



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **103748** (13) **C2**
(51) МПК (2013.01)
C07D 239/48 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 25/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2009 11488**

(22) Дата подання заявки: **10.04.2008**

(24) Дата, з якої є чинними
права на винахід: **25.11.2013**

(31) Номер попередньої
заявки відповідно до
Паризької конвенції: **P07 00269**

(32) Дата подання
попередньої заявки
відповідно до
Паризької конвенції: **11.04.2007**

(33) Код держави-учасниці
Паризької конвенції,
до якої подано
попередню заявку: **HU**

(41) Публікація відомостей
про заявку: **10.12.2009, Бюл.№ 23**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **25.11.2013, Бюл.№ 22**

(86) Номер та дата
подання міжнародної
заявки, поданої
відповідно до
Договору РСТ **РСТ/HU2008/000032,
10.04.2008**

(72) Винахідник(и):
**Бартане Салаї Гізелла (HU),
Агаїне Чонгор Ева (HU),
Домань Дьйордь (HU),
Дьєртьян Іштван (HU),
Кішш Бела (HU),
Ласі Юдіт (HU),
Шагі Каталін (HU),
Шмідт Ева (HU),
Фаркаш Шандор (HU),
Комлоді Жольт (HU)**

(73) Власник(и):
РІХТЕР ГЕДЕОН НІРТ.,
Gyomroi ut 19-21, H-1103 Budapest, Hungary
(HU)

(74) Представник:
**Міхашина Людмила Михайлівна, реєстр.
№14**

(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:
WO 2005/012266 A (RICHTER GEDEON
VEGYESZET [HU]; AGAINE CSONGOR EVA
[HU]; GALAMBOS JANOS), 10.02.2005
EP 0431580 A (WARNER LAMBERT CO
[US]), 12.06.1991
US 4051244 A (MATTIODA GEORGES
DOMINIQUE ET AL), 27.09.1977
CLAUDE GUEREMY ET AL.: "2-amino-6-
chloro-4-(N-methylpiperazino)- pyrimidines,
inhibitors of spiroperidol binding" JOURNAL
OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 25, no. 12,
1982, pages 1459-1465
WUSTROW D ET AL.: "Aminopyrimidines with
High Affinity for Both Serotonin and Dopamine
Receptors" JOURNAL OF MEDICINAL
CHEMISTRY, US AMERICAN CHEMICAL
SOCIETY. WASHINGTON, vol. 41, no. 5, 6
February 1998 (1998-02-06), pages 760-771
WO 2007/148208 (BIOPROJET SOC CIV
[FR]; CAPET MARC [FR]; DANVY DENIS
[FR]; LEVOIN NICO), 27.12.2007

(54) ПІРИМІДИНІЛПІПЕРАЗИНИ, ЗАСТОСОВНІ ЯК ЛІГАНДИ РЕЦЕПТОРІВ D₃/D₂ ДОПАМІНУ

(57) Реферат:

UA 103748 C2

Даний винахід стосується нових лігандів D_3 і D_2 допаміну формули (I), де R^1 , R^2 і Q мають значення, вказані в описі, та/або їхніх геометричних ізомерів і/або стереоізомерів, і/або діастереомерів, і/або солей, і/або гідратів, і/або сольватів, і/або поліморфів.

Винахід стосується також способів їх одержання, композицій, що їх містять, та їх застосування при лікуванні й профілактиці станів, які вимагають модуляції рецепторів допаміну.

Даний винахід стосується нових переважних лігандів формули (I) підтипу рецептора D₃ і D₂ допаміну, та/або їхніх геометричних ізомерів, і/або стереоізомерів, і/або діастереомерів, і/або солей, і/або гідратів, і/або сольватів, і/або поліморфів. Винахід відноситься також до способів їх одержання, композицій, що містять їх, та їх застосування при лікуванні й профілактиці станів, які

5 вимагають модифікації рецепторів допаміну.

Рівень техніки

Похідні циклогексану, які є корисними як лікарські засоби для лікування болю, описані в публікації Міжнародної патентної заявки WO 99/67206.

10 Сполуки, що містять кільце циклогексану, піримідину й піразину, описані в патентах EP431580 і US4957921. Ці сполуки є агентами, що діють на центральну нервову систему, й допамінергічними агентами, відповідно. Проте ці сполуки не містять алкіламіногрупу в 2-положенні кільця піримідину. Сполуки-модулятори рецептора D₃ допаміну, що містять кільце піримідину й піперазину, описані в публікації заявки на патент США № 2004/259882. Проте ці

15 2-Аміно-6-хлор-4-(N-метилпіперазино)піримідини як інгібітори скріплення зв'язування спіроперидолу описані, наприклад, у J. Med. Chem., 25, 1459 (1982).

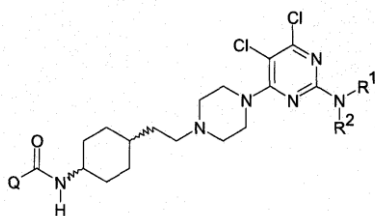
Розкриття винаходу

20 Несподівано було виявлено, що на противагу сполукам, описаним вище, сполуки формули (I) даного винаходу мають високу або дуже високу афінність до рецепторів D₃ допаміну і від помірної до високої афінності до рецепторів D₂ допаміну завжди при такій комбінації, що афінність до D₃ в 5-50 разів вища, ніж афінність до D₂. Крім того, сполуки даного винаходу виявляють навіть вищу селективність відносно інших рецепторів. Наприклад, ці сполуки не виявляють афінності до альфа-1-адренорецепторів, тобто їхні константи інгібітору (K_i) вищі або значно вищі, ніж 1000 nM.

25 Подвійний функціональний антагонізм до рецепторів (тобто для D₃ і D₂), сполучений у вказаному вище конкретному співвідношенні, є особливо важливим, оскільки він робить можливим одночасний прояв чудової модуляції рецепторів як D₃, так і D₂, проте без прояву відомих недоліків дії кожного окремого рецептора.

Сполуки формули (I) називатимуться в даній заявці "лігандами D₃/D₂".

30 Даний винахід стосується нових похідних піперазину формули (I):



(I)

де

35 Q означає C₁₋₄алкілну групу, -NR³R⁴, фенільну, необов'язково заміщену фенільну, 1-піролідинільну, 1-піперидинільну, 4-R⁵-піперазин-1-ільну або 4-морфолінільну групу;

R¹ означає водень або C₁₋₄алкілну групу;

R² означає водень або C₁₋₄алкілну групу;

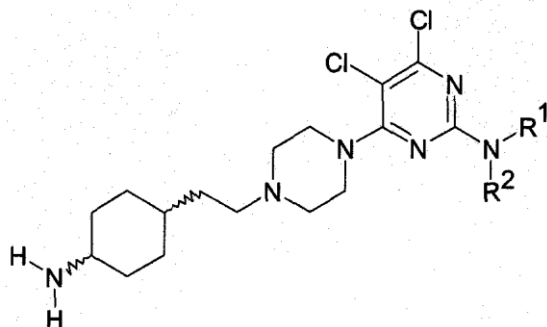
R³ означає водень, C₁₋₄алкілну групу, феніл або необов'язково заміщений феніл;

R⁴ означає водень, C₁₋₄алкілну групу, феніл або необов'язково заміщений феніл;

40 R⁵ означає водень або C₁₋₄алкілну групу;

та/або їхніх геометричних ізомерів, і/або стереоізомерів, і/або діастереомерів, і/або солей, і/або гідратів, і/або сольватів і/або поліморфів, способів їх одержання, фармакологічних композицій, що їх містять, та їх застосування при лікуванні й профілактиці патологічних станів, які вимагають модуляції рецепторів допаміну, таких як, але без обмеження до перерахованих, психози (наприклад, шизофренія, шизоафективні порушення), зловживання лікарськими засобами (алкоголем, кокаїном, ніотином, опіоїдами), когнітивне порушення, що супроводжується шизофренією, порушення пізнавальних здібностей від слабких до помірних, деменція, психотичні стани, пов'язані з деменцією, розлади харчової поведінки (наприклад, нервова булімія і так далі), синдроми дефіциту уваги, розлади, що виражаються в гіперактивності, психотична депресія, манія, біполярний розлад, параноїдні й маревні розлади, дискінетичні порушення (наприклад, хвороба Паркінсона, паркінсонізм, що індукується

нейролептиком, пізня дискінезія), депресія й депресивні стани, тривожні розлади, сексуальні дисфункції (наприклад, еректильні дисфункції), порушення сну, блювота, агресія, аутизм і біль. Даний винахід стосується також сполук формули (III):



(III)

5

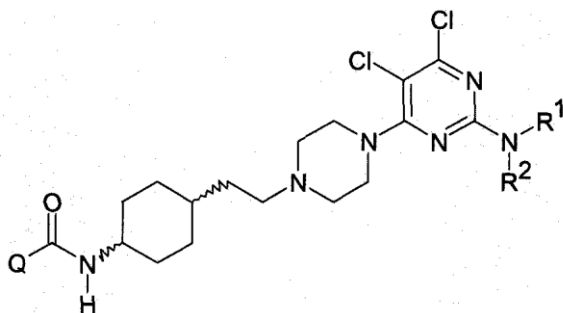
де
R¹ означає водень або C₁₋₄алкільну групу і

R² означає водень або C₁₋₄алкільну групу.

Здійснення винаходу

10

У одному аспекті даний винахід стосується сполук формули (I)



(I)

де

15 Q означає C₁₋₄алкільну групу, -NR³R⁴, фенільну, необов'язково заміщену фенільну, 1-піролідинільну, 1-піперидинільну, 4-R⁵-піперазин-1-ільну або 4-морфолінільну групу;

R¹ означає водень або C₁₋₄алкільну групу;

R² означає водень або C₁₋₄алкільну групу;

R³ означає водень, C₁₋₄алкільну групу, феніл або необов'язково заміщений феніл;

R⁴ означає водень, C₁₋₄алкільну групу, феніл або необов'язково заміщений феніл;

20

R⁵ означає водень або C₁₋₄алкільну групу;

та/або їхніх геометричних ізомерів, і/або стереоізомерів, і/або діастереомерів, і/або фармацевтично прийнятних солей, і/або гідратів, і/або сольватів і/або поліморфів.

Термін "необов'язково заміщений феніл", вживаний тут, означає фенільну групу, яка може бути заміщена в будь-якому положенні одним або декількома атомами галогену, C₁₋₄алкілом, C₁₋₄алкокси, трифторметилом і ціаногрупою або їх комбінаціями.

25

Даний винахід стосується також солей сполук формули (I), утворених з кислотами.

Для утворення кислотно-адитивних солей можна застосовувати як органічні, так і неорганічні кислоти. Відповідні неорганічні кислоти включають, але не обмежуються перерахованим, хлористоводневу кислоту, сірчану кислоту, азотну кислоту й фосфорну кислоту. Представники одноосновних органічних кислот включають, але не обмежуються перерахованим, мурашину кислоту, оцтову кислоту, пропіонову кислоту й різні масляні кислоти, валеріанові кислоти й капринові кислоти. Представники двоосновних органічних кислот включають, але не обмежуються перерахованим, щавлеву кислоту, малонову кислоту, малеїнову кислоту, фумарову кислоту й бурштинову кислоту. Можна також застосовувати інші

30

органічні кислоти, такі як гідроксикислоти, наприклад лимонну кислоту, винну кислоту, або ароматичні карбонові кислоти, наприклад бензойну кислоту або салицилову кислоту, а також аліфатичні й ароматичні сульфонові кислоти, наприклад метансульфонову кислоту, нафталінсульфонову кислоту й п-толуолсульфонову кислоту. Переважною групою кислотно-адитивних солей є солі, в яких кислотний компонент сам є фізіологічно прийнятним і не має терапевтичної дії при вживаній дозі, й він не робить несприятливий вплив на дію активного інгредієнта. Ці кислотно-адитивні солі є фармацевтично прийнятними кислотно-адитивними солями. Кислотно-адитивні солі, які не є фармацевтично прийнятними кислотно-адитивними солями, можуть бути придатними при очищенні й виділенні необхідних сполук формули (I) і тому включені також в обсяг даного винаходу.

