



УКРАЇНА

(19) UA (11) 75407 (13) C2

(51) МПК (2006)

C07D 213/62 (2006.01)

C07D 239/32 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

A61K 31/435

A61K 31/497 (2006.01)

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

(54) ГЕТЕРОАРИЛЬНІ ПОХІДНІ ПІРИДИНУ АБО ПІРИМІДИНУ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

1

2

(21) 20031211984

(22) 27.06.2002

(24) 17.04.2006

(86) PCT/DK02/00435, 27.06.2002

(31) PA 2001 01036

(32) 29.06.2001

(33) DK

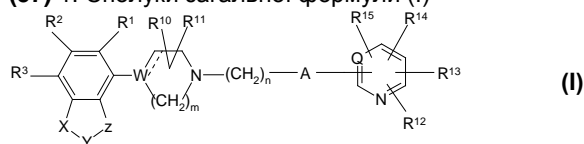
(46) 17.04.2006, Бюл. № 4, 2006 р.

(72) Роттлондер Маріо , DK, Мольтсен Айнер Кнуд, DK, Міккельсен Іван , DK, Рухланд Томас , DK, Андерсен Кім , US, Крог-Єнсен Крістіан , DK

(73) X. ЛУННБЕК А/С, DK

(56) J. Med. Chem., Volume 37, 1994, pp. 2761-2773

(57) 1. Сполуки загальної формули (I)



де

X являє собою O, NR¹⁶, S або CR⁴R⁵;
Y являє собою -CR⁶R⁷-, -CR⁶R⁷-CR⁸R⁹-, -CR⁶=CR⁷-
або CO-CR⁶R⁷-; абоX і Y разом утворюють групу -CR⁴=CR⁵- або -
CR⁴=CR⁵-CR⁶R⁷-;

Z являє собою O або S;

n дорівнює 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10;

m дорівнює 2 або 3;

A являє собою O або S;

W являє собою N, C або CH;

Q являє собою N, C або CH;

де пунктирна лінія позначає необов'язковий зв'язок;

кожний з R¹-R⁹ є незалежно вибраним з водню, галогену, нітро, ціано, трифторметилу, трифторметокси, C₁₋₆-алкілу, C₂₋₆-алкенілу, C₂₋₆-алкінілу, C₃₋₈-циклоалкілу, C₃₋₈-циклоалкіл-C₁₋₆-алкілу, арил-C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-алкілтіо, гідрокси, фор-милу, ацилу, аміно, C₁₋₆-алкіламіно, ді(C₁₋₆-алкіл)аміно, ациламіно, C₁₋₆-алкоксикарбоніламіно, амінокарбоніламіно, C₁₋₆-алкіламінокарбоніламіно і ді(C₁₋₆-алкіл)амінокарбоніламіно; таR¹⁶ є вибраним з водню, галогену, нітро, ціано, трифторметилу, C₁₋₆-алкілу, C₂₋₆-алкенілу, C₂₋₆-алкінілу, C₃₋₈-циклоалкілу, C₃₋₈-циклоалкіл-C₁₋₆-алкілу, арил-C₁₋₆-алкілу, формілу, ацилу; та кожний з R¹⁰ і R¹¹ є незалежно вибраним з водню і C₁₋₆-алкілу, або вони можуть разом утворювати місток, який складається з двох або трьох метиленових груп; ікожний з R¹², R¹³, R¹⁴ і R¹⁵ є незалежно вибраним з водню, галогену, нітро, ціано, трифторметилу, трифторметокси, C₁₋₆-алкілу, C₂₋₆-алкенілу, C₂₋₆-алкінілу, C₃₋₈-циклоалкілу, C₃₋₈-циклоалкіл-C₁₋₆-алкілу, арилу, гетероарилу, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-алкілтіо, C₁₋₆-алкілсульфонілу, гідрокси, формілу, ацилу, аміно, ациламіно, амінокарбонілу, C₁₋₆-алкоксикарбоніламіно, амінокарбоніламіно, C₁₋₆-алкіламінокарбоніламіно, ді(C₁₋₆-алкіл)амінокарбоніламіно, SO₂NR²⁰R²¹ і NR²⁰R²¹, де R²⁰ і R²¹ незалежно являють собою водень, C₁₋₆-алкіл, C₃₋₈-циклоалкіл або феніл;або де R²⁰ і R²¹ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце, яке необов'язково містить один додатковий гетероатом, при цьому це кільце може бути необов'язково заміщене C₁₋₆-алкілом або ацилом; будь-які їх енантіомери або будь-які їх суміші, або будь-які їх кислотно-адитивні солі.

