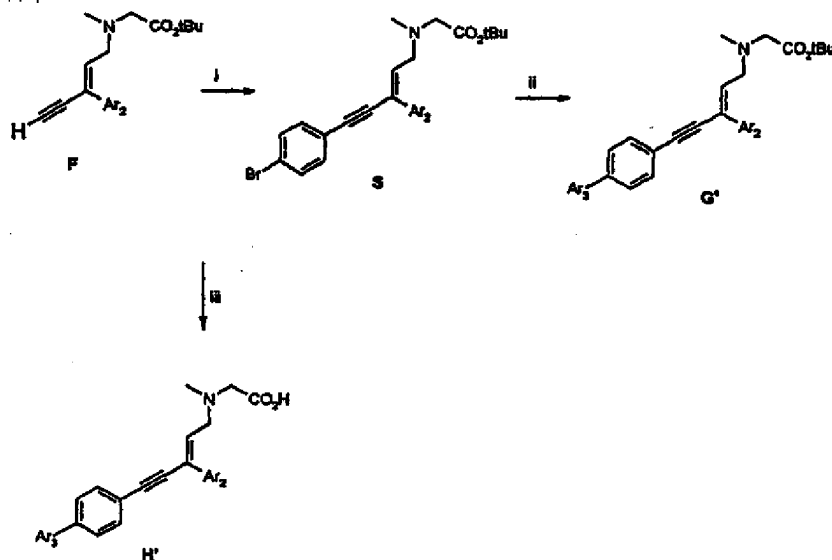




Реагенти: (i) CuI, Pd(PPh₃)₄, триетиламін; (ii) K₂CO₃, метанол; (iii) ацетат паладію, ліганд фосфіну, толуол; (iv) гідрид діізобутилалюмінію, толуол, -78°C; (N) N-бромсукцинімід, трифенілфосфін; (vi) трет-бутилсаркозин, K₂CO₃, KI, ацетонітрил; (vii) мурашина кислота, 50°C

Схема 2

Для одержання сполук, де Ar₁ є арилзаміщений феніл (Ar₃-феніл), корисним є спосіб синтезу, показаний на Схемі 3. Проміжний продукт F можна одержати згідно зі Схемою 1, а потім сполучити з бромідбензолом за методом Соногасіра, одержуючи сполуку S. Арилбромід сполуки S потім можна ввести в реакцію з борною кислотою (Ar₃-борною кислотою) в умовах сполучення за методом Судзукі з одержанням проміжного продукту G'. (G' є еквівалент G за Схемою 1, де Ar₁ є Ar₃-феніл). Потім від G' можна відщепити групу захисту за Схемою 1 і одержати H'.



Реагенти: (i) 4-бромідбензол, CuI, Pd(PPh₃)₄, триетиламін, температура приміщення, протягом ночі; (ii) Ar₃-борна кислота, Pd(PPh₃)₄, 2M карбонат натрію, диметиловий ефір етиленгліколю, 110°C, 1 год.; (iii) мурашина кислота, 40°C, протягом ночі.

Схема 3

Сполуки, які інгібують транспорт гліцину, опосередкований GlyT-1, підвищують концентрацію гліцину в рецепторах NMDA, які розташовані, зокрема, в передньому мозку. Це підвищення концентрації збільшує активність рецепторів NMDA, тим самим полегшуючи шизофренічний стан та поліпшуючи пізнавальну функцію. З іншого боку, сполуки, які безпосередньо взаємодіють із компонентом рецептора NMDA, який є рецептором гліцину, можуть спричинити однаковий або подібний ефект, відповідно полегшуючи або утруднюючи доступність позаклітинного гліцину, викликану інгібуванням або підвищенням активності GlyT-1. [Дивись, наприклад, Пітканен та інші (Pitkaenen et al., Eur. J. Pharmacol., 253, 125-129 (1992)); [Тільс та інші (Thiels et al., Neuroscience, 46, 501-509 (1992)); і [Кречмер та Шмідт (Kretschmer and Schmidt, J. Neurosci., 16, 1561-1569 (1996))].

Сполуки згідно з цим винаходом можна вживати, наприклад, пероральним, під'язичним, ректальним, інтраназальним, вагінальним, місцевим шляхами (в тому числі з використанням пластирів або інших засобів для черезшкірного введення), через легені з використанням аерозолі, або парентерально, в тому числі, внутрішньом'язовим, підшкірним, внутрішньоочеревинним, внутрішньоартеріальним, внутрішньовенним або внутрішньооболонковим способами. Сполуки можна вводити періодично або безперервно з використанням насоса. Сполуки згідно з винаходом вживають окремо або в комбінації з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем відповідно до стандартних фармацевтичних процедур та правил. При пероральному способі вживання сполуки згідно з винаходом використовують у формі таблеток, капсул, пастилок, жувальної гумки,

коржиків, порошоків, сиропів, еліксирів, водних розчинів та суспензій тощо. При приготуванні таблеток використовують носії, до яких належать лактоза, цитрат натрію та солі фосфорної кислоти. Як правило, до складу таблеток вводять різноманітні дезінтегратори, такі як крохмаль, та змащувальні агенти, такі як стеарат магнію та тальк. Для перорального вживання у формі капсул корисними розріджувачами є лактоза та високомолекулярні поліетиленгліколи. При бажанні можна додавати певні підсолоджувачі та/або ароматизатори. Для парентерального вживання звичайно готують стерильні розчини сполук згідно з винаходом, при цьому відповідним чином встановлюють значення рН розчинів за допомогою буферів. Для внутрішньовенного введення загальні концентрації розчинених речовин слід контролювати з урахуванням досягнення ізотонічності препаратів.

Для введення в очі можна використовувати мазі або краплі з застосуванням систем введення, відомих у практиці, наприклад, аплікаторів або очних піпеток. Такі композиції можуть містити мукоміметики, такі як гіалуронова кислота, хондроїтин-сульфат, гідроксипропіл-метилцелюлоза або полівініловий спирт, консерванти, такі як сорбінова кислота, етилендіамін-тетраоцтова кислота або бензилхром-хлорид, а також звичайні кількості розріджувачів та/або носіїв. Для введення в легені розріджувачі та/або носії обирають відповідним чином для забезпечення утворення аерозолів.

Композиції на основі сполук згідно з винаходом у формі супозиторіїв корисні для введення вагінальним, уретральним та ректальним шляхом. Такі супозиторії звичайно виготовляють із використанням суміші речовин, яка при кімнатній температурі є твердою, але розплавляється при температурі тіла. До речовин, які звичайно використовують для приготування таких основ, належать масло какао, гліцеринований желатин, гідрогенізовані рослинні олії, суміші поліетиленгліколів різних молекулярних мас та складні ефіри поліетиленгліколів із жирними кислотами. Більш детально дозовані лікарські засоби у формі супозиторіїв розглянуто в монографії Ремінгтона "Фармація" [Remington's Pharmaceutical Science, 16th Ed., Mack Publ., Easton, PA, 1980, pp. 1530-1533]. Для введення вагінальним, уретральним та ректальним шляхом можна застосовувати також гелі або креми.

Численні можливі варіанти лікарських форм, в тому числі форми з затриманим виділенням, ліпосомні форми та полімерні матриці, ясні для обізнаного фахівця.

Прикладами фармацевтично прийнятних солей кислот для використання в цьому винаході є солі мінеральних кислот, наприклад, хлористоводневої, бромистоводневої, фосфорної, метафосфорної, азотної та сірчаної кислот, та солі органічних кислот, наприклад, винної, оцтової, лимонної, яблучної, молочної, фумарової, бензойної, гліколевої, глюконової, бурштинової кислот, пара-толуолсульфокислоти та арилсульфокислот. Прикладами фармацевтично прийнятних солей основ для використання в цьому винаході є солі нетоксичних металів, наприклад, натрію або калію, солі амонію та солі органічних амінів, наприклад, триетиламіну. Численні солі, придатні для цієї мети, відомі обізнаним фахівцям.