Сольвати й гідрати сполук формули (I), а також сольвати й гідрати солей сполук формули (I) також включені в обсяг даного винаходу.

Фахівцеві в даній галузі має бути зрозуміло, що сполуки формули (I) можуть існувати в різних таутомерних і геометричних ізомерних формах. Наприклад, сполуки формули (I) існують у формі цис- і транс-ізомерів відносно конфігурації кільця циклогексану. Сполуки даного винаходу переважно мають транс-конфігурацію. Крім того, деякі сполуки формули (I) можуть існувати у вигляді стереоізомерів і діастереомерів. Всі ці сполуки, в тому числі цис-ізомери, транс-ізомери, діастереомерні суміші, рацемати, нерацемічні суміші енантіомерів, по суті чисті й чисті енантіомери, охоплюються обсягом даного винаходу. По суті чисті енантіомери містять не більше за 5 мас/мас.% відповідного протилежного енантіомера, переважно не більш, ніж 2%, найпереважніше, не більш, ніж 1%.

Оптичні ізомери можна отримати розділенням рацемічних сумішей згідно із загальноприйнятими способами, наприклад утворенням діастереомерних солей із застосуванням оптично активної кислоти або основи або утворенням ковалентних діастереомерів. Прикладами придатних кислот є винна, діацетилвинна, дибензоїлвинна, дитолуоїлвинна й камфорасульфорова кислота. Суміші діастереоізомерів можна розділити на їхні індивідуальні діастереомери на основі їхніх фізичних і хімічних відмінностей способами, відомими фахівцеві в даній галузі, наприклад хроматографією або фракційною кристалізацією. Оптично активні основи або кислоти потім виділяють із розділених діастереомерних солей. Інший спосіб розділення оптичних ізомерів включає застосування хіральної хроматографії (наприклад, ВЕРХ із застосуванням хіральних колонок) із загальноприйнятим перетворенням на похідну або без такого перетворення, оптимально вибраного для максимізації розділення енантіомерів. Придатні хіральної колонки для ВЕРХ виготовляються, серед багатьох інших виготовлювачів, Diacel, наприклад Chiracel OD і Chiracel OJ, всі колонки вибираються загальноприйнятим чином. Придатними є також ферментативні розділення, з перетворенням на похідну або без такого перетворення. Оптично активні сполуки формули (I) можна також одержати із застосуванням оптично активних вихідних сполук у способах хірального синтезу за умов реакції, які не викликають рацемізацію.

Фахівцеві в даній галузі має бути також зрозуміло, що деякі сполуки формули (I) можуть існувати в різних поліморфних формах. Як відомо в даній галузі, поліморфізмом є здатність сполуки кристалізуватися у вигляді більш ніж однієї певної кристалічної або "поліморфної" сполуки. Поліморфом є тверда кристалічна фаза сполуки щонайменше з двома різними розташуваннями або поліморфними формами молекули такої сполуки у твердому стані. Поліморфні форми будь-якої даної сполуки визначаються однаковою хімічною формулою або складом і є такими відмінними одна від одної в хімічній структурі, як кристалічні структури двох різних хімічних сполук.

Слід вважати, що вживаний у контексті даного опису й формулі винаходу вираз "сполука формули (I)" включає як вільну основу, так і її солі, наприклад фармацевтично прийнятні солі.

У деяких варіантах здійснення переважними сполуками винаходу є такі сполуки формули (I), в яких:

Q означає C_{1-4} алкіл -NR³R⁴ або 4-морфолінільну групу;

R¹ означає водень або C_{1-4} алкільну групу;

R² означає водень або C_{1-4} алкільну групу;

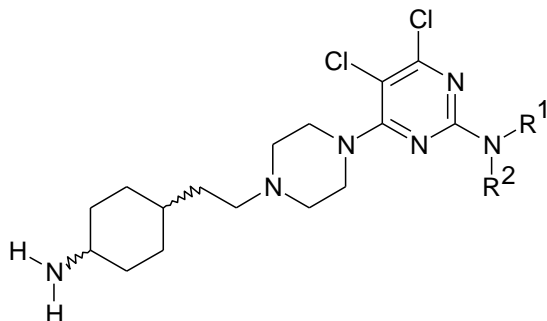
R³ означає водень або C_{1-4} алкільну групу;

R⁴ означає водень або C_{1-4} алкільну групу;

та/або їхні геометричні ізомери, й/або стереоізомери, і/або діастереомери, й/або солі соль, й/або гідрати, і/або сольвати й/або поліморфи.

У наступному такому варіанті здійснення сполука формули (I) вибрана з із транс-N-(4-{2-[4-(5,6-дихлор-2-метиламінопіримідин-4-іл)піперазин-1-іл]етил}циклогексил)ацетаміду,

- транс-(4-{2-[4-(5,6-дихлор-2-метиламінопіримідин-4-іл)піперазин-1-іл]етил}циклогексил)сечовини,
 транс-(4-{2-[4-(5,6-дихлор-2-етиламінопіримідин-4-іл)піперазин-1-іл]етил}циклогексил)аміду
 морфолін-4-карбонової кислоти,
 5 транс-(4-{2-[4-(5,6-дихлор-2-етиламінопіримідин-4-іл)піперазин-1-іл]етил}циклогексил)сечовини,
 транс-N-(4-{2-[4-(5,6-дихлор-2-диметиламінопіримідин-4-іл)піперазин-1-іл]етил}циклогексил)
)ацетаміду,
 транс-N-(4-{2-[4-(5,6-дихлор-2-етиламінопіримідин-4-іл)піперазин-1-іл]етил}циклогексил)ацетаміду,
 10 транс-(4-{2-[4-(5,6-дихлор-2-метиламінопіримідин-4-іл)піперазин-1-іл]етил}циклогексил)аміду
 морфолін-4-карбонової кислоти,
 транс-3-транс-конфігурація(4-{2-[4-(5,6-дихлор-2-метиламінопіримідин-4-іл)піперазин-1-іл]етил}циклогексил)-1,1-диметилсечовини,
 15 транс-3-транс-конфігурація(4-{2-[4-(5,6-дихлор-2-етиламінопіримідин-4-іл)піперазин-1-іл]етил}циклогексил)-1,1-диметилсечовини,
 транс-1-транс-конфігурація(4-{2-[4-(5,6-дихлор-2-метиламінопіримідин-4-іл)піперазин-1-іл]етил}циклогексил)-3-етилсечовини,
 транс-N-(4-{2-[4-(5,6-дихлор-2-метиламінопіримідин-4-іл)піперазин-1-іл]етил}циклогексил)пропіонаміду,
 20 транс-N-(4-{2-[4-(2-аміно-5,6-дихлорпіримідин-4-іл)піперазин-1-іл]етил}циклогексил)ацетаміду,
 транс-1-транс-конфігурація(4-{2-[4-(5,6-дихлор-2-метиламінопіримідин-4-іл)піперазин-1-іл]етил}циклогексил)-3-метилсечовини,
 25 транс-N-(4-{2-[4-(5,6-дихлор-2-метиламінопіримідин-4-іл)піперазин-1-іл]етил}циклогексил)бензаміду,
 транс-3-бром-N-транс-конфігурація(4-{2-[4-(5,6-дихлор-2-метиламінопіримідин-4-іл)піперазин-1-іл]етил}циклогексил)бензаміду,
 та/або їхніх геометричних ізомерів, і/або стереоізомерів, і/або діастереомерів, і/або солей
 30 соль, і/або гідратів, і/або сольватів і/або поліморфів.
 У іншому варіанті здійснення даного винаходу включає сполуки формули (III)



(III)

- 35 де
 R¹ означає водень або C₁₋₄алкільну групу й
 R² означає водень або C₁₋₄алкільну групу.
 У наступному такому варіанті здійснення сполука формули (III) вибрана з
 транс-(4-{4-[2-(4-аміноциклогексил)етил]піперазин-1-іл}-5,6-дихлорпіримідин-2-іл)метиламіну,
 40 транс-(4-{4-[2-(4-аміноциклогексил)етил]піперазин-1-іл}-5,6-дихлорпіримідин-2-іл)диметиламіну,
 транс-(4-{4-[2-(4-аміноциклогексил)етил]піперазин-1-іл}-5,6-дихлорпіримідин-2-іл)етиламіну,
 транс-(4-{4-[2-(4-аміноциклогексил)етил]піперазин-1-іл}-5,6-дихлорпіримідин-2-іл)аміну.
 45 Синтетичні способи
 Даний винахід стосується також способів одержання сполук формули (I).
 У одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до способу (способу А) одержання
 сполук формули (I), де
 Q означає C₁₋₄алкільну групу -NR³R⁴, фенільну, необов'язково заміщену фенільну, 1-
 50 піролідинільну, 1-піперидинільну, 4-R⁵-піперазин-1-ільну або 4-морфолінільну групу;
 R¹ означає водень або C₁₋₄алкільну групу;

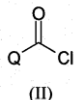
R^2 означає водень або C_{1-4} алкільну групу;

R^3 означає водень, C_{1-4} алкільну групу, феніл або необов'язково заміщений феніл;

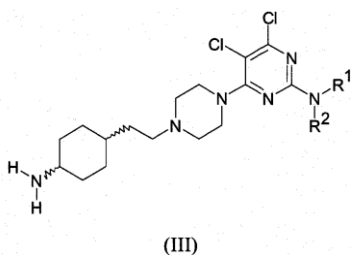
R^4 означає водень, C_{1-4} алкільну групу, феніл або необов'язково заміщений феніл, і

R^5 означає водень або C_{1-4} алкільну групу;

- 5 причому такий спосіб включає реакцію хлорангідриду кислоти або карбамоїлхлориду формули (II):



- 10 де Q має значення, вказані вище; з аміном формули (III):



- 15 де
 R^1 означає водень або C_{1-4} алкільну групу; і
 R^2 означає водень або C_{1-4} алкільну групу.

Реакцію в способі А можна проводити методами, відомими середньому фахівцеві в даній галузі, наприклад суспендуванням або розчиненням відповідного аміну формули (III) або його солі у відповідному розчиннику (наприклад, тетрагідрофурані, диметилформаміді, хлорованих вуглеводнях або вуглеводнях) і додаванням придатного хлорангідриду кислоти або карбамоїлхлориду формули (II) до цієї суспензії або розчину за наявності основи (наприклад, триетиламіну). Реакцію можна проводити відповідним чином при температурі між приблизно -10°C і приблизно 60°C. Моніторинг розвитку реакції можна проводити тонкошаровою хроматографією. Час реакції зазвичай складає приблизно 6-60 годин. Обробку реакційної суміші можна проводити різними відомими способами. Продукти можна очистити, наприклад, кристалізацією або колонковою хроматографією.

В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до способу (способу В) одержання сполук формули (I), де

- 30 Q означає NR^3R^4 ;
 R^1 означає водень або C_{1-4} алкільну групу;
 R^2 означає водень або C_{1-4} алкільну групу;
 R^3 означає водень, C_{1-4} алкільну групу, феніл або необов'язково заміщений феніл, і
 R^4 означає водень, C_{1-4} алкільну групу, феніл або необов'язково заміщений феніл;
 причому даний спосіб включає реакцію ізоціанату формули (IV)

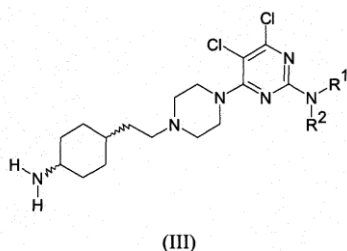
- 35 R^6-NCO

(IV)

де R^6 означає C_{1-4} алкільну групу, феніл або необов'язково заміщений феніл

з із аміном формули (III):

- 40



де

R^1 означає водень або C_{1-4} алкільну групу;

R^2 означає водень або C_{1-4} алкільну групу.