2. Сполука за п.1, яка відрізняється тим, що Z являє собою -O-.

3. Сполука за п.1, яка відрізняється тим, що Y являє собою -CR⁶R⁷ або Y являє собою -CH₂CO-.

4. Сполука за п.1, яка відрізняється тим, що X являє собою O або NH.

(13) C2

(11) 75407

(19) UA

5. Сполука за будь-яким з пп.1-4, яка **відрізняється** тим, що W являє собою N.

6. Сполука за будь-яким з пп.1-5, яка **відрізняється** тим, що n дорівнює 2, 3 або 4.

7. Сполука за п.6, яка **відрізняється** тим, що n дорівнює 2.

8. Сполука за будь-яким з пп.1-7, яка **відрізняється** тим, що R^1 , R^2 і R^3 незалежно являють собою водень, галоген або CN.

9. Сполука за будь-яким з пп.1-8, яка **відрізняється** тим, що R^{12} , R^{13} , R^{14} і R^{15} є незалежно вибраними з групи, що складається з водню, галогену, C_{1-6} -алкілу, C_{2-6} -алкенілу, C_{1-6} -алкокси, ціано, C_{1-6} -алкілсульфонілу, ацилу, нітро, трифторметилу і трифторметокси.

10. Сполука за будь-яким з пп.1-8, яка **відрізняється** тим, що R^{12} , R^{13} , R^{14} і R^{15} є незалежно вибраними з групи, що складається з водню, гетероарилу, трифторметилу, ціано, C_{1-6} -алкілу, C_{3-8} -циклоалкілу, галогену, $NR^{20}R^{21}$, $SO_2NR^{20}R^{21}$, арилу, C_{1-6} -алкілсульфонілу, амінокарбонілу й ациламіно.

11. Сполука за п.10, яка **відрізняється** тим, що R^{12} , R^{13} , R^{14} і R^{15} є незалежно вибраними з групи, що складається з водню, тіофену, трифторметилу, ціано, метилу, етилу, циклопропілу, хлору, бром, фтору, піперазинілу, 1-піперидинілу, 1-піперидинілсульфонілу, метансульфонілу, метилсульфідилу, феніламінокарбонілу й ациламіно.

12. Сполука за п.1, яка являє собою
 2-{2-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етилсульфаніл}-6-метилнікотинонітрил, 1a,
 2-{2-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етилсульфаніл}-6-метил-4-трифторметилнікотинонітрил, 1b,
 2-{2-[4-(8-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етилсульфаніл}-6-метил-4-трифторметилнікотинонітрил, 1c,
 2-{2-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етилсульфаніл}-6-(тіофен-2-іл)-4-трифторметилнікотинонітрил, 1d,
 {2-[4-(8-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етилсульфаніл}-6-метилнікотинонітрил, 1e,
 3-{2-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етокси}-2-метилпіридин, 1f,
 2-хлор-3-{2-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етокси}піридин, 1g,
 2-бром-3-{2-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етокси}піридин, 1h,
 3-хлор-5-{2-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етокси}піридин, 1i,
 2-хлор-3-{2-[4-(8-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етокси}піридин, 1j,
 2-бром-3-{2-[4-(8-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етокси}піридин, 1k,
 3-хлор-5-{2-[4-(8-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етокси}піридин, 1l,