Терапевт або інший фахівець в галузі медицини здатний обрати відповідну дозу та режим лікування з урахуванням маси тіла, віку та фізичного стану пацієнта. Дозування, як правило, слід обирати з розрахунком на забезпечення концентрації сполук згідно з винаходом у плазмі крові в межах від приблизно 0,01мкг/см³ до приблизно 1000мкг/см³, перевага віддається концентраціям від приблизно 0,1мкг/см³ до приблизно 100мкг/см³. При парентеральному введенні альтернативна доза сполуки, якій віддається перевага, лежить у межах від приблизно 0,001мг/кг до приблизно 10мг/кг (альтернативно від приблизно 0,01мг/кг до приблизно 10мг/кг), більша перевага віддається дозам від приблизно 0,01мг/кг до приблизно 1мг/кг (від приблизно 0,1мг/кг до приблизно 1мг/кг). При пероральному введенні альтернативна доза сполуки, якій віддається перевага, лежить у межах від приблизно 0,001мг/кг до приблизно 10мг/кг (від приблизно 0,1мг/кг до приблизно 10мг/кг), більша перевага віддається дозам від приблизно 0,01мг/кг до приблизно 1мг/кг (від приблизно 0,1мг/кг до приблизно 1мг/кг). При вживанні у формі супозиторіїв альтернативна доза сполуки, якій віддається перевага, лежить у межах від приблизно 0,1мг/кг до приблизно 10мг/кг, більша перевага віддається дозам від приблизно 0,1мг/кг до приблизно 1мг/кг.

Для використання при випробуваннях активності інгібування транспорту гліцину еукаріотні клітини, переважно клітини QT-6, виділені з фібробластів куріпки, піддавали трансфектуванню для експресії одного із трьох відомих різновидів GlyT-1 людини, а саме: GlyT-1a, GlyT-1b або GlyT-1c, або GlyT-2 людини. Послідовності в цих транспортерах GlyT-1 описані в роботі Кіма та інших (Kim et al., Molec. Pharm. 45:608-617, 1994), з тим винятком, що послідовність, яка кодує зовнішній N-термінал GlyT-1, була постульована як ідентична відповідній послідовності, визначеній для пацюків. На цей час підтверджено, що ця послідовність, яка кодує N-термінал протеїну, відповідає тій, яку припустили Кім та інші. Послідовність для GlyT-2 людини описана Альбертом та іншими (Albert et al.) у заявці на патент США №08/700,013 від 20 серпня 1996р., яку в повному обсязі включено до цього опису за посиланням. До відповідних векторів експресії належать, поряд з іншими, pRc/CMV (фірма Invitrogen), Zap Express Vector (фірма Stratagene Cloning Systems, LaJolla, CA, дали "Stratagene"), вектори pBk/CNV або pBk-RSV (Stratagene), Bluescript II SK +/- Phagemid Vectors (Stratagene), LacSwitch (Stratagene), pMAM та pMAM neo (фірма Clontech). Придатний для цієї мети вектор експресії здатен сприяти експресії ДНК, включеної до GlyT-1, у відповідній клітині-хазяїні, переважно у клітинах-хазяїнах не-ссавців, які можуть бути еукаріотними, грибовими або прокаріотними. До клітин-хазяїв, яким віддається перевага, належать клітини амфібій, птахів, грибів, комах та рептилій.

Приклад 1: 1-метоксикарбоніл-2-феніл-4-триметилсиліл-1-бутен-4-ін (C)

До розчину ацетату паладію (28мг, 0,125ммоль) у безводному толуолі (5мл) додавали трис(2,6-диметоксифеніл)фосфін (55мг, 0,125ммоль). Через 15хв. додавали розчин метилфенілпропіолату (1,00г, 6,24ммоль) у безводному толуолі (5мл). Ще через 5хв. додавали триметилсилілацетилен (0,88мл, 0,61г, 6,24ммоль). Через 16год. реакційну суміш концентрували. Після хроматографування на колонці (елюент 10%

етилацетату в гексані) одержано єнін С (1,39г, 86%) у вигляді масла жовтого кольору. ¹Н ЯМР: (CDCl₃, 300МГц) 0,21 (s, 9H), 3,62 (s, 3H), 6,34 (s, 1H), 7,33-7,44 (m, 5H).

Приклад 2: 1-гідрокси-3-феніл-5-триметилсиліл-2-бутен-4-ін

Розчин складного ефіру С (1,30г, 5,03ммоль) у безводному толуолі (20мл) охолоджували в бані з сумішшю сухого льоду з ацетоном. Додавали 1,0М розчин гідриду діізобутилалюмінію в толуолі (12,6мл, 12,6ммоль). Через 5хв. охолоджувальну баню видаляли. Ще через 15хв. реакційну суміш знов охолоджували у льодовій бані. Припиняли реакцію при додаванні целіту та 10-водного сульфату натрію. Суспензію розбавляли етилацетатом і фільтрували через целіт. Осад на фільтрі тричі промивали етилацетатом. Фільтрат промивали водою та розсоллом, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували, одержуючи проміжний продукт - спирт (0,821г, 71%) у вигляді масла жовтого кольору. ¹Н ЯМР: (CDCl₃, 300МГц) 0,20 (s, 9H), 1,40 (t, 1H), 4,31 (dd, 2H), 6,37 (t, 1H), 7,33-7,37 (m, 5H).

Приклад 3: 1-бром-3-феніл-5-триметилсиліл-2-бутен-4-ін (D)

Розчин вищезазначеного спирту (0,82г, 3,56ммоль) у безводному хлористому метилені (20мл) охолоджували в бані з сумішшю сухого льоду з ацетонітрилом. Додавали трифенілфосфін (1,40г, 5,34ммоль) і N-бромсукцинімід (0,95г, 5,34ммоль). Через 30хв. реакцію припиняли додаванням насиченого розчину бікарбонату натрію. Реакційну суміш розподіляли між насиченим розчином бікарбонату натрію і хлористим метиленом. Органічну фазу промивали розсоллом, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували, одержуючи неочищений алілбромід D, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Приклад 4: N-(3-феніл-5-(триметилсиліл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин, трет-бутиловий складний ефір (E)

До розчину вищезазначеного броміду в безводному ацетонітрилі (15мл) додавали гідрохлорид трет-бутилсаркозину (0,71г, 3,90ммоль), карбонат калію (4,91г, 35,5ммоль) і йодид калію (2,95г, 17,8ммоль). Через 16год. реакційну суміш фільтрували через целіт. Осад на фільтрі промивали етилацетатом. Фільтрат виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали водою та розсоллом, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Після хроматографування на колонці (елюент 25% етилацетату в гексані) одержано продукт E (0,74г, вихід по двох стадіях 58%) у вигляді масла світло-жовтого кольору. ¹Н ЯМР: (CDCl₃, 300МГц) 0,19 (s, 9H), 1,41 (s, 9H), 2,32 (s, 3H), 3,10 (s, 2H), 3,31 (d, 2H), 6,33 (t, 1H), 7,26-7,38 (m, 5H).

Приклад 5: N-(3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин, трет-бутиловий складний ефір (F)

До розчину вищезазначеної сполуки (0,74г, 2,06ммоль) у метанолі (10мл) додавали карбонат калію (1,42г, 10,3ммоль). Через 20хв. реакційну суміш виливали у воду і двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали розсоллом, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Одержано ацетиленову похідну F (0,58г, 99%) у вигляді злегка забарвленої твердої речовини. ¹Н ЯМР: (CDCl₃, 300МГц) 1,41 (s, 9H), 2,33 (s, 3H), 2,96 (s, 1H), 3,10 (s, 2H), 3,33 (d, 2H), 6,37 (t, 1H), 7,26-7,39 (m, 5H).

Приклад 6-1: N-(5-(4-фторфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин, трет-бутиловий складний ефір (G)

До розчину ацетиленової похідної F (50мг, 0,175ммоль) у триетиламіні (2мл) додавали 4-фторйодбензол (26мкл, 51мг, 0,228ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)-паладій (0) (20мг, 0,0175ммоль) і йодид міді (I) (10мг, 0,0525ммоль). Через 16год. реакційну суміш розбавляли хлористим метиленом і фільтрували. Фільтрат концентрували. Після хроматографування на колонці (елюент 25% етилацетату в гексані) одержано ацетиленову похідну G (51мг, вихід 77%) у вигляді жовтого масла. ¹Н ЯМР: (CDCl₃, 300МГц) 1,42 (s, 9H), 2,35 (s, 3H), 3,13 (s, 2H), 3,36 (d, 2H), 6,37 (t, 1H), 7,00 (dd, 2H), 7,26-7,44 (m, 7H).