Реакцію в способі В можна проводити методами, відомими середньому фахівцеві в даній галузі, наприклад суспендуванням або розчиненням відповідного аміну формули (III) або його солі у придатному розчиннику (наприклад, тетрагідрофурані, N,N-диметилформаміді, хлорованих вуглеводнях або вуглеводнях) і додаванням відповідного ізоціанату формули (IV) до цієї суспензії або розчину, якщо необхідно, за наявності основи (наприклад, триетиламіну). Реакцію можна проводити відповідним чином при температурі між приблизно 5°C і приблизно 50°C . Моніторинг розвитку реакції можна проводити тонкошаровою хроматографією. Час реакції зазвичай складає приблизно 6-10 годин. Обробку реакційної суміші можна проводити різними відомими способами. Продукти можна очистити, наприклад, кристалізацією або колонковою хроматографією.

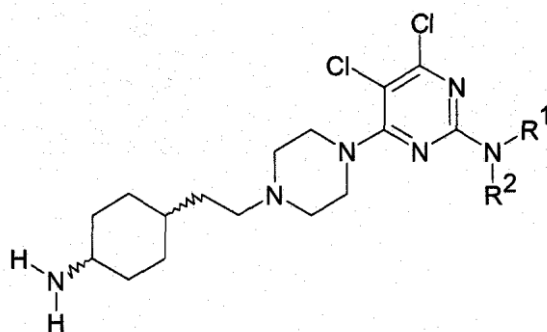
Ще в одному варіанті здійснення даний винахід стосується способу (спосіб С) одержання сполук формули (I), де

Q означає аміно,

R^1 означає водень або C_{1-4} алкільну групу,

R^2 означає водень або C_{1-4} алкільну групу,

причому даний спосіб включає реакцію ціанату, наприклад ціанату калію або ціанату натрію з аміном формули (III):



(III)

де

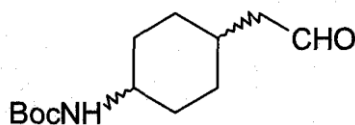
R^1 означає водень або C_{1-4} алкільну групу;

R^2 означає водень або C_{1-4} алкільну групу.

Реакцію в способі С можна проводити методами, відомими фахівцеві в даній галузі, наприклад, перетворенням сполуки формули (III) на сполуку формули (I) можна проводити у спиртовому розчиннику (наприклад, метиловому або етиловому спирті) за наявності основи (наприклад, триетиламіну) й ціанату калію або натрію, відповідним чином при температурі флегми. Час реакції зазвичай складає приблизно 2-24 години. Обробку реакційної суміші можна проводити різними відомими способами. Продукти можна очистити, наприклад, кристалізацією або колонковою хроматографією.

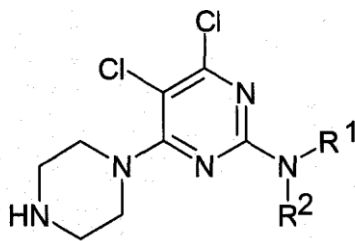
Хлорангідрид кислоти або карбамоїлхлорид формули (II) та ізоціанати формули (IV) є або комерційно доступними, або їх можна синтезувати різними способами, відомими фахівцеві в даній галузі. Ціанатні солі калію й натрію є комерційно доступними.

Сполуки формули (III) можна отримати способами, відомими фахівцеві в даній галузі, наприклад реакцією альдегіду формули (V):



(V)

де Boc означає трет-бутоксикарбонільну групу; з піперазином формули (VI):

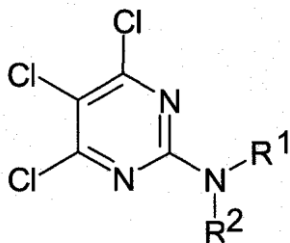


(VI)

де R^1 і R^2 мають значення, описані вище для формули (III), за умов відновного амінування з подальшим видаленням захисної групи Вос. Реакцію можна проводити в інертному розчиннику (наприклад, хлорованих вуглеводнях, алканолів або простих ефірів) за наявності відновного агента, наприклад борогідриду натрію, ціаноборогідриду натрію або триацетоксиборогідриду натрію. Температура реакції знаходиться між приблизно 0°C і приблизно кімнатною температурою. Час реакції зазвичай складає 2-24 години. Видалення захисної групи можна проводити із застосуванням, наприклад, трифтороцтової кислоти або хлористоводневої кислоти у відповідному розчиннику.

Синтез альдегідів формули (V) описаний, наприклад, у J. Med. Chem. 43, 1878 (2000).

Сполуки формули (VI) можна синтезувати способами, відомими фахівцям в даній галузі, наприклад реакцією 1-Вос-піперазину з піримідином формули (VII):



(VII)

де R^1 і R^2 мають значення, описані вище для формули (III), за умов алкілювання з подальшим видаленням захисної групи Вос. Реакцію можна проводити в інертному розчиннику (наприклад, хлорованих вуглеводнях, вуглеводнях, ацетонітрилі, N,N-диметилформаміді й кетоні) за наявності органічної або неорганічної основи (наприклад, триетиламіну, карбонату натрію або калію), відповідним чином при температурі між приблизно 60°C і приблизно 150°C . Час реакції зазвичай складає 2-24 години, обробку реакційної суміші можна проводити різними відомими способами. Продукти можна очищати, наприклад кристалізацією або колонковою хроматографією. Видалення захисної групи можна проводити із застосуванням, наприклад, трифтороцтової кислоти або хлористоводневої кислоти.

Сполуки формули (VII) описані, наприклад, у J. Med. Chem., 25, 1459 (1982). 1-Вос-піперазин є комерційно доступним.

Препарати (Рецептури)

Для застосування в медицині сполуки формули (I) даного винаходу та/або їхні геометричні ізомери, та/або стереоізомери, і/або діастереомери, і/або фізіологічно прийнятні солі, і/або гідрати, й/або сольвати й/або поліморфи зазвичай вводять у вигляді стандартної фармацевтичної композиції. Даний винахід, відтак, стосується в наступному аспекті фармацевтичних композицій, що містять сполуку формули I та її геометричні ізомери, і/або стереоізомери, і/або діастереомери, і/або фізіологічно прийнятні солі, й/або гідрати, і/або сольвати, і/або поліморфи та/або фізіологічно прийнятні носії.

Сполуки формули (I) даного винаходу та/або їхні геометричні ізомери, і/або стереоізомери, й/або діастереомери, і/або фізіологічно прийнятні солі, й/або гідрати, і/або сольвати, і/або поліморфи можна вводити будь-яким загальноприйнятим способом, наприклад пероральним, парентеральним трансбукальним, сублінгвальним, назальним, ректальним або черезшкірним введенням з використанням фармацевтичних композицій, адаптованих відповідно до цих способів.

Сполуки формули (I) даного винаходу та/або їхні геометричні ізомери, та/або стереоізомери, й/або діастереомери, та/або фізіологічно прийнятні солі, й/або гідрати, й/або сольвати, й/або

поліморфи, які є активними при введенні перорально, можуть бути виготовлені у вигляді рідких або твердих препаратів, наприклад сиропів, суспензій або емульсій, пігулок, капсул і коржів.

Рідкий препарат сполук формули (I) даного винаходу та/або їхніх геометричних ізомерів, і/або стереоізомерів, і/або діастереомерів, і/або фізіологічно прийнятних солей, і/або гідратів, і/або сольватів, і/або поліморфів зазвичай складається з суспензії або розчину сполуки формули (I) і/або її геометричних ізомерів, і/або стереоізомерів, і/або діастереомерів, і/або солей, і/або гідратів, і/або сольватів, і/або поліморфів у придатному рідкому носіїв(ях), наприклад водному розчиннику, такому як вода, етанол або гліцерин, або неводному розчиннику, такому як поліетиленгліколь або масло. Препарат може містити також один або декілька компонентів із суспендувального агента, консерванту, аромату або забарвлюючого агента або їх комбінації.

Композицію в твердій формі пігулки можна отримати із застосуванням будь-якого придатного фармацевтичного носія(їв), зазвичай вживаного для одержання твердих препаратів. Приклади таких носіїв включають стеарат магнію, крохмаль, лактозу, сахарозу, целюлозу тощо.

Композицію в твердій формі капсули можна отримати із застосуванням загальноприйнятих методик капсулювання. Наприклад, гранули, що містять активний інгредієнт, можна отримати із застосуванням стандартних носіїв і потім можна заповнити ними тверду желатинову капсулу; альтернативно, дисперсію або суспензію можна отримати із застосуванням будь-якого відповідного носія(їв), наприклад водної камеді, целюлози, силікатів або масел, і потім дисперсією або суспензією можна заповнити м'яку желатинову капсулу.

Парентеральні композиції зазвичай є розчином або суспензією сполуки формули (I) даного винаходу і/або її геометричних ізомерів, і/або стереоізомерів, і/або діастереомерів, і/або фізіологічно прийнятних солей, і/або гідратів, і/або сольватів, і/або поліморфів у стерильному водному носіїв або парентерально прийнятному маслі, наприклад поліетиленгліколі, полівінілпіролідоні, лецитині, арахісовому маслі або кунжутному маслі. Альтернативно, розчин можна ліофілізувати й потім перестворювати придатним розчинником безпосередньо перед введенням.

Композиції даного винаходу для назального введення, що містять сполуку формули (I) та/або її геометричні ізомери, й/або стереоізомери, й/або діастереомери, й/або фізіологічно прийнятні солі, й/або гідрати, і/або сольвати, і/або поліморфи, можна відповідним чином виготовити у вигляді аерозолів, крапель, гелів і порошоків. Аерозольні препарати даного винаходу зазвичай містять розчин або вискодисперсну суспензію сполуки формули (I) даного винаходу і/або її геометричних ізомерів, і/або стереоізомерів, і/або діастереомерів, і/або фізіологічно прийнятних солей, і/або гідратів, і/або сольватів, і/або поліморфів у фізіологічно прийнятному водному або неводному розчиннику і зазвичай присутні в кількості однієї або багатьох доз у стерильній формі в герметизованому контейнері, який може мати форму картриджа або засобу для заправки для використання з пристроєм для розпилювання. Альтернативно, герметизованим контейнером може бути унітарний дозуючий пристрій, як-от назальний інгалятор разової дози або аерозольний інгалятор, забезпечений дозуючим клапаном, який призначений для видалення після того, як уміст контейнера буде вичерпаний. Коли лікарська форма містить аерозольний інгалятор, він може містити пропелент, яким може бути стислий газ, такий як стисле повітря, або органічний пропелент, такий як фторхлорвуглеводень. Аерозольна лікарська форма може також мати форму розпилювача з насосом. Композиції даного винаходу, що містять сполуку формули (I) та/або її геометричні ізомери, й/або стереоізомери, й/або діастереомери, й/або фізіологічно прийнятні солі, й/або гідрати, й/або сольвати, й/або поліморфи, придатні для трансбукального або сублінгвального включень, включають пігулки, коржики й пастили, в яких активний інгредієнт виготовлений з носієм, таким як цукор і аравійська камедь, трагакант або желатин і гліцерин і так далі.

Композиції даного винаходу, що містять сполуку формули (I) і/або її геометричні ізомери, й/або стереоізомери, й/або діастереомери, і/або фізіологічно прийнятні солі, й/або гідрати, і/або сольвати, й/або поліморфи і призначені для ректального введення, знаходяться переважно у формі супозиторіїв, що містять загальноприйнятну основу для супозиторію, таку як какао-олія.

Композиції даного винаходу, що містять сполуку формули (I) та/або її геометричні ізомери, й/або стереоізомери, і/або діастереомери, і/або фізіологічно прийнятні солі, й/або гідрати, й/або сольвати, і/або поліморфи і призначені для черезшкірного введення, включають мазі, гелі й пластири.

Композиції даного винаходу, що містять сполуку формули (I) і/або її геометричні ізомери, й/або стереоізомери, й/або діастереомери, і/або фізіологічно прийнятні солі, й/або гідрати, та/або сольвати, й/або поліморфи, мають переважно дозовану лікарську форму, таку як пігулка, капсула або ампула.