3-{2-[4-(8-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етокси}-2-метилпіридин, 1m,
 4-{2-[4-(8-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етилсульфаніл}-3-(піперидин-1-ілсульфоніл)піридин, 1n,
 4-{2-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етилсульфаніл}-3-(піперидин-1-ілсульфоніл)піридин, 1o,
 2-{4-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]бутилсульфаніл}-5-трифторметилпіридин, 1p,
 2-{4-[4-(8-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]бутилсульфаніл}-5-трифторметилпіридин, 1q,
 2-{4-[4-(8-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]бутилсульфаніл}-5-трифторметилпіридин, 1r,
 2-{3-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]пропілсульфаніл}-5-трифторметилпіридин, 1s,
 2-{3-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]пропілсульфаніл}-4,6-диметилнікотинонітрил, 1t,
 2-{3-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]бутилсульфаніл}-4,6-диметилнікотинонітрил, 1u,
 2-{3-[4-(8-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]пропілсульфаніл}-5-трифторметилпіридин, 1v,
 2-{3-[4-(8-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]пропілсульфаніл}-4,6-диметилнікотинонітрил, 1x,
 2-{2-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етилсульфаніл}нікотинонітрил, 2a,
 2-{2-[4-(8-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етилсульфаніл}-3-метансульфоніл-4-метил-6-фенілпіридин, 2b,
 2-{2-[4-(8-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етилсульфаніл}-4-метил-6-(піперидин-1-іл)нікотинонітрил, 2c,
 2-{2-[4-(8-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етилсульфаніл}-6-метилнікотинамід, 2d,
 2-{2-[4-(8-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етилсульфаніл}нікотинонітрил, 2e,
 4-ціано-2-{2-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етокси}піридин, 2f,
 2-{2-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етокси}-6-метилнікотинамід, 2g,
 2-{2-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етокси}-4-метил-6-(піперидин-1-іл)нікотинонітрил, 2h,
 2-{2-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етокси}-4-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)нікотинонітрил, 2i,
 6-циклопропіл-2-{2-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етокси}-4-трифторметилнікотинонітрил, 2j,
 2-{2-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етокси}-3-метансульфоніл-4-метил-6-фенілпіридин, 2k,
 2-{3-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етилсульфаніл}-4,6-диметил-3-фенілсульфонілпіридин, 2l,

13. Фармацевтична композиція, яка містить принаймні одну сполуку формули I за пп.1-12 або її фармацевтично прийнятну кислотну-адитивну сіль, або її проліки в терапевтично ефективній кількості й у поєднанні з одним або декількома фа-

рмацевтично прийнятними носіями або розріджувачами.

14. Застосування сполуки за пп.1-12 або її фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі для одержання лікарського засобу для лікування розладу або захворювання, чутливого до комбінованого ефекту 5-HT_{1A}-рецепторів і D₄-дофамінових рецепторів.

15. Застосування сполуки за пп.1-12 або її фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі для одержання лікарського засобу для лікування розладу або захворювання, чутливого до інгібування захоплення серотоніну й антагонізму 5-HT_{1A}-рецепторів.

16. Застосування сполуки за будь-яким з пп.14, 15, де лікарський засіб призначений для лікування афективних розладів, таких як стан генералізованої тривоги, панічний розлад, obsесивно-компульсивний розлад, депресія, соціальна фобія та розладів приймання їжі, та неврологічних розладів, таких як психоз.

17. Спосіб лікування розладу або захворювання живого тваринного організму, включаючи людину, чутливого до інгібування захоплення серотоніну й антагонізму 5-HT_{1A}-рецепторів, при якому вводять зазначеному живому тваринному організму, включаючи людину, терапевтично ефективну кількість сполуки за пп.1-12 або її фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі.

18. Спосіб лікування розладу або захворювання живого тваринного організму, включаючи людину, чутливого до дії 5-HT_{1A}- й D₄-рецепторів, при якому вводять зазначеному живому тваринному організму, включаючи людину, терапевтично ефективну кількість сполуки за пп.1-12 або її фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі.

19. Спосіб лікування за пп.17, 18, де розлад або захворювання являє собою афективний розлад, такий як стан генералізованої тривоги, панічний розлад, obsесивно-компульсивний розлад, депресія, соціальна фобія та розлади приймання їжі, або неврологічний розлад, такий як психоз.