Аналогічним способом із проміжного продукту F і відповідних арилйодидів, взятих у кількості 1,3 еквіваленту, у вищевказаних умовах були одержані перелічені нижче сполуки:

6-2: N-(5-(2-фторфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин, трет-бутиловий складний ефір (G)

Одержано аналогічним способом з 2-фторйодбензолу, вихід 45мг (68%) у вигляді жовтого масла. ¹Н ЯМР: (CDCl₃, 300МГц) 1,42 (s, 9H), 2,36 (s, 3H), 3,14 (s, 2H), 3,39 (d, 2H), 6,43 (t, 1H), 7,06 (dd, 2H), 7,24-7,44 (m, 7H).

6-3: N-(5-(2,4-дифторфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин, трет-бутиловий складний ефір (G)

Одержано аналогічним способом з 2,4-дифторйодбензолу, вихід 49мг (70%) у вигляді жовтого масла. ¹Н ЯМР: (CDCl₃, 300МГц) 1,42 (s, 9H), 2,36 (s, 3H), 3,13 (s, 2H), 3,38 (d, 2H), 6,42 (t, 1H), 6,83 (dd, 2H), 7,26-7,44 (m, 6H).

6-4: N-(5-(3-нітрофеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин, трет-бутиловий складний ефір (G)

Одержано аналогічним способом з 3-нітройодбензолу, вихід 73мг (102%) у вигляді жовтого масла. ¹Н ЯМР: (CDCl₃, 300МГц) 1,42 (s, 9H), 2,36 (s, 3H), 3,13 (s, 2H), 3,38 (d, 2H), 6,45 (t, 1H), 7,26-7,40 (m, 5H), 7,48 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,27 (s, 1H).

6-5: N-(5-(4-нітрофеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин, трет-бутиловий складний ефір (G)

Одержано аналогічним способом з 4-нітройодбензолу, вихід 31мг (44%) у вигляді жовтого масла. ¹Н ЯМР: (CDCl₃, 300МГц) 1,42 (s, 9H), 2,36 (s, 3H), 3,14 (s, 2H), 3,38 (d, 2H), 6,47 (t, 1H), 7,34-7,43 (m, 5H), 7,57 (d, 2H), 8,17 (d, 2H).

6-6: N-(3-феніл-5-(2-тіометилфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин, трет-бутиловий складний ефір (G)

Одержано аналогічним способом з 2-тіометилйодбензолу, вихід 19мг (26%) у вигляді жовтого масла. ¹Н ЯМР: (CDCl₃) 1,42 (s, 9H), 2,36 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,14 (s, 2H), 3,39 (d, 2H), 6,45 (t, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,24-7,40 (m, 6H), 7,46 (d, 1H).

6-7: N-(5-(4-хлорфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин, трет-бутиловий складний ефір (G)

Одержано аналогічним способом з 4-хлорйодбензолу, вихід 52мг (75%) у вигляді жовтого масла. ¹Н ЯМР: (CDCl₃, 300МГц) 1,42 (s, 9H), 2,35 (s, 3H), 3,13 (s, 2H), 3,36 (d, 2H), 6,38 (t, 1H), 7,26-7,39 (m, 9H).

масла.

6-32: N-(5-(4-піролілфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин, трет-бутиловий складний ефір (G)

Одержано аналогічним способом з 4-піролілідобензолу, вихід 41,0мг (92%) у вигляді світло-жовтого масла.

6-33: N-(5-(4-трифторметоксифеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин, трет-бутиловий складний ефір (G)

Одержано аналогічним способом з 4-трифторметокси-йодбензолу, вихід продукту 28,5мг (61%). ¹H-ЯМР: (CDCl₃, 300МГц) 1,42 (s, 9H), 2,35 (s, 3H), 3,13 (s, 2H), 3,36 (d, 2H), 6,39 (t, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,26-7,39 (d, 2H), 7,46 (d, 2H).

6-34: N-(5-(3,4-диметоксифеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин, трет-бутиловий складний ефір (G)

Одержано аналогічним способом з 3,4-диметоксийодбензолу, вихід 35,0мг (80%) у вигляді безбарвного масла.

Аналогічним способом із проміжного продукту F і відповідних арилйодидів, взятих у кількості 1,3 еквіваленту, у вищевказаних умовах були одержані перелічені нижче сполуки:

6-35: N-(5-(2-хінолін)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин, трет-бутиловий складний ефір (G)

Одержано аналогічним способом з 2-йодхіноліну.

6-36: N-(5-(інданіл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин, трет-бутиловий складний ефір (G)

Одержано аналогічним способом з йодіндану.

Приклад 7-1: N-(5-(4-фторфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин (H)

Розчин трет-бутилового складного ефіру 6-1 (51мг, 0,135ммоль) у 96%-ній мурашиній кислоті нагрівали при 40°C протягом 16год. Реакційну суміш охолоджували і концентрували. Залишок розчиняли в хлористому метилени і пропускали через екстракційну трубку з 2г твердої фази, виконуючи елюювання послідовно спочатку хлористим метилом, потім етилацетатом і, наприкінці, метанолом. Метанольну фракцію концентрували і одержували амінокислоту 7-1 (39мг, 90%) у вигляді безбарвної піни. ¹H ЯМР: (CDCl₃, 300МГц) 2,72 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 3,92 (d, 2H), 6,38 (t, 1H), 6,98 (dd, 2H), 7,26-7,42 (m, 7H). Мас-спектр високого розрізнення (MCBP): розраховано 324,1400, одержано 324,1386.

Аналогічним способом із відповідних проміжних продуктів у вищевказаних умовах були одержані перелічені нижче сполуки:

7-2: N-(5-(2-фторфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин (H)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 6-2, вихід 31мг (81%) у вигляді безбарвної піни. ¹H ЯМР: (CDCl₃, 300МГц) 2,68 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 7,05 (dd, 2H), 7,23-7,42 (m, 7H). MCBP розраховано 324,1400, одержано 324,1408.

7-3: N-(5-(2,4-дифторфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин (H)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 6-3, вихід 34мг (82%) у вигляді безбарвної піни. ¹H ЯМР: (CDCl₃, 300МГц) 2,70 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,78 (dd, 2H), 7,26-7,38 (m, 6H). MCBP розраховано 342,1306, одержано 342,1333.

7-4: N-(5-(3-нітрофеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин (H)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 6-4, вихід 42мг (68%) у вигляді безбарвної піни. ¹H ЯМР: (CDCl₃, 300МГц) 2,72 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,94 (d, 2H), 6,50 (t, 1H), 7,26-7,48 (m, 6H), 7,70 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,22 (s, 1H). MCBP розраховано 351,1345, одержано 351,1353.

7-5: N-(5-(4-нітрофеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин (H)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 6-5, вихід 21мг (80%) у вигляді безбарвної піни. ¹H ЯМР: (CDCl₃, 300МГц) 2,66 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 3,85 (d, 2H), 6,51 (s, 1H), 7,26-7,53 (m, 5H), 7,54 (d, 2H), 8,14 (d, 2H).

7-6: N-(3-феніл-5-(2-тіометилфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин (H)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 6-6, вихід 14мг (87%) у вигляді безбарвної піни. ¹H ЯМР: (CDCl₃, 300МГц) 2,42 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 7,12-7,68 (m, 9H).

7-7: N-(5-(4-хлорфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин (H)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 6-7, вихід 40мг (90%) у вигляді безбарвної піни. ¹H ЯМР: (CDCl₃, 300МГц) 2,68 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 6,39 (s, 1H), 7,24-7,37 (m, 9H). MCBP розраховано 340,1104, одержано 340,1097.

7-8: N-(5-(4-ізопропілфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин (H)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 6-8, вихід 32мг (99%) у вигляді безбарвної піни. ¹H ЯМР: (CDCl₃, 300МГц) 1,21 (d, 6H), 2,65 (s, 3H), 2,86 (гептет, 1H), 3,43 (s, 2H), 3,86 (d, 2H), 6,36 (t, 1H), 7,14 (d, 2H), 7,26-7,36 (m, 7H), MCBP розраховано 348,1964, одержано 348,1998.

7-9: N-(5-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин (H)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 6-9, вихід 26мг (76%) у вигляді безбарвної піни. ¹H ЯМР: (CDCl₃, 300МГц) 2,67 (s, 3H), 3,46 (s, 2H), 3,87 (d, 2H), 6,52 (t, 1H), 7,26-7,40 (m, 5H), 7,77 (s, 1H), 7,83 (s, 2H). MCBP розраховано 442,1242, одержано 442,1173.