Нижче наводяться приклади придатних фармацевтичних препаратів даного винаходу:

Сполука формули (I) 1-40 мг

Буфер до рН
близько 7

Розчинник/комплексотвірний агент до 100 мл

b) Болус для ін'єкції

Сполука формули (I) 1-40 мг
Буфер до рН
Співрозчинник близько 7
до 5 мл

5

Буфер: придатні буфери включають цитрат, фосфат, суміш гідроксид натрію/хлористоводневої кислоти.

Розчинник: зазвичай вода, але може також включати циклодекстрини (1-100 мг) і співрозчинники, як-от пропіленгліколь, поліетиленгліколь і спирт.

10

c) Пігулка

Сполука формули (I) 1-40 мг

Розчинник/фільтр (може включати також циклодекстрини) 50-250 мг

Сполучна речовина 5-25 мг

Дезінтегратор (може включати також циклодекстрини) 5-50 мг

Мастильна речовина 1-5 мг

Циклодекстрин 1-100 мг

Розчинник: наприклад мікрокристалічна целюлоза, лактоза, крохмаль. Сполучна речовина: наприклад полівінілпіролідон, гідроксипропілметилцелюлоза. Дезінтегратор: наприклад натрієва сіль гліколяту крохмалю, кросповідон. Мастильна речовина: наприклад стеарат магнію, стеарилфумарат натрію.

15

d) Пероральна суспензія

Сполука формули (I) 1 - 40 мг

Суспендувальний агент 0,1 - 10 мг

Розчинник 20 - 60 мг

Консервант 0,01 - 1,0 мг

Буфер

рН близько до 5 - 8

Співрозчинник 0 - 40 мг

Коригент 0,01 - 1,0 мг

Фарбувальна речовина 0,001 - 0,1 мг

Суспендувальний агент: наприклад ксантанова камедь, мікрокристалічна целюлоза.

Розчинник: наприклад розчин сорбіту, зазвичай вода.

20

Консервант: наприклад бензоат натрію.

Буфер: наприклад цитрат.

Співрозчинник: наприклад спирт, пропіленгліколь, поліетиленгліколь, циклодекстрин.

Способи лікування

25

Виявлено, що сполуки формули (I) даного винаходу, на противагу відомим антипсихотичним засобам, виявляють дуже високу афінність до рецепторів допаміну D₃, від високої до помірної афінності до рецепторів D₂ допаміну й не виявляють афінності до адренергічних альфа-1-рецепторів. Передбачається, що сполуки є корисними при лікуванні й/або профілактиці патологічних станів, у яких беруть участь рецептори D₃ і/або D₂, і тому потрібна їх модуляція,

або в яких модуляція рецепторів D_3 і/або D_2 надає благотворну дію на стан і/або процес захворювання.

Дисфункція системи допамінергічних нейромедіаторів є відповідальною за патологію деяких нейропсихіатричних або нейродегенеративних порушень, як-от шизофренія, манія, біполярні розлади, зловживання лікарськими засобами, деменція, дисфункція пізнавальної здатності й хвороба Паркінсона. Дії нейромедіатора допаміну опосередковуються через щонайменше п'ять різних рецепторів допаміну, що належать до сімейств D_1 (тобто D_1 і D_5) або D_2 (тобто D_2 , D_3 і D_4). Показано, що рецептори D_3 мають характерний розподіл у головному мозку ссавців. А саме, вони виявлені при високій щільності в деяких лімбічних системах головного мозку, як-от скупчення нервових клітин, нюховий горбок і острівці Calleja. Тому переважна спрямована доставка в мішені-рецептори D_3 може бути підходом, що подає надії, для більш селективної модуляції деяких допамінергічних функцій і, отже, являє собою вдалі терапевтичні дії при деяких порушеннях, таких як шизофренія, емоційні дисфункції або дисфункції пізнавальної здатності (див., наприклад, Sokoloff, P. et al.: *Nature* 1990, 347:146; Schwartz, J.C. et al.: *Clin. Neuropharmacol.* 1993, 16:295; Schwartz, J.C. et al.: *Brain Res. Rev.* 2000, 31:277; Levant, B.: *Pharmacol. Rev.* 1997, 49:231; Laszy, J. et al.: *Psychopharmacol.* 2005, 179:567), зловживання лікарським засобом (див., наприклад, Pilla, C et al.: *Nature* 199, 400:371; Heidbreder, CA. et al.: *Brain Res. Rev.* 2005, 49:77), хвороба Паркінсона (див., наприклад, Levant, B. et al.: *CNS Drugs* 1999, 12:391; Joyce, J.N.: *Pharmacol. Therap.* 2001, 90:231; Bezard, E. et al.: *Nature Medicine* 2003, 9:762) і біль (див., наприклад, Levant, B. et al.: *Neurosci. Lett.* 2001, 303:9).

Рецептори допаміну D_2 рясно поширені в головному мозку, й відомо, що вони беруть участь у багаточисельних фізіологічних функціях і патологічних станах. Антагоністи D_2 , наприклад, широко застосовують як антипсихотичні засоби. Проте добре також відомо, що сильний антагонізм відносно рецепторів D_2 приводить до небажаних побічних дій, як-от симптоми екстрапірамідного порушення рухової функції, психомоторна загальмованість, ослаблення пізнавальної здатності й ендокринні зміни. Ці побічні дії серйозно обмежують терапевтичне використання сполук-антагоністів U_2 (див., наприклад, Wong, A.H.C. et al.: *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2003, 27:269.; Stahl, S.M. 2002, *Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications*. 2nd Ed. Cambridge University Press).

Серцево-судинні побічні дії (такі як ортостатична гіпотензія, пов'язана із запамороченням, тахікардія та інколи непритомність) першої генерації антипсихотичних засобів (наприклад, хлорпромазину, тіоридазину, хлорпротиксену) й другої генерації антипсихотичних засобів (наприклад, оланзапіну, ризперидону) добре документовані (див., наприклад, Pacher, P. and Kecskemeti, V.: *Curr. Pharm. Des.* 2004, 10:2463; Brunton, L., Lazo, J. and Parker, K. (eds) *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition, McGraw Hill, 2005, p.462.; Stahl, S.M. 2002, *Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications*. 2nd Ed. p. 409, Cambridge University Press, 2000; http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/Sep_PIs/RisperdalConsta_PI.pdf; http://www.fda.gov/medwatch/safety/2006/Aug_PIs/Zyprexa_PI.pdf). Побічні дії цього типу перешкоджають або серйозно обмежують антипсихотичну терапію, особливо в початковий період. Усі вказані вище антипсихотичні засоби першої і другої генерації виявляють значну (тобто наномольну) афінність до адренергічних альфа-1-рецепторів, і є загальний погляд, що більшість їх серцево-судинних побічних дій переважно пов'язана з їх альфа-1-антагоністичними діями. Тому відсутність адренергічної альфа-1-активності є дуже бажаною ознакою потенційної антипсихотичної сполуки.

Даний винахід пропонує нові сполуки формули (I) та/або їхні геометричні ізомери, і/або стереоізомери, й/або діастереомери, і/або солі, й/або гідрати, і/або сольвати, і/або поліморфи, які мають високу афінність до рецепторів допаміну D_3 (величини K_i менше, ніж 3 нМ) і одночасно мають від високої до помірної афінності до рецепторів D_2 допаміну (величини K_i 10-50 нМ) завжди при такому поєднанні, що афінність до D_3 у 5-50 разів вища за афінність до D_2 . Крім того, сполуки формули (I) не мають афінності до адренергічних альфа-1-рецепторів.

У наступному аспекті даний винахід відноситься до способу лікування станів, які вимагають переважно модуляцію рецепторів D_3 і D_2 допаміну, таких як, але без обмеження перерахованим, психози (наприклад, шизофренія, шизоафективні порушення), когнітивна недостатність, що супроводиться шизофренією, порушення пізнавальних здібностей від слабких до середніх, деменція, психотичні стани, пов'язані з деменцією, психотична депресія, манія, біполярний розлад, параноїдні й маревні розлади, дискінетичні порушення, такі як хвороба Паркінсона, паркінсонізм, індукований нейролептиком, пізня дискінезія, розлади харчової поведінки (наприклад, нервова булімія), синдроми дефіциту уваги, розлади, що виражаються в гіперактивності, депресія й депресивні стани, тривожні розлади, сексуальні дисфункції

(наприклад, еректильні дисфункції), порушення сну, блювота, агресія, аутизм, зловживання лікарськими засобами (наприклад, алкоголем, кокаїном, ніотином, опіоїдами) і біль, який включає введення суб'єктові, що потребує цього, ефективної кількості сполуки формули (I) та/або її геометричних ізомерів, і/або стереоізомерів, і/або діастереомерів, і/або солей, і/або гідратів, і/або сольватів, і/або поліморфів.

Винахід відноситься також до застосування сполуки формули (I) та/або її геометричних ізомерів, і/або стереоізомерів, і/або діастереомерів, і/або солей, і/або гідратів, і/або сольватів, і/або поліморфів для виготовлення лікарського засобу для лікування станів, які вимагають модуляції рецепторів допаміну, особливо рецепторів D₃ і D₂ допаміну.

Переважним вживанням лігандів для D₃/D₂ згідно з даним винаходом є лікування шизофренії, шизоафективних порушень, шизофренії, що супроводиться когнітивною недостатністю, від слабких до середніх порушень пізнавальної здатності, деменції, психотичних станів, пов'язаних з деменцією, психотичної депресії, манії, біполярного розладу, параноїдних і маревних розладів, дискінетичних порушень, таких як хвороба Паркінсона, паркінсонізм, індукований нейролептиком, депресії й депресивних станів, тривожні розлади й зловживання лікарськими засобами (наприклад, зловживання кокаїном).

Конкретна комбінація описаних вище дій на два рецептори дозволяє одночасно проявляти благотворні дії функціонального антагонізму на D₃ (наприклад, дія з підвищення пізнавальної здатності, інгібування симптомів екстрапірамідного порушення рухової функції, інгібувальна дія при зловживанні лікарськими засобами) й благотворні дії функціонального антагонізму на D₂ (наприклад, антипсихотична дія). Крім того, така сама комбінація несподівано приводить до виключення несприятливих ознак антагонізму D₂ (наприклад, екстрапірамідних симптомів, психомоторної загальмованості, порушень пізнавальної здатності).

ПРИКЛАДИ

Даний винахід тепер буде додатково описаний за допомогою нижченаведених не обмежуючих прикладів. При застосуванні опису цих прикладів поза сумнівом слід мати на увазі, що приклади є лише ілюстрацією даного винаходу і не мають жодним чином розглядатися як обмеження обсягу винаходу, оскільки багато варіантів і еквіваленти, які охоплюються даним винаходом, ставатимуть очевидними для фахівця в даній галузі після прочитання даного опису.

Структуру всіх проміжних продуктів і кінцевих продуктів підтверджували ІЧ-, ЯМР- і МС-спектроскопією.

Приклад 1

трет-Бутиловий ефір 4-(5,6-дихлор-2-метиламінопіримідин-4-іл)піперазин-1-карбонової кислоти (проміжна сполука 1a)

Метил-(4,5,6-трихлорпіримідин-2-іл)амін (2,8 г, 12,2 ммоль), 1-Вос-піперазин (2,27 г, 12,2 ммоль), карбонат калію (0,84 г, 6,1 ммоль) у воді (2,5 мл) і метилетилкетоні (50 мл) кип'ятили із зворотним холодильником протягом 12 годин. Після охолодження до кімнатної температури осад відокремлювали фільтруванням і промивали водою, отримуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (2,6 г, 59%), точка плавлення 205-206°C.

Із застосуванням вказаної вище методики одержували наступні сполуки:

трет-бутиловий ефір 4-(5,6-дихлор-2-диметиламінопіримідин-4-іл)піперазин-1-карбонової кислоти, точка плавлення 129-131°C (проміжна сполука 1b);

трет-бутиловий ефір 4-(5,6-дихлор-2-етиламінопіримідин-4-іл)піперазин-1-карбонової кислоти, точка плавлення 164-167°C (проміжна сполука 1c);

трет-бутиловий ефір 4-(2-аміно-5,6-дихлорпіримідин-4-іл)піперазин-1-карбонової кислоти, точка плавлення 170-175°C (проміжна сполука 1d).