Цей винахід відноситься до нових гетероарильних похідних, які ефективно зв'язуються з 5-HT_{1A}-рецептором, до фармацевтичних композицій, які містять ці сполуки, та до їх застосування для лікування деяких психіатричних і неврологічних розладів. Багато сполук за винаходом мають значну інгібуючу активність у відношенні зворотного захоплення серотоніну і, таким чином, вважаються особливо придатними для лікування депресії.

Крім того, багато сполук за винаходом мають також вплив на D₃- і D₄-дофамінові рецептори й вважаються придатними для лікування психозу.

У клінічних і фармакологічних дослідженнях було показано, що агоністи та часткові агоністи 5-HT_{1A} придатні для лікування ряду афективних розладів, таких як стан генералізованої тривоги, панічний розлад, obsесивно-компульсивний розлад, депресія й агресія.

Повідомлялося, що ліганди 5-HT_{1A} можна використовувати для лікування ішемії.

Огляд антагоністів 5-HT_{1A} і запропонованих потенційних терапевтичних мішеней для цих антагоністів, що базуються на результатах доклінічних і клінічних даних, представлених [у Schechter et al., Serotonin, 1997, Vol.2, Issue 7]. Відзначається, що антагоністи 5-HT_{1A} можуть бути придатними при лікуванні шизофренії, сенільної деменції, деменції, пов'язаної з хворобою Альцгеймера, а в поєднанні з антидепресантами SSRI також придатні для лікування депресії.

Інгібітори зворотного захоплення 5-HT являють собою добре відомі лікарські засоби-антидепресанти й придатні для лікування панічних розладів і соціальної фобії.

Ефект комбінованого введення сполуки, що інгібує зворотне захоплення серотоніну, і антагоніста 5-HT_{1A}-рецептора був оцінений в декількох дослідженнях [Innis, R.B. et al., Eur. J. Pharmacol, 1987, 143, p.195-204 and Gartside S.E., Br. J. Pharmacol. 1995, 115, p.1064-1070, Blier P. et al., Trends

Pharmacol. Sci. 1994, 15, 220]. У цих дослідженнях було встановлено, що об'єднані антагоністи 5-HT_{1A}-рецептора й інгібітори зворотного захоплення серотоніну приводять до більш швидкого початку лікувальної дії.

D₄-дофамінові рецептори відносяться до сімейства D₂-подібних дофамінових рецепторів, які, як вважається, відповідальні за антипсихотичні ефекти нейролептиків. D₄-дофамінові рецептори в основному знаходяться в ділянках мозку, інших ніж смугасте тіло, на підставі чого можна припустити, що ліганди D₄-дофамінових рецепторів мають антипсихотичну дію і позбавлені екстрапірамідної активності.

Отже, ліганди D₄-дофамінових рецепторів є ефективними лікарськими засобами для лікування психозу і позитивних симптомів шизофренії, та сполуки з комбінованою дією на D₄-дофамінові та серотонінергічні рецептори можуть мати додаткову перевагу у відношенні поліпшеного впливу на негативні симптоми шизофренії, такі як тривога й депресія, алкогольну залежність, порушення контролю імпульсів, агресію, побічні ефекти, викликані звичайними антипсихотичними препаратами, ішемічні хворобливі стани, мігрень, сенільну деменцію і серцево-судинні порушення та на поліпшення сну.

D₃-дофамінові рецептори відносяться до сімейства D₂-подібних дофамінових рецепторів. Антагоністичні властивості у відношенні D₃ антипсихотичного препарату можуть послабляти негативні симптоми та зниження пізнавальної здатності і призводити до поліпшеного профілю прояву побічних ефектів у відношенні EPS і гормональних змін.