7-10: N-(3,5-дифеніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин (H)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 6-10, вихід 18мг (46%) у вигляді безбарвної піни. ¹H ЯМР: (CDCl₃, 300МГц) 2,69 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 3,89 (d, 2H), 6,40 (t, 1H), 7,26-7,44 (m, 10H). MCBP розраховано 306,1494, одержано 306,1432.

7-11: N-(5-(4-біфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин (H)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 6-17, вихід 220,0мг (97%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

7-12: N-(5-(4-трифторметилфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин (H)
Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 6-18, вихід 200,0мг (96%) у вигляді плівки жовтого кольору.

7-13: N-(5-(4-бензилфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин (H)
Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 6-19, вихід 190,0мг (87%) у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.

7-14: N-(5-(4-етилфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин (H)
Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 6-20, вихід 176,1мг (87%) у вигляді твердої речовини сіро-зеленого кольору.

7-15: N-(5-(4-n-пропілфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин (H)
Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 6-21, вихід 190,9мг (93%) у вигляді твердої речовини оранжево-білого кольору.

7-16: N-(5-(4-n-бутилфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин (H)
Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 6-22, вихід 206,0мг (91%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

7-17: N-(5-(4-n-пентилфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин (H)
Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 6-23, вихід 204,4мг (98%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

7-18: N-(5-(4-феноксифеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин (H)
Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 6-24, вихід 33,0мг (100%) у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.

7-19: N-(5-(1-нафтил)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин (H)
Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 6-25, вихід 25,4мг (82%) у вигляді жовтого масла.

7-20: N-(5-(4-метилфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин (H)
Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 6-26, вихід 12,6мг (55%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

7-21: N-(5-(3-ізопропілфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин (H)
Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 6-27, вихід 12,6мг (83%) у вигляді зелено-коричневого масла.

7-22: N-(5-(2-нафтил)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин (H)
Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 6-28, вихід 25,1мг (97%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

7-23: N-(5-(3,4-диметилфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин (H)
Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 6-29, вихід 33,2мг (97%) у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.

7-24: N-(5-(2-ізопропілфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин (H)
Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 6-30, вихід 15,2мг (66%) у вигляді пластівчастої твердої речовини жовтого кольору.

7-25: N-(5-(3,4-метилендіоксифеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин (H)
Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 6-31, вихід 9,5мг (31%) у вигляді злегка забарвленої твердої речовини.

7-26: N-(5-(4-піролілфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин (H)
Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 6-32, вихід 24,1мг (68%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

7-27: N-(5-(4-трифторметоксифеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин (H)
Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 6-33, вихід 23,0мг (92%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

7-28: N-(5-(3,4-диметоксифеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин (H)
Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 6-34, вихід 25,7мг (86%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

Аналогічним способом із відповідних проміжних продуктів у вищевказаних умовах були одержані перелічені нижче сполуки:

7-29: N-(5-(2-хінолін)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин
Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 6-35.

7-30: N-(5-(інданіл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин
Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 6-36.

Приклад 8-1: N-(3-феніл-5-(4-тіометилфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин (H)
Розчин трет-бутилового складного ефіру 6-11 G(vi) (30,0мг, 0,0736ммоль) у 96%-ній мурашиній кислоті нагрівали при 50°C протягом 3год. Реакційну суміш охолоджували і концентрували. Залишок розчиняли в хлористому метилені і пропускали через екстракційну трубку з 2г твердої фази, виконуючи елюювання послідовно спочатку хлористим метиленом, потім етилацетатом і, наприкінці, метанолом. Метанольну фракцію концентрували і одержували амінокислоту 8-1 (14,9мг, 58%) у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.

Аналогічним способом із відповідних проміжних продуктів у вищевказаних умовах були одержані перелічені нижче сполуки:

8-2: N-(5-(4-метилфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин (H)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 6-12, вихід 30,0мг (91%) у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.

8-3: N-(3-феніл-5-(3-тіофен)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин (H)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 6-13, вихід 22,0мг (87%) у вигляді твердої піни коричневого кольору.

8-4: N-(3-феніл-5-(4-трет-бутилфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин (H)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 6-14, вихід 22,9мг (66%) у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.

Приклад 9: N-(5-(4-бромфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин, трет-бутиловий складний ефір (S)

До розчину ацетиленової похідної F (3,25г, 11,4ммоль) у триетиламіні (75мл) додавали 4-бромйодбензол (4,19г, 14,8ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)-паладій (1,32г, 1,14ммоль) і йодид міді (I) (0,65г, 3,42ммоль). Суміш перемішували протягом ночі і концентрували. Після хроматографування на колонці (елюент 10% етилацетату в гексані) одержано бромід S (3,84г, 76%) у вигляді жовтого масла.

Приклад 10-1: N-(5-(4-(3-фурил)феніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин, трет-бутиловий складний ефір (G')

До розчину броміду S (3,84г, 8,72ммоль) в диметилівому ефірі етиленгліколю (25мл) додавали 3-фуранборну кислоту (1,47г, 13,1ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)-паладій (1,01г, 0,872ммоль) і 2М розчин карбонату натрію (25мл). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 1 год, охолоджували і розподіляли між етилацетатом і водою. Органічну фазу промивали розсолем, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Після хроматографування на колонці (елюент 10-12,5% етилацетату в гексані) одержано складний ефір G' (2,62г, 78%) у вигляді жовтого масла.

Аналогічним способом із відповідного проміжного продукту у вищевказаних умовах були одержані перелічені нижче сполуки:

10-2: N-(5-(4-(3-тіофен)феніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин, трет-бутиловий складний ефір (G')

Одержано аналогічним способом з 3-тіофенборної кислоти, вихід 21,0мг (46%) у вигляді безбарвної плівки.

Аналогічним способом із відповідних похідних борної кислоти у вищевказаних умовах були одержані перелічені нижче сполуки:

10-3: N-(5-(4-(4-метил-3-тіофен)феніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин, трет-бутиловий складний ефір

Одержано аналогічним способом з S і 4-метил-3-тіофенборної кислоти.

10-4: N-(5-(4-(4-метил-3-фурил)феніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин, трет-бутиловий складний ефір

Одержано аналогічним способом з S і 4-метил-3-фуранборної кислоти.

10-5: N-(5-(4-(циклогексил)феніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин, трет-бутиловий складний ефір

Одержано аналогічним способом з S і циклогексилборної кислоти.

10-6: N-(5-(4-(циклопентил)феніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин, трет-бутиловий складний ефір

Одержано аналогічним способом з S і циклопентилборної кислоти.

Приклад 11-1: N-(5-(4-(3-фурил)феніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин (H')

Складний ефір G' (2,62г, 6,13ммоль) розчиняли в 96%-ній мурашиній кислоті (26мл). Нагрівали розчин при 40°C протягом ночі, а потім концентрували. Після хроматографування на колонці (елюент 0-8% метанолу в хлористому метилені) одержано твердий продукт біло-жовтого кольору. Після розтирання з метанолом одержано чистий H' (0,78г, 34%) у вигляді білої твердої речовини. Сполуку 11-1 перетворювали у відповідну натрієву сіль шляхом суспендування 11-1 у метанолі і додавання 1 еквівалента 6М розчину гідроксиду натрію. Потім розчин концентрували і розтирали залишок з ізопропанолом, одержуючи тверду білу речовину.

Аналогічним способом із відповідного проміжного продукту у вищевказаних умовах були одержані перелічені нижче сполуки:

11-2: N-(5-(4-(3-тіофен)феніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин (H')

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 10-2, вихід 11,7мг (59%) у вигляді злегка забарвленої твердої речовини.

11-3: N-(5-(4-(4-метил-3-тіофен)феніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 10-3.

11-4: N-(5-(4-(4-метил-3-фурил)феніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 10-4.

11-5: N-(5-(4-(циклогексил)феніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 10-5.

11-6: N-(5-(4-(циклопентил)феніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 10-6.

Приклад 12-1: Етил-4-(трифторметил)фенілпропілат (A)

До розчину 4-йодбензотрифториду (256мг, 0,941ммоль) у триетиламіні (2,5мл) додавали етилпропілат (0,124мл, 120мг, 1,22ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (109мг, 0,0941ммоль) і йодид міді (I) (54мг, 0,282ммоль). Через 24год. реакційну суміш концентрували. Після хроматографування на колонці (елюент 10% етилацетату в гексані) одержано сполуку 12-1 (149мг, 65%) у вигляді безбарвного масла.