Приклад 2

Дигідрохлорид (4,5-дихлор-6-піперазин-1-ілпіримідин-2-іл)метиламіну (проміжна сполука 2a)

2,6 г (7,2 ммоль) трет-бутилового ефіру 4-(5,6-дихлор-2-метиламінопіримідин-4-іл)піперазин-1-карбонової кислоти звільняли від захисної групи при 10°C із застосуванням 100 мл етилацетату, насиченого газоподібною хлористоводневою кислотою. Через 4 години осад відокремлювали фільтруванням, одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (2,4 г, 100%), що плавиться при 204-209°C.

Із застосуванням вказаної вище методики одержували наступні сполуки: дигідрохлорид (4,5-дихлор-6-піперазин-1-ілпіримідин-2-іл)диметиламіну, точка плавлення 178-184°C (проміжна сполука 2b);

дигідрохлорид (4,5-дихлор-6-піперазин-1-ілпіримідин-2-іл)етиламіну, точка плавлення 200-202°C (проміжна сполука 2c);

дигідрохлорид (4,5-дихлор-6-піперазин-1-ілпіримідин-2-іл)аміну, точка плавлення 183-185°C (проміжна сполука 2d).

Приклад 3

трет-бутиловий ефір транс-(4-{2-[4-(5,6-дихлор-2-метиламінопіримідин-4-іл)-піперазин-1-іл]етил}циклогексил)карбамінової кислоти (проміжна сполука 3a)

5,36 г (16 ммоль) дигідрохлориду (4,5-дихлор-6-піперазин-1-ілпіримідин-2-іл)метиламіну і 3,86 г (16 ммоль) трет-бутилового ефіру транс-(2-оксоетил)-циклогексил-карбамінової кислоти розчиняли в дихлорметані (320 мл). Додавали 6,7 мл (48 ммоль) триетиламіну, потім у вигляді порцій додавали 5,1 г (24 ммоль) триацетоксиборогідриду натрію й реакційну суміш перемішували протягом 20 годин при температурі навколишнього середовища. Потім додавали 20% розчин карбонату калію у воді (100 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили й упарювали насухо у вакуумі. Залишок розтирали з діетиловим ефіром, одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (6,9 г, 88,5%), точка плавлення 199-202°C.

Із застосуванням вказаної вище методики одержували наступні сполуки:

трет-бутиловий ефір транс-(4-{2-[4-(5,6-дихлор-2-диметиламінопіримідин-4-іл)-піперазин-1-іл]етил}циклогексил)карбамінової кислоти, точка плавлення: 169-171°C (проміжна сполука 3b);

трет-бутиловий ефір транс-(4-{2-[4-(5,6-дихлор-2-етиламінопіримідин-4-іл)-піперазин-1-іл]етил}циклогексил)карбамінової кислоти, точка плавлення: 164-168°C (проміжна сполука 3c);

трет-бутиловий ефір транс-(4-{2-[4-(2-аміно-5,6-дихлорпіримідин-4-іл)-піперазин-1-іл]етил}циклогексил)карбамінової кислоти, точка плавлення 197-199°C (проміжна сполука 3d).

Приклад 4

Тригідрохлорид транс-(4-{4-[2-(4-аміноциклогексил)етил]піперазин-1-іл}-5,6-дихлорпіримідин-2-іл)метиламіну (проміжна сполука 4a)

4,88 г (10 ммоль) трет-бутилового ефіру транс-(4-{2-[4-(5,6-дихлор-2-метиламінопіримідин-4-іл)-піперазин-1-іл]етил}циклогексил)карбамінової кислоти звільняли від захисної групи при 10°C із застосуванням 100 мл етилацетату, насиченого газоподібною хлористоводневою кислотою. Через 4 години осад відокремлювали фільтруванням, одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (4,9 г, 99 %), плавку при 325-326°C.

Із застосуванням вказаної вище методики одержували наступні сполуки:

тригідрохлорид транс-(4-{4-[2-(4-аміноциклогексил)етил]піперазин-1-іл}-5,6-дихлорпіримідин-2-іл)диметиламіну, точка плавлення 329-330°C (проміжна сполука 4b),

тригідрохлорид транс-(4-{4-[2-(4-аміноциклогексил)етил]піперазин-1-іл}-5,6-дихлорпіримідин-2-іл)етиламіну, точка плавлення 318-319°C (проміжна сполука 4c),

тригідрохлорид транс-(4-{4-[2-(4-аміноциклогексил)етил]піперазин-1-іл}-5,6-дихлорпіримідин-2-іл)аміну, точка плавлення 324-326°C (проміжна сполука 4d).

Спосіб А

транс-К-(4-{2-[4-(5,6-дихлор-2-метиламінопіримідин-4-іл)-піперазин-1-іл]етил}циклогексил)ацетамід (сполука 1)

2,28 г (4,6 ммоль) тригідрохлориду транс-(4-{4-[2-(4-аміноциклогексил)етил]-піперазин-1-іл}-5,6-дихлорпіримідин-2-іл)метиламіну суспендували в дихлорметані (50 мл). Додавали триетиламін (3,5 мл, 25,3 ммоль) з подальшим додаванням ацетилхлориду (0,49 мл, 6,9 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 24 годин при кімнатній температурі. Осад відокремлювали фільтруванням, промивали водою й очищали із застосуванням колонкової хроматографії, одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку

(1,39 г, 70 %), МС (EI): 430,2 (Mh⁺); ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆ (TMC) + 1 крапля сс. DC1 δ (м.д.): 0,89-0,96 м (2H); 1,06-1,35 м (3H); 1,55-1,82 м (6H); 1,79 с (3H); 2,76 с (3H); 2,98-3,18 м (4H); 3,37-3,58 м (5H); 4,16-4,29 м (2H); 7,90 ушир. (залишок NH); 11,35 ушир. (залишок NH).

Спосіб В

транс-1-(4-{2-[4-(5,6-дихлор-2-метиламінопіримідин-4-іл)-піперазин-1-іл]етил}циклогексил)-3-етилсечовина (сполука 10)

0,25 г (0,5 ммоль) тригідрохлориду транс-(4-{4-[2-(4-аміноциклогексил)етил]-піперазин-1-іл}-5,6-дихлорпіримідин-2-іл)метиламіну розчиняли в сухому дихлорметані (10 мл). Додавали триетиламін (0,28 мл, 2 ммоль) з подальшим додаванням етилізотіанату (0,06 мл, 0,753 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розтирали з водою й осад відокремлювали фільтруванням, одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (0,17 г, 72 %). МС (EI): 459,2 (Mh⁺). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆ (TMC) + 1 крапля сс. DC1 δ (м.д.): 0,96 т (3H); 0,88-1,13 м (4H); 1,13-1,31 м (1H); 1,54-1,85 м (6H); 2,74 с (3H); 2,98 кв. (2H); 2,89-3,16 м (4H); 3,19-3,33 м (1H); 3,34-3,58 м (4H); 4,12-4,30 м (2H).

Спосіб С

транс-(4-{2-[4-(5,6-дихлор-2-метиламінопіримідин-4-іл)піперазин-1-іл]етил}-циклогексил)сечовина (сполука 2)

0,6 г (1,3 ммоль) тригідрохлориду транс-(4-{4-[2-(4-аміноциклогексил)етил]-піперазин-1-іл}-5,6-дихлорпіримідин-2-іл)метиламіну суспендували в метанолі. Додавали триетиламін (0,36 мл, 2,6 ммоль) з подальшим додаванням ціанату калію (0,26 г, 3,12 ммоль). Суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 10 годин. Розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розтирали з водою й осад відокремлювали фільтруванням, одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку (0,42 г, 75 %). МС (EI): 431,2 (Mh⁺). ¹H ЯМР (300 МГц, Дмсо-d₆ (TMC) + 1 крапля сс. DC1 δ (м.д.)): 0,91-1,12 м (2H); 1,15-1,36 м (3H); 1,56-1,92 м (6H); 2,76 с (3H); 3,00-3,21 м (4H); 3,30-3,61 м (5H); 4,15-4,31 м (2H).

Вживанням вказаних вище способів та із застосуванням відповідних реагентів одержували наступні сполуки :

транс-(4-{2-[4-(5,6-дихлор-2-етиламінопіримідин-4-іл)піперазин-1-іл]етил}циклогексил)амід морфолін-4-карбонової кислоти (сполука 3), МС (EI): 515,2 (Mh⁺); ¹H ЯМР (300 МГц, Дмсо-d₆ (TMC) δ (м.д.)): 0,84-1,03 м (2H); 1,08 т (3H); 1,12-1,27 м (3H); 1,27-1,40 м (2H); 1,66-1,83 м (4H); 2,24-2,51 м (6H); 3,16-3,27 м (6H); 3,35-3,42 м (1H); 3,43-3,59 м (8H); 6,14 д (1H); 7,40 ушир. (1H);

транс-(4-{2-[4-(5,6-дихлор-2-етиламінопіримідин-4-іл)піперазин-1-іл]етил}-циклогексил)сечовина (сполука 4), МС (EI): 445,2 (Mh⁺); ¹H ЯМР (300 МГц, Дмсо-d₆ (TMC) + 1 крапля сс. TFA δ (м.д.)): 0,86-1,18 м (4H); 1,10 с (3H); 1,15-1,32 м (1H); 1,49-1,61 м (2H); 1,65-1,89 м (4H); 3,03-3,37 м (9H); 3,49-3,62 м (2H); 4,18-4,36 м (2H);

транс-N-(4-{2-[4-(5,6-дихлор-2-диметиламінопіримідин-4-іл)піперазин-1-іл]етил}циклогексил)ацетамід (сполука 5), МС (EI): 444,3 (Mh⁺); ¹H ЯМР (300 МГц, Дмсо-d₆ (TMC) + 1 крапля сс. TFA (TMC) δ (м.д.)): 0,91-1,34 м (5H); 1,45-1,62 м (2H); 1,66-1,85 м (4H); 1,77 с (3H); 3,07 с (6H); 3,07-3,20 м (4H); 3,20-3,36 м (2H); 3,37-3,62 м (3H); 4,22-4,36 м (2H); 7,71 д (1H); 9,77 ушир. (унаслідок протонування);

транс-N-(4-{2-[4-(5,6-дихлор-2-етиламінопіримідин-4-іл)піперазин-1-іл]етил}циклогексил)ацетамід (сполука 6), МС (EI): 444,2 (Mh⁺); ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃ (TMC) δ (м.д.)): 1,04-1,14 м (4H); 1,19 т (3H); 1,23-1,30 м (1H); 1,37-1,48 м (2H); 1,77-1,82 м (2H); 1,95 с (3H); 1,94-2,04 м (2H); 2,34-2,43 м (2H); 2,48-2,55 м (4H); 3,30-3,43 м (2H); 3,58-3,77 м (5H); 4,83 т (1H); 5,23 д (1H);

транс-(4-{2-[4-(5,6-дихлор-2-метиламінопіримідин-4-іл)піперазин-1-іл]етил}-циклогексил)амід морфолін-4-карбонової кислоти (сполука 7), МС (EI): 501,2 (Mh⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, Дмсо-d₆+DC1 (TMC) δ (м.д.)): 0,91-1,04 м (2H); 1,12-1,30 м (3H); 1,55-1,66 м (2H); 1,67-1,84 м (4H); 2,76 с (3H); 3,01-3,15 м (4H); 3,19-3,28 м (4H); 3,34-3,43 м (1H); 3,42-3,63 м (8H); 4,03-4,37 м (2H); 7,45 ушир. (залишок NH); 11,22 ушир. (залишок NH);