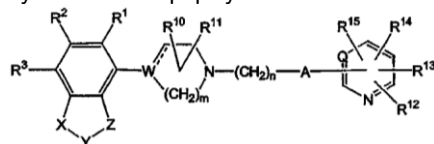
Отже, вважається, що агенти, які впливають на 5-HT_{1A}-рецептор, як агоністи, так і антагоністи, потенційно придатні для лікування психіатричних і неврологічних розладів і, таким чином, є дуже бажаними. Крім того, антагоністи, що одночасно ма-

ють активність ефективно інгібувати зворотне захоплення серотоніну та/або активність у відношенні D₄ і/або D₃, можуть бути особливо придатними для лікування різних психіатричних і неврологічних захворювань.

[Bart J van Steen et al. J. Med. Chem., 1994, 37(17), 2761-73] описують деякі родинні похідні бензофурану і бензодіоксану, що мають спорідненість до 5-HT_{1A}-рецептора і, отже, придатні для лікування депресії та тривоги.

Було встановлено, що сполуки певного класу гетероарильних похідних зв'язуються з 5-HT_{1A}-рецептором з високим ступенем спорідненості. Крім того, ці сполуки виявляють також інгібуючу активність зворотного захоплення серотоніну. Окрім того, було встановлено, що багато з цих сполук впливають на D₃- та/або D₄- дофамінові рецептори.

Отже, цей винахід відноситься до нових сполук загальної формули I:



(I)

де

X являє собою O, NR¹⁶, S або CR⁴R⁵;

Y являє собою -CR⁶R⁷-, -CR⁶R⁷-CR⁸R⁹-, -CR⁶=CR⁷- або CO-CR⁶R⁷; або

X і Y разом утворюють групу -CR⁴=CR⁵- або -CR⁴=CR⁵-CR⁶R⁷-;

Z являє собою O або S;

n дорівнює 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10;

m дорівнює 2 або 3;

A являє собою O або S;

W являє собою N, C або CH;

Q являє собою N, C або CH;

де пунктирна лінія позначає необов'язковий зв'язок;

кожний з R¹-R⁹ є незалежно вибраним з водню, галогену, нітро, ціано, трифторметилу, трифторметокси, C₁₋₆-алкілу, C₂₋₆-алкенілу, C₂₋₆-алкінілу, C₃₋₈-циклоалкілу, C₃₋₈-циклоалкіл-C₁₋₆-алкілу, арил-C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-алкілтію, гідрокси, формілу, ацилу, аміно, C₁₋₆-алкіламіно, ди(C₁₋₆-алкіл)аміно, ациламіно, C₁₋₆-алкоксикарбоніламіно, амінокарбоніламіно, C₁₋₆-алкіламінокарбоніламіно і ди(C₁₋₆-алкіл)амінокарбоніламіно; та

R¹⁶ є вибраним з водню, галогену, нітро, ціано, трифторметилу, C₁₋₆-алкілу, C₂₋₆-алкенілу, C₂₋₆-алкінілу, C₃₋₈-циклоалкілу, C₃₋₈-циклоалкіл-C₁₋₆-алкілу, арил-C₁₋₆-алкілу, формілу, ацилу; та

кожний з R¹⁰ і R¹¹ є незалежно вибраним з водню і C₁₋₆-алкілу, або вони можуть разом утворювати місток, який складається з двох або трьох метиленових груп; і

кожний з R¹², R¹³, R¹⁴ і R¹⁵ є незалежно вибраним з водню, галогену, нітро, ціано, трифторметилу, трифторметокси, C₁₋₆-алкілу, C₂₋₆-алкенілу, C₂₋₆-алкінілу, C₃₋₈-циклоалкілу, C₃₋₈-циклоалкіл-C₁₋₆-алкілу, арилу, гетероарилу, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-алкілтію, C₁₋₆-алкілсульфонілу, гідрокси, формілу, ацилу, аміно, ациламіно, амінокарбонілу, C₁₋₆-алкоксикарбоніламіно, амінокарбоніламіно, C₁₋₆-

алкіламінокарбоніламіно, ди(C₁₋₆-алкіл)амінокарбоніламіно, SO₂NR²⁰R²¹ і NR²⁰R²¹, де R²⁰ і R²¹ незалежно являють собою водень, C₁₋₆-алкіл, C₃₋₈-циклоалкіл або феніл; або де R²⁰ і R²¹ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5- або 6-членне кільце, яке необов'язково містить один додатковий гетероатом, при цьому це кільце може бути необов'язково заміщене C₁₋₆-алкілом або ацилом;

будь-яких їх енантіомерів або будь-якої їх суміші, або будь-яких їх кислотно-адитивних солей.