Аналогічним способом із відповідних арильодидів і 1,3 еквівалента етилпропілату у вищевказаних умовах були одержані перелічені нижче сполуки:

12-2: Етил-4-фторфенілпропілат (A)

Одержано аналогічним способом з 4-фторйодбензолу, вихід 33мг (4%) у вигляді безбарвної твердої речовини.

12-3: Етил-2-фторфенілпропіонат (А)

Одержано аналогічним способом з 2-фторйодбензолу, вихід 3,46г (93%) у вигляді безбарвного масла.

12-4: Етил-4-хлорфенілпропіонат (А)

Одержано аналогічним способом з 4-хлорйодбензолу, вихід 4,60г (100%) у вигляді безбарвної твердої речовини.

12-5: Етил-2-хлорфенілпропіонат (А)

Одержано аналогічним способом з 2-хлорйодбензолу, вихід 7,64г (100%) у вигляді жовтої рідини.

12-6: Етил-3-тієнілпропіонат (А)

Одержано аналогічним способом з 3-тієнілйодбензолу, вихід 90мг (53%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

12-7: Етил-4-метоксифенілпропіонат (А)

Одержано аналогічним способом з 4-метоксийодбензолу, вихід 117мг (13%) у вигляді безбарвного масла.

Приклад 13-1: 1-етоксикарбоніл-2-(4-(трифторметил)феніл)-4-триметил-силіл-1-бутен-4-ін (С)

До розчину ацетату паладію (2,6мг, 0,0115ммоль) у толуолі (2мл) додавали трис(2,6-диметоксифеніл)фосфін (5,1мг, 0,0115ммоль). Через 15хв. додавали розчин сполуки 12-1 (117мг, 0,573ммоль) у толуолі (3мл). Через 5хв. додавали (триметилсиліл)ацетилен (0,081мл, 56мг, 0,573ммоль). Через 21 год реакційну суміш концентрували. Після хроматографування на колонці (елюент 10% етилацетату в гексані) одержано сполуку 13-1 (144мг, 83%) у вигляді жовтого масла.

Аналогічним способом із відповідних проміжних продуктів - пропіонатів у вищевказаних умовах були одержані перелічені нижче сполуки:

13-2: 1-етоксикарбоніл-2-(4-фторфеніл)-4-триметилсиліл-1-бутен-4-ін (С)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 12-2, вихід 29мг (58%) у вигляді жовтого масла.

13-3: 1-етоксикарбоніл-2-(2-фторфеніл)-4-триметилсиліл-1-бутен-4-ін (С)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 12-3, вихід 4,19г (80%) у вигляді жовтого масла.

13-4: 1-етоксикарбоніл-2-(4-хлорфеніл)-4-триметилсиліл-1-бутен-4-ін (С)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 12-4, вихід 4,04г (60%) у вигляді коричневого масла.

13-5: 1-етоксикарбоніл-2-(2-хлорфеніл)-4-триметилсиліл-1-бутен-4-ін (С)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 12-5, вихід 10,4г (93%) у вигляді коричневого масла.

13-6: 1-етоксикарбоніл-2-(3-фторфеніл)-4-триметилсиліл-1-бутен-4-ін (С)

Одержано аналогічним способом з комерційно доступного проміжного продукту етил-3-фторфенілпропіонату, вихід 0,73г (85%) у вигляді жовтого масла.

13-7: 1-етоксикарбоніл-2-(3-тієніл)-4-триметилсиліл-1-бутен-4-ін (С)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 12-6, вихід 123мг (90%) у вигляді жовтого масла.

13-8: 1-етоксикарбоніл-2-(4-метоксифеніл)-4-триметилсиліл-1-бутен-4-ін (С)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 12-7, вихід 144мг (83%) у вигляді жовтого масла.

Приклад 14-1: 1-гідрокси-3-(4-трифторметил)феніл-5-триметилсиліл-2-пентен-4-ін

Розчин сполуки 13-1 (144мг, 0,476ммоль) у безводному толуолі (2мл) охолоджували в бані з сумішшю сухого льоду з ацетоном. Додавали крапля за краплею 1,0М розчин гідриду діізобутилалюмінію в толуолі (1,2мл, 1,19ммоль). Через 5хв. охолоджувальну баню видаляли. Ще через 15хв. реакційну суміш знов охолоджували у льодовій бані і додавали целіт та $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ для припинення реакції. Фільтрували реакційну суміш через целіт. Фільтрат концентрували. Після хроматографування на колонці (елюент 20% етилацетату в гексані) одержано сполуку 14-1 (114мг, 92%) у вигляді жовтого масла.

Аналогічним способом із відповідних проміжних продуктів - складних ефірів у вищевказаних умовах були одержані перелічені нижче сполуки:

14-2: 1-гідрокси-3-(4-фторфеніл)-5-триметилсиліл-2-пентен-4-ін

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 13-2, вихід 19мг (80%) у вигляді безбарвного масла.

14-3: 1-гідрокси-3-(2-фторфеніл)-5-триметилсиліл-2-пентен-4-ін

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 13-3, вихід 2,65г (74%) у вигляді жовтого масла.

14-4: 1-гідрокси-3-(4-хлорфеніл)-5-триметилсиліл-2-пентен-4-ін

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 13-4, вихід 2,16г (62%) у вигляді жовтого масла.

14-5: 1-гідрокси-3-(2-хлорфеніл)-5-триметилсиліл-2-пентен-4-ін

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 13-5, вихід 4,86г (54%) у вигляді жовтого масла.

14-6: 1-гідрокси-3-(3-фторфеніл)-5-триметилсиліл-2-пентен-4-ін

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 13-6, вихід 0,47г (74%) у вигляді світло-жовтого масла.

14-7: 1-гідрокси-3-(3-тієніл)-5-триметилсиліл-2-пентен-4-ін

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 13-7, вихід 56мг (77%) у вигляді жовтого масла.

14-8: 1-гідрокси-3-(4-метоксифеніл)-5-триметилсиліл-2-пентен-4-ін

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 13-8, вихід 114мг (92%) у вигляді жовтого масла.

Приклад 15-1: N-(3-(4-(трифторметил)феніл)-5-(триметилсиліл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин, трет-бутиловий складний ефір (Е)

Розчин сполуки 14-1 (115мг, 0,385ммоль) у безводному хлористому метилені (4мл) охолоджували в бані з сумішшю сухого льоду з ацетонітрилом. Додавали трифенілфосфін (152мг, 0,578ммоль) і N-бромсукцинімід (103мг, 0,578ммоль). Через 40хв. додавали насичений розчин бікарбонату натрію. Реакційну суміш розподіляли між насиченим розчином бікарбонату натрію і хлористим метиленом. Органічну фазу промивали розсоллом,

сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Одержаний неочищений проміжний продукт D (1-бром-3-(4-(трифторметил)феніл)-5-(триметилсиліл)-2-пентен-4-ін) використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

До розчину неочищеного броміду D (139мг, 0,385ммоль) в безводному ацетонітрилі (4мл) додавали гідрохлорид трет-бутилсаркозину (77мг, 0,424ммоль), карбонат калію (532мг, 3,85ммоль) і йодид калію (320мг, 1,92ммоль). Через 24год. реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали водою та розсоллом, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Після хроматографування на колонці (елюент 15% етилацетату в гексані) одержано сполуку 16-1 (62мг, вихід по двох стадіях 38%) у вигляді безбарвного масла.

Аналогічним способом із відповідних проміжних продуктів — складних ефірів у вищевказаних умовах були одержані перелічені нижче сполуки:

15-2: N-(3-(4-фторфеніл)-5-(триметилсиліл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин, трет-бутиловий складний ефір (E)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 14-2, вихід 18мг (63% по двох стадіях) у вигляді безбарвного масла.

15-3: N-(3-(2-фторфеніл)-5-(триметилсиліл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин, трет-бутиловий складний ефір (E)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 14-3, вихід 3,24г (81% по двох стадіях) у вигляді жовтого масла.

15-4: N-(3-(4-хлорфеніл)-5-(триметилсиліл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин, трет-бутиловий складний ефір (E)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 14-4, вихід 1,55г (49%) у вигляді жовтого масла.