транс-3-(4-{2-[4-(5,6-дихлор-2-метиламінопіримідин-4-іл)піперазин-1-іл]етил}циклогексил)-1,1-диметилсечовина (сполука 8), МС (EI): 459,2 (Mh⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, Дмсо-d₆ (TMC) + 1 крапля сс. TFA δ (м.д.)): 0,91-1,06 м (2H); 1,14-1,31 м (3H); 1,49-1,64 м (2H); 1,67-1,84 м (4H); 2,77 с (9H); 3,03-3,21 м (4H); 3,21-3,43 м (3H); 3,51-3,62 м (2H); 4,14-4,44 м (2H); 5,49 ушир. (унаслідок протонування); 7,50 ушир. (1H); 9,83 ушир. (1H);

транс-3-(4-{2-[4-(5,6-дихлор-2-етиламінопіримідин-4-іл)піперазин-1-іл]етил}циклогексил)-1,1-диметилсечовина (сполука 9), МС (EI): 473,2 (Mh⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, Дмсо-d₆ (TMC) + 1 крапля сс. TFA δ (м.д.)): 0,91-1,03 м (2H); 1,09 т (3H); 1,13-1,28 м (3H); 1,50-1,60 м (2H); 1,66-1,84 м (4H); 2,75 с (6H); 3,00-3,19 м (4H); 3,19-3,39 м (5H); 3,48-3,62 м (2H); 4,07-4,36 м (2H); 5,86 ушир. (унаслідок протонування); 7,53 ушир. (1H); 9,91 ушир. (1H);

транс-N-(4-{2-[4-(5,6-дихлор-2-метиламінопіримідин-4-іл)піперазин-1-іл]етил}-циклогексил)пропіонамід (сполука 11), МС (EI): 444,2 (Mh⁺); ¹H ЯМР (500 МГц, Дмсо-d₆ (TMC) + 1 крапля сс. TFA δ (м.д.)): 0,97 т (3H); 0,95-1,05 м (2H); 1,06-1,18 м (2H); 1,18-1,29 м (1H); 1,51-1,59 м (2H); 1,68-1,81 м (4H); 2,03 кв. (2H); 2,76 с (3H); 3,03-3,34 м (6H); 3,40-3,51 м (1H); 3,51-3,60 м (2H); 4,13-4,39 м (2H); 7,42, 7,52 ушир. (унаслідок протонування); 7,60 д (1H); 9,72 ушир. (1H);

транс-N-(4-{2-[4-(2-аміно-5,6-дихлорпіримідин-4-іл)піперазин-1-іл]етил}-циклогексил)ацетамід (сполука 12), МС (EI): 416,2 (Mh⁺); ¹H ЯМР (300 МГц, Дмсо-d₆ (TMC) δ (м.д.)): 0,83-1,28 м (5H); 1,28-1,40 м (2H); 1,65-1,82 м (4H); 1,76 с (3H); 2,26-2,35 м (2H); 2,37-2,48 м (4H); 3,35-3,54 м (5H); 7,65 д (1H); 6,83 с (2H);

транс-1-(4-{2-[4-(5,6-дихлор-2-метиламінопіримідин-4-іл)піперазин-1-іл]етил}циклогексил)-3-метилсечовина (сполука 13), МС (EI): 445,3 (Mh⁺); ¹H ЯМР (400 МГц, Дмсо-d₆ (TMC) + 1 крапля сс. DC1 δ (м.д.)): 0,90-1,17 м (4H); 1,19-1,31 м (1H); 1,58-1,84 м (6H); 2,54 с (3H); 2,76 с (3H); 3,02-3,16 м (4H); 3,22-3,33 м (1H); 3,42-3,57 м (4H); 4,10-4,30 м (2H); 7,44 ушир. (залишок NH); 11,33 ушир. (залишок NH);

транс-N-(4-{2-[4-(5,6-дихлор-2-метиламінопіримідин-4-іл)піперазин-1-

іл]етил}циклогексил)бензамід (сполука 14), МС (EI): 492,4 (Mh⁺); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆ (TMC) + 1 крапля сс. DC1 δ (м.д.): 0,98-1,11 м (2H); 1,21-1,44 м (3H); 1,61-1,70 м (2H); 1,73-1,90 м (4H); 2,76 с (3H); 2,97-3,19 м (4H); 3,42-3,56 м (4H); 3,66-3,83 м (1H); 4,09-4,32 м (2H); 7,41-7,54 м (3H); 7,82-7,87 м (2H); 8,26 ушир. (залишок NH); 11,33 ушир. (залишок NH);

5 транс-3-бром-N-(4-{2-[4-(5,6-дихлор-2-метиламінопіримідин-4-іл)піперазин-1-іл]етил}циклогексил)бензамід (сполука 15), МС (EI): 571,3 (Mh⁺); ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃+MeOD-d₄ (TMC) δ (м.д.): 1,06-1,42 м (5H); 1,48-1,65 м (2H); 1,79-1,88 м (2H); 2,04-2,13 м (2H); 2,43-2,85 м (6H); 2,91 с (3H); 3,62-3,99 м (5H); 7,29-7,32 м (1H); 7,59-7,64 м (1H); 7,66-7,71 м (1H); 7,87-7,90 м (1H).

10 Способи біологічного випробування

1. Скріплення рецептора D₃

Аналізи скріплення проводили на щурячих рекомбінантних рецепторах D₃ (Perkin-Elmer, Cat. No. 6110139), експресованих у клітинах Sf9, із застосуванням [³H]-спіперону (0,44-1,49 нМ) як ліганду й галоперидолу (10 мкМ) для визначення неспецифічного скріплення. Аналіз проводили згідно з протоколом аналізу постачальника (Cat. № 3110139).

15 згідно з протоколом аналізу постачальника (Cat. № 3110139).

2. Скріплення рецептора D₂

Скріплення рецептора D₂ визначали, як описано Creese et al. (Eur. J. Pharmacol., 60:55-66, 1979) на препараті стріарних мембран головного мозку щурів із застосуванням [³H]-спіперону (0,4-1,3 нМ) як ліганду. Неспецифічне скріплення визначали за наявності 1 мкМ (+)-бутакламолу.

20 бутакламолу.

3. Скріплення альфа-1-рецептора

Вивчення скріплення альфа-1-рецептора проводили згідно зі способами, описаними Greengrass and Bremner (Eur. J. Pharmacol., 55:323-326, 1979) на препараті мембран головного мозку щурів із застосуванням [³H]-празозину (0,22-0,37 нМ) як ліганду. Неспецифічне скріплення визначали за наявності 10 мкМ фентоламіну.

25 визначали за наявності 10 мкМ фентоламіну.

4. Гіпермотильність, індукована амфетаміном

Через одну годину після перорального введення доз випробовуваної сполуки або наповнювача самців щурів Вістар підшкірно обробляли d-амфетаміном (0,5 мг/кг, підшкірно) й окремо поміщали в клітки активності на одну годину. Рухову активність вимірювали чотирьохканальним монітором активності, забезпеченим інфрачервоними пучками світла. Горизонтальний рух визначали як кількість переривань променя світла. Обчислювали середню величину ± СВ (стандартне відхилення) даних горизонтальної активності кожної групи. Обчислювали відсоткове інгібування індукованого амфетаміном підвищення в локомоції для кожної дози випробовуваної сполуки. Величину ED-50 визначали лінійною регресією, пристосованою для графіка доза-відповідь.

35 пристосованою для графіка доза-відповідь.

5. Випробування на каталепсію

Після тридцяти хвилин після пероральної обробки випробовуваними сполуками самців щурів Вістар, що важать 200-220 г (n = 10 на групу), поміщали в незвичайному положенні: вміщення обох передніх лап щура на подіум заввишки 10 см. Вважали, що тварини були каталептичними, якщо вони не виправляли свою позу тіла за час 30 сек. Частоту каталептичної тварини, що зустрічається, визначали через одну, дві, три, чотири й п'ять годин після обробки. Мінімально ефективну (каталепсичну) дозу визначали як дозу, що викликає каталепсію щонайменше при двох зняттях свідчень (тобто або у двох тимчасових точках у тієї самої тварини, або у двох різних тварин при будь-якій з цих тимчасових точок).

45 тварини, або у двох різних тварин при будь-якій з цих тимчасових точок).

6. Індуковане скополаміном порушення навчання у водному лабіринті

Процес вчення щурів оцінювали в системі водного лабіринту з 3 вибраними точками. Кількість помилок у направлених поворотах реєстрували в тридобових випробуваннях протягом трьох експериментальних днів. Самців щурів Вістар, що важать 180-200 г (n = 10 на групу) обробляли перорально наповнювачем або випробовуваними сполуками за 1 годину перед кожним щоденним сеансом. Скополамін (3 мг/кг, внутрішньочеревинно) як викликаючий амнезію агент ін'єктували за 30 хв. перед першим щоденним випробуванням. Середнє значення помилок ±СВ (стандартне відхилення), фіксованих у всіх випробуваннях, обчислювали для кожної групи. Відсоткове інгібування індукованого скополаміном підвищення в кількості помилок обчислювали для кожної дози випробовуваної сполуки.

50 обчислювали для кожної групи.

Дані скріплення рецепторів D₃ і D₂ допаміну й адренергічного альфа-1-рецептора вибраних сполук даного винаходу перераховані в таблиці 1. Вказуються дані Ki (нМ).

55 Дані скріплення рецепторів D₃ і D₂ допаміну й адренергічного альфа-1-рецептора вибраних

Таблиця 1

Сполука	D ₃ K _i (нМ)	D ₂ K _i (нМ)	Sel.	α-1 K _i (нМ)	Sel.
1	<1	15-50	22	>>1000	n.a.
2	1-3	15-50	27	>>1000	n.a.
6	1-3	15-50	23	>>1000	n.a.
7	1-3	5-15	7	>>1000	n.a.
8	1-3	15-50	7	>>1000	n.a.
10	<1	5-15	17	>>1000	n.a.
11	<1	5-15	43	>>1000	n.a.
Оланзапін	76	96	1,3	25,1	0,33
Ризперидон	13	13	1,0	0,88	0,07

n.a.: непридатна внаслідок відсутності скріплення альфа-1.

Sel. = селективність D₂/D₃, тобто K_i для рецептора D₂, що ділиться на K_i для рецептора D₃.

Найбільш явними побічними діями першої генерації антипсихотичних сполук (наприклад, хлорпромазину й галоперидолу) і при вищих дозах навіть побічними діями другої генерації (атипових) антипсихотичних сполук (наприклад, ризперидону) є екстрапірамідні симптоми, такі як псевдопаркінсонізм і пізня дискінезія, й ортостатична гіпотензія. Перші два є результатом сильного блокування рецепторів D₂ в базальних ядрах головного мозку, тоді як остання є наслідком антагонізму у відношенні альфа-1-рецепторів.

Як можна бачити з даних таблиці 1, сполуки даного винаходу є дуже сильнодіючими лігандами для рецепторів D₃ (величини K_i менше, ніж 3 нМ) і помірно діючими лігандами для рецепторів D₂ допаміну (величини K_i між 5 і 50 нМ), що виявляють 5-50-кратну селективність відносно D₃ в порівнянні з рецепторами D₂. Поєднання дуже високої афінності до D₃ з помірною афінністю до D₂ в цій конкретній пропорції дозволяє виявлятися благотворним (наприклад, антипсихотичним) діям антагоніста D₂, які зберігаються, хоча в той же час перешкоджаючи (діями D₃) появі несприятливих наслідків сильного блокування рецептора D₂, таких як екстрапірамідні симптоми або порушення пізнавальної здатності. Тому передбачається, що не матимуть місця негативні дії або матимуть місце значно зменшені негативні дії, пов'язані з рецепторами D₂, протягом терапевтичного застосування сполук даного винаходу. Далі, крім сприятливої модуляції функцій, опосередкованих рецептором допаміну D₂, дія сполук формули (I) даного винаходу на рецептори допаміну D₃ також приведе до додаткових терапевтичних сприятливих дій, наприклад поліпшення пізнавальної здатності, послаблення негативних і депресивних симптомів. Крім того, сполуки не мають афінності до адренергічних альфа-1-рецепторів (величини K_i вищі, ніж 1000 нМ для кожної сполуки) і тому мають дуже високу селективність β₃/альфа-1. Унаслідок відсутності афінності сполук до адренергічних альфа-1-рецепторів передбачається відсутність серцево-судинних побічних дій (наприклад, ортостатичної гіпотензії й пов'язаних з нею симптомів, таких як запаморочення, тахікардія).

Сприятливі дії сполук формули (I) даного винаходу, що мають описані вище конкретні поєднання афінностей скріплення рецепторів D₃ і D₂, були показані in vivo способами, вживаними для вимірювання антипсихотичної дії (гіпермотильність, викликана амфетаміном), активності підсилювача пізнавальної здатності (індуковане скополаміном порушення навчання) й екстрапірамідних побічних дій (випробування на каталепсію). Результати показані в таблицях 2 і 3.

Таблиця 2

Впливи сполук формули (I) на індуковану амфетаміном гіпермотильність і на каталепсію при випробуванні

Сполука	Інгібування індукованої амфетаміном гіпермотильності (ED ₅₀ , мг/кг)	Каталепсія (MED, мг/кг)	TI ^a
1	0,14	100	714
8	0,14	>25	>179
Оланзапін	1,8	40	22
Ризперидон	0,15	6,0	40

a: терапевтичний індекс – каталепсія MED, поділена на ED₅₀ гіпермотильності, викликаній амфетаміном.

Як можна бачити з даних таблиці 2, сполуки формули (I) даного винаходу мають сильнодіючу антипсихотичну активність (інгібування гіпермотильності, викликаній амфетаміном), що можна передбачити з їх афінності до рецепторів допаміну D₂ від високої до помірної. Що стосується каталептогенного (тобто що викликає екстрапірамідну побічну дію)

потенціалу, сполуки формули (I) даного винаходу є такими, що вельми перевершують посилавальні лікарські засоби оланзапін і ризперидон, як у абсолютних (MED), так і відносних (TI) значеннях. Оскільки оланзапін і ризперидон виявляють рівну афінність зв'язування з рецепторами допаміну D_3 і D_2 (див. таблицю 1), тоді як сполуки формули (I) даного винаходу переважно зв'язуються з рецептором D_3 (їх афінність для D_3 в 5-50 разів вище, ніж з D_2), таким чином, що вони мають високу або дуже високу афінність до рецепторів D_3 допаміну і від помірної до високої афінності до рецепторів допаміну D_2 , результати таблиці 2 також демонструють, що така конкретна комбінація афінностей до D_3 і D_2 дійсно приводить до збереження сприятливої антипсихотичної дії з одночасним виключенням несприятливої екстрапірамідної побічної дії (катаlepsії).

Таблиця 3

Впливи сполук формули (I) на індуковане скополаміном порушення здібності до навчання

Сполука	Доза (мг/кг)	% інгібування
1	0,1	36
	0,2	58
	0,4	61
	0,8	44
8	0,025	38
	0,05	65
	1	31
Оланзапін	1	-12
	3	-49
Ризперидон	0,5	-15

а: негативні величини означають додаткове послаблення здібності до навчання.

Дані в таблиці 3 показують, що сполуки формули (I) даного винаходу мають дію підвищення пізнавальної здатності (доводжувану значним інгібуванням дії скополаміну, що порушує здібність до навчання), на противагу оланзапіну й ризперидону, які додатково послаблювали, а не покращували здібність до навчання тварин, оброблених скополаміном. Ці дані показують сприятливий вплив від дуже високої до високої афінності до рецепторів D_3 , характерної для сполук формули (I) даного винаходу й також вказують на важливість конкретного 5-50-кратного відношення селективності D_3/D_2 , що його мають ці сполуки. В разі ризперидону й оланзапіну, сполук, які виявляють рівну афінність до рецепторів D_3 і D_2 , погіршуючий вплив антагонізму до D_2 на здібність до навчання "перемагає" сприятливий вплив антагонізму до D_3 на пізнавальну здатність, тоді як у разі сполук формули (I) даного винаходу вища в 5-50 разів афінність до рецепторів D_3 нейтралізує несприятливий вплив (у даному випадку порушення пізнавальної здатності) антагонізму відносно D_2 .

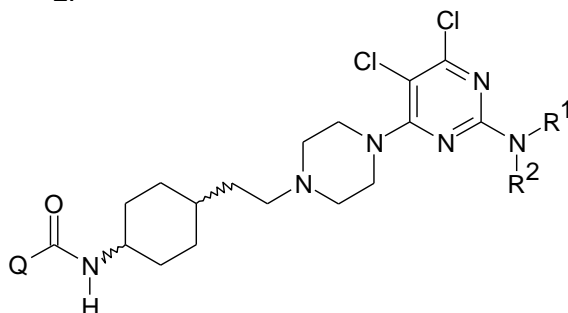
Хоча винахід був проілюстрований і описаний за допомогою звертання до варіантів прикладів здійснення винаходу, таке звертання не передбачає обмеження винаходу, й таке обмеження не має передбачатися. Винахід піддається значному модифікуванню, зміні та створенню еквівалентів за формою й функцією, які можуть спасти на думку фахівцям у відповідних галузях, отримуючих користь від даного опису. Ці варіанти, описані в заявці, є лише прикладами й не вичерпують обсяг винаходу, який визначається формулою винаходу, наведеною нижче.

Повні описи всіх заявок, патентів і публікацій, що цитуються тут, таким чином включені в контекст опису шляхом посилання.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I)

2.



(I)

де

Q означає C_{1-4} алкіл, $-NR^3R^4$, фенільну, необов'язково заміщену фенільну, 1-піролідинільну, 1-піперидинільну, 4- R^5 -піперазин-1-ільну або 4-морфолінільну групу;

R^1 означає водень або C_{1-4} алкільну групу;

R^2 означає водень або C_{1-4} алкільну групу;

R^3 означає водень, C_{1-4} алкільну групу, феніл або необов'язково заміщений феніл;

R^4 означає водень, C_{1-4} алкільну групу, феніл або необов'язково заміщений феніл;

R^5 означає водень або C_{1-4} алкільну групу;

та/або її геометричні ізомери й/або стереоізомери, і/або діастереомери, й/або солі, й/або гідрати, й/або сольвати,

де "необов'язково заміщений феніл" означає фенільну групу, яка може бути заміщена в будь-якому положенні одним або декількома атомами галогену або C_{1-4} алкілом, C_{1-4} алкокси, трифторметилом і/або ціаногрупою або їх комбінаціями.

2. Сполука за п. 1, де

Q означає C_{1-4} алкіл, $-NR^3R^4$ або 4-морфолінільну групу;

R^1 означає водень або C_{1-4} алкільну групу;

R^2 означає водень або C_{1-4} алкільну групу;

R^3 означає водень або C_{1-4} алкільну групу; та

R^4 означає водень або C_{1-4} алкільну групу.

3. Сполука, вибрана з групи, що включає:

транс-N-4-{2-[4-(5,6-дихлор-2-метиламінопіримідин-4-іл)піперазин-1-іл]етил}циклогексил)ацетамід,

транс-(4-{2-[4-(5,6-дихлор-2-метиламінопіримідин-4-іл)піперазин-1-іл]етил}циклогексил)сечовину,

транс-(4-{2-[4-(5,6-дихлор-2-етиламінопіримідин-4-іл)піперазин-1-іл]етил}циклогексил)амід морфолін-4-карбонової кислоти,

транс-(4-{2-[4-(5,6-дихлор-2-етиламінопіримідин-4-іл)піперазин-1-іл]етил}циклогексил)сечовину,

транс-N-(4-{2-[4-(5,6-дихлор-2-диметиламінопіримідин-4-іл)піперазин-1-іл]етил}циклогексил)ацетамід,

транс-N-(4-{2-[4-(5,6-дихлор-2-етиламінопіримідин-4-іл)піперазин-1-іл]етил}циклогексил)ацетамід,

транс-(4-{2-[4-(5,6-дихлор-2-метиламінопіримідин-4-іл)піперазин-1-іл]етил}циклогексил)амід морфолін-4-карбонової кислоти,

транс-3-(4-{2-[4-(5,6-дихлор-2-метиламінопіримідин-4-іл)піперазин-1-іл]етил}циклогексил)-1,1-диметилсечовину,

транс-3-(4-{2-[4-(5,6-дихлор-2-етиламінопіримідин-4-іл)піперазин-1-іл]етил}циклогексил)-1,1-диметилсечовину,

транс-1-(4-{2-[4-(5,6-дихлор-2-метиламінопіримідин-4-іл)піперазин-1-іл]етил}циклогексил)-3-етилсечовину,

транс-N-(4-{2-[4-(5,6-дихлор-2-метиламінопіримідин-4-іл)піперазин-1-іл]етил}циклогексил)пропіонамід,

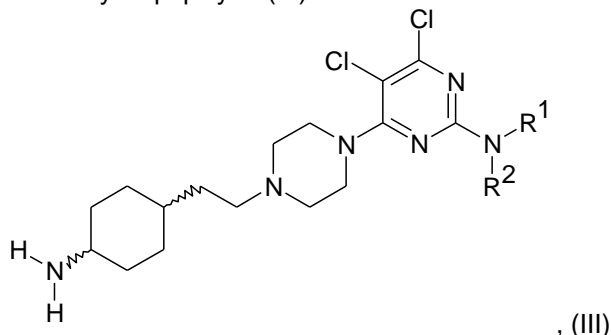
транс-N-(4-{2-[4-(2-аміно-5,6-дихлорпіримідин-4-іл)піперазин-1-іл]етил}циклогексил)ацетамід,

транс-1-(4-{2-[4-(5,6-дихлор-2-метиламінопіримідин-4-іл)піперазин-1-іл]етил}циклогексил)-3-метилсечовину,

транс-N-(4-{2-[4-(5,6-дихлор-2-метиламінопіримідин-4-іл)піперазин-1-іл]етил}циклогексил)бензамід,
 транс-3-бром-N-(4-{2-[4-(5,6-дихлор-2-метиламінопіримідин-4-іл)піперазин-1-іл]етил}циклогексил)бензамід

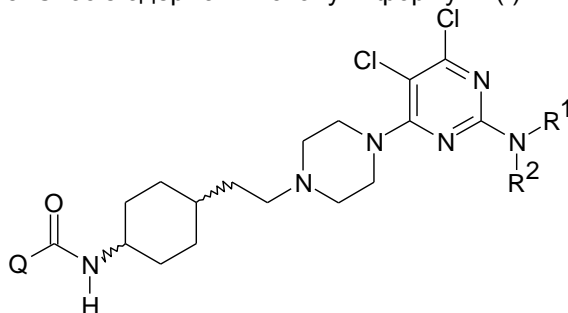
5 та/або їхні геометричні ізомери і/або стереоізомери, і/або діастереомери, і/або солі, і/або гідрати, і/або сольвати.

4. Сполука формули (III)



де
 10 R^1 означає водень або C_{1-4} алкільну групу і
 R^2 означає водень або C_{1-4} алкільну групу.