15-5: N-(3-(2-хлорфеніл)-5-(триметилсиліл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин, трет-бутиловий складний ефір (E)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 14-5, вихід 5,39г (75%) у вигляді світло-жовтого масла.

15-6: N-(3-(3-фторфеніл)-5-(триметилсиліл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин, трет-бутиловий складний ефір (E)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 14-6, вихід 0,63г (89%) у вигляді жовтого масла.

15-7: N-(3-(3-тієніл)-5-(триметилсиліл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин, трет-бутиловий складний ефір (E)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 14-7, вихід 61мг (71%) у вигляді жовтого масла.

15-8: N-(3-(4-метоксифеніл)-5-(триметилсиліл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин, трет-бутиловий складний ефір (E)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 14-8, вихід 14мг (10%) у вигляді жовтого масла.

Приклад 16-1: N-(3-(4-(трифторметил)феніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин, трет-бутиловий складний ефір (F)

До розчину сполуки 15-1 (62мг, 0,146ммоль) в метанолі (2мл) додавали карбонат калію (101мг, 0,730ммоль). Через 15хв. реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали розсоллом, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Одержано сполуку 16-1 (36мг, 71%) у вигляді жовтого масла.

Аналогічним способом із відповідних проміжних продуктів - триметилсилільних похідних у вищевказаних умовах були одержані перелічені нижче сполуки:

16-2: N-(3-(4-фторфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин, трет-бутиловий складний ефір (F)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 15-2, вихід 13мг (93%) у вигляді жовтого масла.

16-3: N-(3-(2-фторфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин, трет-бутиловий складний ефір (F)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 15-3, вихід 2,22г (85%) у вигляді безбарвного масла.

16-4: N-(3-(4-хлорфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин, трет-бутиловий складний ефір (F)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 15-4, вихід 0,80г (76%) у вигляді жовтого масла.

16-5: N-(3-(2-хлорфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин, трет-бутиловий складний ефір (F)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 15-5, вихід 3,72г (85%) у вигляді жовтого масла.

16-6: N-(3-(3-фторфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин, трет-бутиловий складний ефір (F)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 15-6, вихід 0,42г (83%) у вигляді твердої речовини світло-жовтого кольору.

16-7: N-(3-(3-тієніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин, трет-бутиловий складний ефір (F)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 15-7, вихід 46мг (96%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

16-8: N-(3-(4-метоксифеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин, трет-бутиловий складний ефір (F)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 15-8, вихід 15мг (136%) у вигляді жовтого масла.

Приклад 17-1: N-(5-(4-ізопропілфеніл)-3-(4-(трифторметил)феніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин, трет-бутиловий складний ефір (G)

До розчину сполуки 16-1 (35мг, 0,099ммоль) у триетиламіні (2мл) додавали 4-йодізопропілбензол (32мг, 0,129ммоль), тетракіс-(трифенілфосфін)-паладій (11мг, 0,0099ммоль) і йодид міді (I) (5,5мг, 0,029ммоль). Через 18год. реакційну суміш концентрували. Після хроматографування на колонці (елюент 10% етилацетату в гексані) одержано сполуку 17-1 (40мг, 86%) у вигляді безбарвного масла.

Аналогічним способом із використанням 1,3 еквівалента відповідного арилйодиду та відповідного проміжного продукту - алкіну у вищевказаних умовах були одержані перелічені нижче сполуки:

17-2: N-(5-(4-ізопропілфеніл)-3-(4-фторфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин, трет-бутиловий складний ефір (G)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 16-2 і 4-ізопропілйодбензолу, вихід 14мг (76%) у вигляді безбарвного масла.

17-3: N-(5-(4-ізопропілфеніл)-3-(2-фторфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин, трет-бутиловий складний ефір (G)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 16-3 і 4-ізопропілйодбензолу, вихід 440мг (79%) у вигляді жовтого масла.

17-4: N-(5-(4-трет-бутилфеніл)-3-(2-фторфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин, трет-бутиловий складний ефір (G)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 16-3 і 4-трет-бутилідбензолу, вихід 500мг (87%) у вигляді жовтого масла.

17-5: N-(5-(4-ізопропілфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин, трет-бутиловий складний ефір (G)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 16-4 і 4-ізопропілідбензолу, вихід 0,50г (88%) у вигляді світло-жовтого масла.

17-6: N-(5-(4-трет-бутилфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин, трет-бутиловий складний ефір (G)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 16-4 і 4-трет-бутилідбензолу, вихід 514мг (83%) у вигляді світло-жовтого масла.

17-7: N-(5-(4-ізопропілфеніл)-3-(2-хлорфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин, трет-бутиловий складний ефір (G)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 16-5 і 4-ізопропілідбензолу, вихід 0,53г (97%) у вигляді жовтого масла.

17-8: N-(5-(4-трет-бутилфеніл)-3-(2-хлорфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин, трет-бутиловий складний ефір (G)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 16-5 і 4-трет-бутилідбензолу, вихід 0,52г (92%) у вигляді жовтого масла.

17-9: N-(5-(4-ізопропілфеніл)-3-(3-фторфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин, трет-бутиловий складний ефір (G)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 16-6 і 4-ізопропілідбензолу, вихід 0,16г (103%) у вигляді жовтого масла.

17-10: N-(5-(4-ізопропілфеніл)-3-(3-тієніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин, трет-бутиловий складний ефір (G)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 16-7 і 4-ізопропілідбензолу, вихід 54мг (86%) у вигляді жовтого масла.

17-11: N-(5-(4-ізопропілфеніл)-3-(4-метоксифеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин, трет-бутиловий складний ефір (G)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 16-8 і 4-ізопропілідбензолу, вихід 21мг (129%) у вигляді жовтого масла.

17-12: N-(5-(3,4-метилендіоксифеніл)-3-(3-фторфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин, трет-бутиловий складний ефір (G)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 16-6 і 3,4-метилендіоксийодбензолу, вихід 74,1мг (106%) у вигляді коричневого масла.

17-13: N-(5-(4-етилфеніл)-3-(2-хлорфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин, трет-бутиловий складний ефір (G)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 16-5 і 4-етилідбензолу, вихід 44,0мг (110%) у вигляді світло-жовтого масла.

17-14: N-(5-(4-пропілфеніл)-3-(2-хлорфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин, трет-бутиловий складний ефір (G)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 16-5 і 4-пропілідбензолу, вихід 39,5мг (96%) у вигляді світло-жовтого масла.

Приклад 18-1: N-(5-(4-ізопропілфеніл)-3-(4-(трифторметил)феніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин (H)

Розчин сполуки 17-1 (40мг, 0,0849ммоль) у мурашиній кислоті (2мл) нагрівали при 40°C протягом 18год. Реакційну суміш концентрували. Після хроматографування на колонці (0-100% метанолу в хлористому метилені) одержано сполуку 18-1 (36мг, 99%) у вигляді жовтого масла.

Аналогічним способом із відповідних проміжних продуктів - трет-бутилових складних ефірів у вищевказаних умовах були одержані перелічені нижче сполуки:

18-2: N-(5-(4-ізопропілфеніл)-3-(4-фторфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин (H)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 17-2, вихід 13мг (107%) у вигляді безбарвного масла.

18-3: N-(5-(4-ізопропілфеніл)-3-(2-фторфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин (H)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 17-3, вихід 379мг (99%) у вигляді світло-жовтого масла.

18-4: N-(5-(4-трет-бутилфеніл)-3-(2-фторфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин (H)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 17-4, вихід 434мг (100%) у вигляді жовтого масла.

18-5: N-(5-(4-ізопропілфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин (H)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 17-5, вихід 436мг (96%) у вигляді твердої речовини бежевого кольору.

18-6: N-(5-(4-трет-бутилфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин (H)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 17-6, вихід 408мг (88%) у вигляді твердої речовини бежевого кольору.

18-7: N-(5-(4-ізопропілфеніл)-3-(2-хлорфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин (H)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 17-7, вихід 438мг (95%) у вигляді злегка забарвленої піни.

18-8: N-(5-(4-трет-бутилфеніл)-3-(2-хлорфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин (H)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 17-8, вихід 448мг (97%) у вигляді безбарвної піни.