5. Спосіб одержання сполуки формули (I)



(I)

15 та/або її геометричних ізомерів і/або стереоізомерів, і/або діастереомерів, і/або солей, і/або гідратів, і/або сольватів,

де

Q означає C_{1-4} алкільну групу, $-NR^3R^4$, фенільну, необов'язково заміщену фенільну, 1-піролідинільну, 1-піперидинільну, 4- R^5 -піперазин-1-ільну або 4-морфолінільну групу,

20 R^1 означає водень або C_{1-4} алкільну групу,

R^2 означає водень або C_{1-4} алкільну групу,

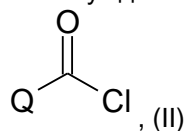
R^3 означає водень, C_{1-4} алкільну групу, феніл або необов'язково заміщений феніл,

R^4 означає водень, C_{1-4} алкільну групу, феніл або необов'язково заміщений феніл,

R^5 означає водень або C_{1-4} алкільну групу,

25 де "необов'язково заміщений феніл" означає фенільну групу, яка може бути заміщена в будь-якому положенні одним або декількома атомами галогену або C_{1-4} алкілом, C_{1-4} алкокси, трифторметилом і/або ціаногрупою або їх комбінаціями,

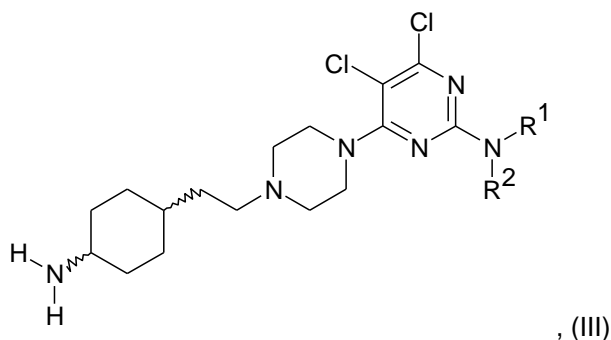
в якому здійснюють реакцію хлорангідриду кислоти або карбамоїлхлориду формули (II)



де

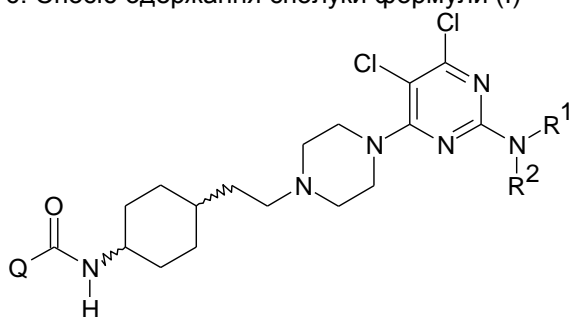
Q має значення, вказані вище;

з аміном формули (III)

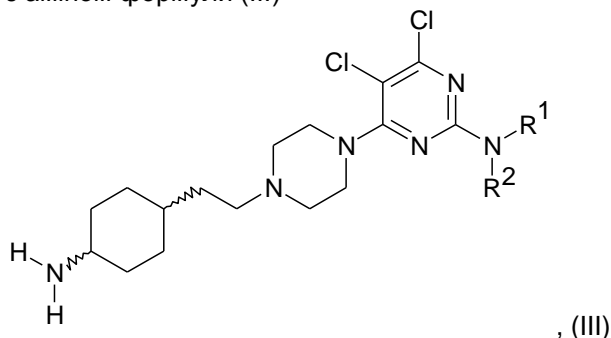


де
 R^1 означає водень або C_{1-4} алкільну групу,
 R^2 означає водень або C_{1-4} алкільну групу,

- 5 і, коли необхідно, розділення енантіомерів і/або діастереомерів, і/або цис- і/або транс-ізомерів сполук формули (I) або їхніх проміжних продуктів загальноприйнятими способами, і потім необов'язково утворення солей і/або гідратів, і/або сольватів сполуки формули (I).
 6. Спосіб одержання сполуки формули (I)



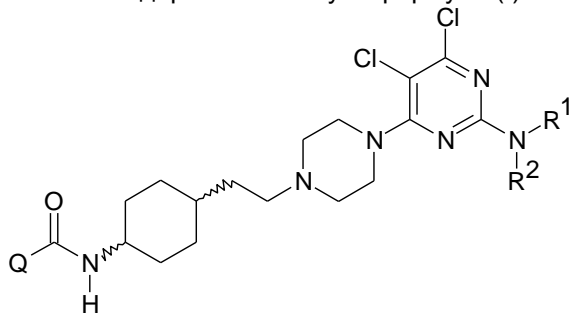
- 10 (I)
 та/або її геометричних ізомерів і/або стереоізомерів, і/або діастереомерів, і/або солей, і/або гідратів, і/або сольватів,
 де
 Q означає NR^3R^4 ,
 15 R^1 означає водень або C_{1-4} алкільну групу,
 R^2 означає водень або C_{1-4} алкільну групу,
 R^3 означає водень, C_{1-4} алкільну групу, феніл або необов'язково заміщений феніл,
 R^4 означає водень, C_{1-4} алкільну групу, феніл або необов'язково заміщений феніл,
 в якому здійснюють реакцію ізоціанату формули (IV)
 20 R^6 -NCO,
 (IV)
 де R^6 означає C_{1-4} алкільну групу, феніл або необов'язково заміщену фенільну групу,
 з аміном формули (III)



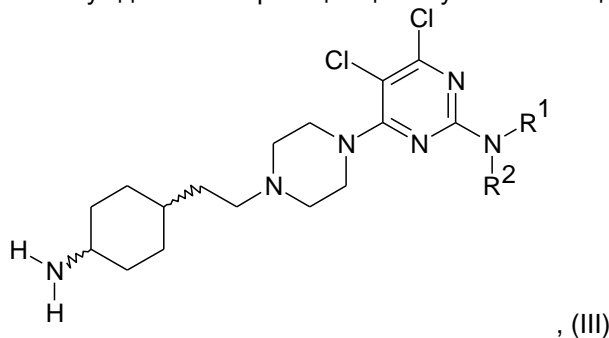
- 25 де
 R^1 означає водень або C_{1-4} алкільну групу,
 R^2 означає водень або C_{1-4} алкільну групу,
 і, коли необхідно, розділення енантіомерів і/або діастереомерів, і/або цис- і/або транс-ізомерів сполук формули (I) або їхніх проміжних продуктів загальноприйнятими способами,
 30 і потім необов'язково утворенням солей і/або гідратів, і/або сольватів сполуки формули (I),
 де "необов'язково заміщений феніл" означає фенільну групу, яка може бути заміщена в будь-

якому положенні одним або декількома атомами галогену, або C_{1-4} алкілом, C_{1-4} алкокси, трифторметилом і/або ціаногрупою або їх комбінаціями.

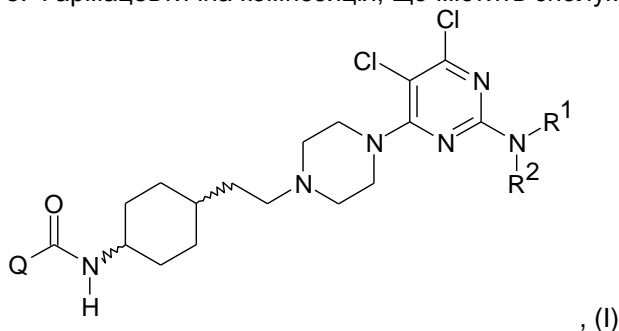
7. Спосіб одержання сполуки формули (I)



- 5 (I)
та/або її геометричних ізомерів, і/або стереоізомерів, і/або діастереомерів, і/або солей, і/або гідратів, і/або сольватів,
де
Q є аміно,
10 R^1 означає водень або C_{1-4} алкільну групу,
 R^2 означає водень або C_{1-4} алкільну групу,
в якому здійснюють реакцію ціанату калію або ціанату натрію з аміном формули (III)



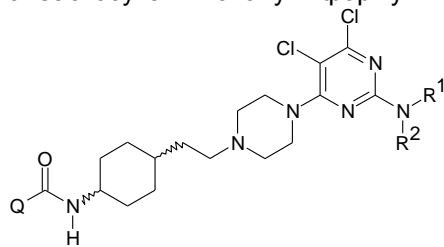
- де
15 R^1 означає водень або C_{1-4} алкільну групу,
 R^2 означає атом водню або C_{1-4} алкільну групу,
і, коли необхідно, розділення енантіомерів і/або діастереомерів, і/або цис- і/або транс-ізомерів
сполук формули (I) або їхніх проміжних продуктів загальноприйнятими способами,
і потім необов'язково утворення солей і/або гідратів, і/або сольватів сполуки формули (I).
20 8. Фармацевтична композиція, що містить сполуку формули (I)



- де
Q означає C_{1-4} алкільну групу, $-NR^3R^4$, фенільну, необов'язково заміщену фенільну, 1-піролідинільну, 1-піперидинільну, 4- R^5 -піперазин-1-ільну або 4-морфолінільну групу,
25 R^1 означає водень або C_{1-4} алкільну групу,
 R^2 означає водень або C_{1-4} алкільну групу,
 R^3 означає водень, C_{1-4} алкільну групу, феніл або необов'язково заміщений феніл,
 R^4 означає водень, C_{1-4} алкільну групу, феніл або необов'язково заміщений феніл,
 R^5 означає водень або C_{1-4} алкільну групу,
30 та/або її геометричні ізомери й/або стереоізомери, й/або діастереомери, і/або солі, і/або гідрати,
і/або сольвати й один або декілька фізіологічно прийнятних носіїв,

де “необов'язково заміщений феніл” означає фенільну групу, яка може бути заміщена в будь-якому положенні одним або декількома атомами галогену або C_{1-4} алкілом, C_{1-4} алкокси, трифторметилом і/або ціаногрупою або їх комбінаціями.

9. Застосування сполуки формули (I)



5 , (I)

де

Q означає C_{1-4} алкільну групу, $-NR^3R^4$, фенільну, необов'язково заміщену фенільну, 1-піролідинільну, 1-піперидинільну, 4- R^5 -піперазин-1-ільну або 4-морфолінільну групу;

R^1 означає водень або C_{1-4} алкільну групу;

R^2 означає водень або C_{1-4} алкільну групу;

R^3 означає водень, C_{1-4} алкільну групу, феніл або необов'язково заміщений феніл;

R^4 означає водень, C_{1-4} алкільну групу, феніл або необов'язково заміщений феніл;

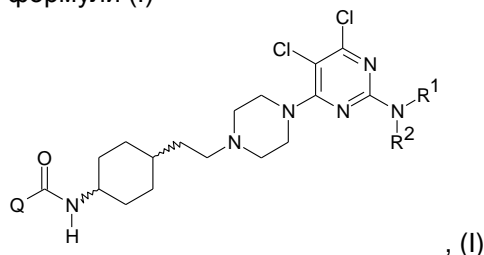
R^5 означає водень або C_{1-4} алкільну групу;

та/або її геометричних ізомерів і/або стереоізомерів, і/або діастереомерів, і/або солей, і/або гідратів, і/або сольватів для виготовлення лікарського засобу для лікування і/або профілактики стану, який вимагає модуляції рецептора(ів) допаміну,

де “необов'язково заміщений феніл” означає фенільну групу, яка може бути заміщена в будь-якому положенні одним або декількома атомами галогену або C_{1-4} алкілом, C_{1-4} алкокси, трифторметилом і/або ціаногрупою або їх комбінаціями.

10. Застосування за п. 9, де рецептором допаміну є рецептор D_3 і/або D_2 допаміну.

11. Спосіб лікування і/або профілактики стану, який вимагає модуляції рецептора(ів) допаміну, в якому здійснюють введення суб'єктові, що потребує цього, ефективної кількості сполуки формули (I)



25 , (I)

де

Q означає C_{1-4} алкільну групу, $-NR^3R^4$, фенільну, необов'язково заміщену фенільну, 1-піролідинільну, 1-піперидинільну, 4- R^5 -піперазин-1-ільну або 4-морфолінільну групу;

R^1 означає водень або C_{1-4} алкільну групу;

R^2 означає водень або C_{1-4} алкільну групу;

R^3 означає водень, C_{1-4} алкільну групу, феніл або необов'язково заміщений феніл;

R^4 означає водень, C_{1-4} алкільну групу, феніл або необов'язково заміщений феніл;

R^5 означає водень або C_{1-4} алкільну групу;

та/або її геометричних ізомерів і/або стереоізомерів, і/або діастереомерів, і/або солей, і/або гідратів, і/або сольватів,

де “необов'язково заміщений феніл” означає фенільну групу, яка може бути заміщена в будь-якому положенні одним або декількома атомами галогену або C_{1-4} алкілом, C_{1-4} алкокси, трифторметилом і/або ціаногрупою або їх комбінаціями.

12. Спосіб за п. 11, де рецептором допаміну є рецептор D_3 і D_2 допаміну.

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП “Український інститут промислової власності”, вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601