18-9: N-(5-(4-ізопропілфеніл)-3-(3-фторфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин (H)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 17-9, вихід 0,12г (93%) у вигляді безбарвного масла.

18-10: N-(5-(4-ізопропілфеніл)-3-(3-тієніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин (H)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 17-10, вихід 34мг (72%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

18-11: N-(5-(4-ізопропілфеніл)-3-(4-метоксифеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин (H)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 17-11, вихід 14мг (76%) у вигляді безбарвного масла.

18-12: N-(5-(3,4-метилендіоксифеніл)-3-(3-фторфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин (H)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 17-12, вихід 64,1мг (88%) у вигляді оранжево-коричневого масла.

18-13: N-(5-(4-етилфеніл)-3-(2-хлорфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин (H)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 17-13, вихід 30,1мг (79%) у вигляді безбарвного масла.

18-14: N-(5-(4-пропілфеніл)-3-(2-хлорфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)-саркозин (H)

Одержано аналогічним способом із проміжного продукту 17-14, вихід 13,9мг (40%) у вигляді світло-жовтого масла.

Приклад 19: Випробування транспорту через GlyT-1

Цей приклад ілюструє спосіб вимірювання поглинання гліцину культурою трансфікованих клітин.

Клітини, стабільно трансфіковані GlyT-1 с (дивись Кім та інші - Kim et al., Molecular Pharmacology, 45, 1994, 608-617) двічі промивали сольовим розчином із добавкою 4-(2-гідроксіетил)-1-піперазин-етансульфокислоти (HEPES) як буфера (HBS). Потім інкубували клітини при 37°C протягом 10хв., після чого додавали 50нМ [³H]-гліцину (17,5Кі/ммоль) і реагент згідно з одним із трьох варіантів: (а) без потенціального конкурента, (б) 10мМ нерадіоактивного гліцину або (с) певну концентрацію гаданого лікарського засобу. З метою одержання даних для обчислення концентрації, яка дає 50%-ний ефект (тобто IC₅₀, або концентрації лікарського засобу, яка інгібує поглинання гліцину на 50%), застосовували певний діапазон концентрацій гаданих лікарських засобів. Потім клітини інкубували ще протягом 10хв. при 37°C, після чого культуру відділяли відсмоктуванням і тричі промивали HBS, охолодженням льодом. Відділяли клітини, додавали до них сцинтилятор, струшували протягом 30хв. і вимірювали радіоактивність клітин, застосовуючи сцинтиляційний лічильник. Зіставляли дані для однакових клітин, які перебували та не перебували в контакт з гаданим лікарським засобом, залежно від умов проведення випробувань.

Виявлено, що сполуки згідно з цим винаходом діють як інгібітори GlyT-1.

Приклад 20: Випробування зв'язування з рецепторами NMDA

Цей приклад ілюструє випробування зв'язування з метою вимірювання взаємодії сполук згідно з винаходом із гліциновим паратопом рецептора NMDA.

Пряме зв'язування [³H]-гліцину із гліциновим паратопом рецептора NMDA виконували за методом Грімвуда та інших (Grimwood et al., Molecular Pharmacology, 41, 923-930 (1992)) та Йонедата та інших (Yoneda et al., J. Neurochem., 62, 102-112 (1994)).

Випробування зв'язування виконували в пробірках Еппендорфа, які містили 150мкг мембранного протеїну і 50нМ [³H]-гліцину в об'ємі 0,5мл. Неспецифічне зв'язування визначали з застосуванням 1мМ гліцину. Лікарські сполуки розчиняли в буферному розчині (50мМ Трис-ацетату, pH7,4) або в диметилсульфоксиді (кінцева концентрація 0,1%). Мембрани інкубували на льоду протягом 30хв. і відділяли зв'язаний радіоактивно мічений ліганд від вільного радіоактивно міченого ліганду шляхом фільтрування через скловолоконний фільтр Whatman GF/B або центрифугування (18000хг, 20хв.). Фільтри або центрифугований осад швидко тричі промивали охолодженням льодом 5мМ трис-ацетатним буфером. Фільтри висушували, вміщували в сцинтиляційні пробірки і підраховували сцинтиляції. Осади розчиняли в деоксихолаті з гідроксидом натрію (0,1N) протягом ночі, нейтралізували і вимірювали радіоактивність шляхом підрахунку сцинтиляцій.

Другий тест на зв'язування для гліцинового паратопу NMDA виконували з використанням [³H]-дихлоркінуренової кислоти (DCKA) і мембран, підготованих, як описано вище. Дивись Йонедата та інші (Yoneda et al., J. Neurochem., 60, 634-645 (1993)). Випробування зв'язування виконували, як описано вище для [³H]-гліцину, з тим винятком, що для мічення гліцинового паратопу використовували [³H]-DCKA. Кінцева концентрація [³H]-DCKA становила 10нМ, а випробування виконували протягом 10хв. на льоду.

Третій тест на зв'язування гліцинового паратопу NMDA виконували з використанням непрямого оцінювання спорідненості лігандів із паратопом шляхом вимірювання зв'язування [³H]-МК-801 (дізоцилпіну). Дивись Палмер і Берне (Palmer and Bums, J. Neurochem., 62, 187-196 (1994)). Мембрани готували для тесту, як описано вище. Методика забезпечувала роздільне детектування антагоністів і агоністів.

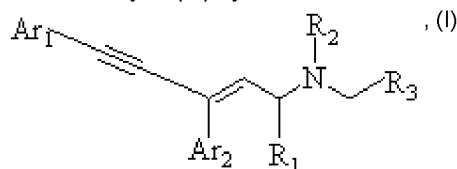
Для ідентифікування антагоністів третій тест на зв'язування виконували таким способом: 100мкг мембран додавали у лунки 96-луночної чашки Петрі разом із глутаматом (10мкМ) і гліцином (200нМ) і різними концентраціями випробовуваних лігандів. Випробування починали з додавання 5нМ [³H]-МК-801 (23,9Кі/ммоль), який зв'язується з іонними каналами, пов'язаними з рецепторами NMDA. Кінцевий об'єм проби становив 200мкл. Випробування виконували протягом 1год. при кімнатній температурі. Зв'язану радіоактивну сполуку відділяли від вільного залишку шляхом фільтрування з використанням пристрою TOMTEC. Активність антагоністів визначали з даних по зниженню радіоактивності, зв'язаної з рецептором NMDA, при підвищенні концентрації випробовуваного ліганду.

Для ідентифікування агоністів третій тест на зв'язування виконували, як описано вище, з тим винятком, що концентрація гліцину була 200нМ. Активність антагоністів визначали з даних по збільшенню радіоактивності,

зв'язаної з рецептором NMDA, при підвищенні концентрації випробовуваного ліганду.

Формула винаходу

1. Сполука формули I:



де:

Ar₁ та Ar₂ вибрані незалежно одна від одної арильні групи, факультативно заміщені замісниками кількістю до п'яти, вибраними незалежно один від одного із групи, до якої входять алкіл, алкоксигрупа, циклоалкіл, циклоалкілоксигрупа, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкілоксигрупа, алканол, тіоалкіл, аралкіл, аралкілоксигрупа, арилоксіалкіл, арилоксіалкоксигрупа, алкіл, заміщений циклоалкілом, алкіл, заміщений циклоалкілоксигрупою, алкоксигрупа, заміщена циклоалкілом, алкоксигрупа, заміщена циклоалкілоксигрупою, алкіл, заміщений гетероциклоалкілом, алкіл, заміщений гетероциклоалкілоксигрупою, алкоксигрупа, заміщена гетероциклоалкілом, алкоксигрупа, заміщена гетероциклоалкілоксигрупою, тіоарил, аралкілтіогрупа, тіоарилалкіл, аралкілтіоалкіл, галоїд, NO₂, CF₃, CN, OH, алкілендіоксигрупа, SO₂NRR', NRR', CO₂R (де R та R' незалежно один від одного вибрані із групи, до якої входять H і алкіл) і друга арильна група, яка може бути заміщена, як вказано вище, та, Ar₁ - замісник формули R"(X)-, X – CH₂, NR, S або O та R" - арил, факультативно заміщений замісниками кількістю до трьох, вибраними з групи, до якої входять алкіл, галоїд, NO₂, CF₃, CN, OH, SO₂NRR', NRR' та CO₂R, де R та R' незалежно один від одного вибрані, як вказано вище;

R₁ вибраний із групи, до якої входять H і алкіл;

R₂ вибраний із групи, до якої входять H, алкіл і бензил;

R₃ вибраний із групи, до якої входять CO₂R, CONRR', CONH(OH), COSR, SO₂NRR', PO(OR)(OR') і тетразоліл, де R та R' незалежно один від одного вибрані із групи, до якої входять H і алкіл; і сіль, сольват або гідрат такої сполуки.

2. Сполука за п. 1, де Ar₁ - арил, факультативно заміщений замісниками кількістю до трьох, вибраними незалежно один від одного із групи, до якої входять галоїд, NO₂, CF₃, CN, OH, SO₂NRR', NRR', CO₂R (де R та R' незалежно один від одного вибрані із групи, до якої входять H і алкіл) і замісник формули R"(X)_n, де n є 0 або 1;

X – CH₂ або NR, S, O;

R" - H, алкіл або арил, факультативно заміщений замісниками кількістю до трьох, вибраними із групи, до якої входять алкіл, галоїд, NO₂, CF₃, CN, OH, SO₂NRR', NRR' і CO₂R, де R та R' незалежно один від одного вибрані із групи, до якої входять H і алкіл.

3. Сполука за п. 2, де Ar₁ - феніл.

4. Сполука за п. 2, де Ar₁ - заміщений феніл.

5. Сполука за п. 4, де Ar₁ - феніл, заміщений факультативно заміщеною п'ятичленною арильною групою.

6. Сполука за п. 5, де зазначена п'ятичленна арильна група містить щонайменше один гетероатом.

7. Сполука за п. 6, де зазначена п'ятичленна арильна група є 3-фурилом.

8. Сполука за п. 7, де Ar₁ - 4-(3-фурил)феніл.

9. Сполука за п. 7, де Ar₁ - 4-(3-тієніл)феніл.

10. Сполука за п. 7, де Ar₁ - 4-(3-піроліл)феніл.

11. Сполука за п. 4, де Ar₁ - феніл, заміщений нижчим алкілом.

12. Сполука за п. 11, де Ar₁ - 4-(алкіл)феніл.

13. Сполука за п. 12, де зазначений алкіл вибраний із групи, до якої входять метил, етил, n-пропіл, ізопропіл та n-бутил.

14. Сполука за п. 1, де Ar₁ - алкілендіоксифеніл.

15. Сполука за п. 14, де Ar₁ - метилендіоксифеніл.

16. Сполука за п. 15, де Ar₁ - 3,4-метилендіоксифеніл.

17. Сполука за п. 1, де Ar₁ - конденсована бензоароматична система.

18. Сполука за п. 17, де Ar₁ - карбоциклічна система.

19. Сполука за п. 18, де Ar₁ - нафтил.

20. Сполука за п. 19, де Ar₁ - 2-нафтил.

21. Сполука за будь-яким із пп. 1-20, де Ar₂ - арил, факультативно заміщений замісниками кількістю до трьох, вибраними незалежно один від одного із групи, до якої входять галоїд, галоїдний алкіл, алкіл, галоїдалкоксигрупа та алкоксигрупа.

22. Сполука за п. 21, де Ar₂ - незаміщений арил.

23. Сполука за п. 22, де Ar₂ - феніл.

24. Сполука за п. 21, де Ar₂ - заміщений феніл.

25. Сполука за п. 24, де Ar₂ - феніл, заміщений галоїдом.

26. Сполука за п. 25, де Ar₂ - феніл, заміщений хлором або фтором.

27. Сполука за будь-яким із пп. 1-26, де R₁ - H.

28. Сполука за будь-яким із пп. 1-27, де R_2 - Н.

29. Сполука за будь-яким із пп. 1-27, де R_2 - метил.

30. Сполука за будь-яким із пп. 1-29, де R_3 - COOR.

31. Сполука за п. 30, де R_3 - COOH.

32. Сполука згідно з п. 1, вибрана з перелічених нижче:

(1) N-(5-(4-фторфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)саркозин,

(2) N-(5-(2-фторфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)саркозин,

(3) N-(5-(2,4-дифторфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)саркозин,

(4) N-(5-(3-нітрофеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)саркозин,

(5) N-(5-(4-нітрофеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)саркозин,

(6) N-(3-феніл-5-(2-тіометилфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)саркозин,

(7) N-(5-(4-хлорфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)саркозин,

(8) N-(5-(4-ізопропілфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)саркозин,

(9) N-(5-(3,5-біс(трифторметил)феніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)саркозин,

(10) N-(3,5-дифеніл-2-пентен-4-ін-1-іл)саркозин,

(11) N-(5-(4-біфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)саркозин,

(12) N-(5-(4-трифторметилфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)саркозин,

(13) N-(5-(4-бензилфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)саркозин,

(14) N-(5-(4-етилфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)саркозин,

(15) N-(5-(4-п-пропілфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)саркозин,

(16) N-(5-(4-п-бутилфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)саркозин,

(17) N-(5-(4-п-пентилфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)саркозин,

(18) N-(5-(4-феноксифеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)саркозин,

(19) N-(5-(1-нафтил)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)саркозин,

(20) N-(5-(4-метилфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)саркозин,

(21) N-(5-(3-ізопропілфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)саркозин,

(22) N-(5-(2-нафтил)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)саркозин,

(23) N-(5-(3,4-диметилфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)саркозин,

(24) N-(5-(2-ізопропілфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)саркозин,

(25) N-(5-(3,4-метилендіоксифеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)саркозин,

(26) N-(5-(4-піролілфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)саркозин,

(27) N-(5-(4-трифторметоксифеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)саркозин,

(28) N-(5-(3,4-диметоксифеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)саркозин,

(29) N-(3-феніл-5-(4-тіометилфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)саркозин,

(30) N-(5-(4-метилфеніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)саркозин,

(31) N-(3-феніл-5-(3-тіофен)-2-пентен-4-ін-1-іл)саркозин,

(32) N-(3-феніл-5-(4-третбутилфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)саркозин,

(33) N-(5-(4-(3-фурил)феніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)саркозин,

(34) N-(5-(4-(3-тіофен)феніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)саркозин,

(35) N-(5-(4-ізопропілфеніл)-3-(4-трифторметил)феніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)саркозин,

(36) N-(5-(4-ізопропілфеніл)-3-(4-фторфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)саркозин,

(37) N-(5-(4-ізопропілфеніл)-3-(2-фторфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)саркозин,

(38) N-(5-(4-третбутилфеніл)-3-(2-фторфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)саркозин,

(39) N-(5-(4-ізопропілфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)саркозин,

(40) N-(5-(4-третбутилфеніл)-3-(4-хлорфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)саркозин,

(41) N-(5-(4-ізопропілфеніл)-3-(2-хлорфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)саркозин,

(42) N-(5-(4-третбутилфеніл)-3-(2-хлорфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)саркозин,

(43) N-(5-(4-ізопропілфеніл)-3-(3-фторфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)саркозин,

(44) N-(5-(4-ізопропілфеніл)-3-(3-тіеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)саркозин,

(45) N-(5-(4-ізопропілфеніл)-3-(4-метоксифеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)саркозин,

(46) N-(5-(3,4-метилендіоксифеніл)-3-(3-фторфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)саркозин,

(47) N-(5-(4-етилфеніл)-3-(2-хлорфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)саркозин та

(48) N-(5-(4-пропілфеніл)-3-(2-хлорфеніл)-2-пентен-4-ін-1-іл)саркозин.

33. Сполука N-(5-(4-(3-фурил)феніл)-3-феніл-2-пентен-4-ін-1-іл)саркозин.

34. Композиція, яка містить сполуку вказану в будь-якому з пп. 1-33 і носій.

35. Фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки, вказаної в будь-якому з пп. 1-33, і фармацевтично прийнятний носій.

36. Спосіб лікування пацієнта, який перебуває в хворобливому стані, при якому показаним є інгібітор транспорту гліцину, при якому в організм пацієнта вводять фармацевтичну композицію за п. 35.

37. Спосіб за п. 36, який відрізняється тим, що хворобливим станом є шизофренія.

38. Спосіб за п. 36, який відрізняється тим, що хворобливим станом є розлад пізнавальної функції.

39. Спосіб за п. 36, який відрізняється тим, що хворобливим станом є хвороба Альцгеймера.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2005, N 9, 15.09.2005. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

U A 7 3 7 4 9 C 2

U A 7 3 7 4 9 C 2