Крім того, винахід відноситься до фармацевтичної композиції, яка містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль і принаймні один фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.

У наступному варіанті здійснення винахід відноситься до застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі для одержання лікарського засобу для лікування розладу або захворювання, чутливого до інгібування захоплення серотоніну й антагонізму 5-HT_{1A}-рецепторів.

У наступному варіанті здійснення винахід відноситься до застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі для одержання лікарського препарату для лікування розладу або захворювання, чутливого до комбінованого ефекту 5-HT_{1A}-рецепторів і D₄-дофамінових рецепторів.

Зокрема, винахід відноситься до застосування сполуки згідно з винаходом або її фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі для одержання лікарського препарату для лікування афективних розладів, таких як стан генералізованої тривоги, панічний розлад, obsесивно-компульсивний розлад, депресія, соціальна фобія та розлади приймання їжі; інших психіатричних розладів, таких як психоз, і неврологічних розладів.

У ще одному варіанті здійснення цей винахід відноситься до способу лікування розладу або захворювання живого тваринного організму, включаючи людину, чутливого до інгібування захоплення серотоніну й антагонізму 5-HT_{1A}-рецепторів, який включає введення зазначеному живому тваринному організму, включаючи людину, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі.

У ще одному варіанті здійснення цей винахід відноситься до способу лікування розладу або захворювання живого тваринного організму, включаючи людину, чутливого до дії 5-HT_{1A}- й D₄-рецепторів, який включає введення такому живому тваринному організму, включаючи людину, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі.

Завдяки притаманній їм комбінації антагоністичної дії на 5-HT_{1A}-рецептор і ефекту інгібування зворотного захоплення серотоніну, сполуки за цим винаходом вважаються особливо придатними як лікарські препарати зі швидким початком дії для лікування депресії. Дані сполуки можуть також бути придатними для лікування депресії у пацієнтів, несприйнятливих до лікування доступними у

наш час антидепресантами.

Сполуки за винаходом мають високу спорідненість до 5-HT_{1A}- і D₄-рецепторів. Відповідно, сполуки за винаходом вважаються придатними для лікування афективних розладів, таких як стан генералізованої тривоги, панічний розлад, обсесивно-компульсивний розлад, депресія, соціальна фобія і розлади приймання їжі; інших психіатричних розладів, таких як психоз, і неврологічних розладів.

Докладний опис винаходу

У кращих варіантах здійснення винаходу Z являє собою O.

У кращих варіантах здійснення винаходу Y являє собою -CH₂CH₂- або -CH₂CO-.

У кращих варіантах здійснення винаходу X являє собою O або NH.

У кращих варіантах здійснення винаходу W являє собою N.

У кращих варіантах здійснення винаходу m дорівнює 2.

У наступному варіанті здійснення винаходу n дорівнює 2, 3 або 4.

У більш кращому варіанті здійснення винаходу n дорівнює 2.

У кращих варіантах здійснення винаходу R¹, R² і R³ незалежно являють собою водень, галоген або CN.

У наступному варіанті здійснення винаходу R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ і R¹⁶ є незалежно вибраними з групи, що складається з водню, гетероарилу, трифторметилу, ціано, C₁₋₆-алкілу, галогену, NR²⁰R²¹, SO₂NR²⁰R²¹, арилу, C₁₋₆-алкілсульфонілу і карбоніламіно.

В одному з кращих варіантів здійснення винаходу R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ і R¹⁶ є незалежно вибраними з водню, тіофену, трифторметилу, ціано, метилу, етилу, циклопропілу, хлору, брому, фтору, піперазину, 1-піперазин-4-метилу, 1-піперидину, 1-піперидинілсульфонілу, метансульфонілу, метилсульфиду, фенілу й карбоніламіно.

Конкретними сполуками винаходу є сполуки, які вибрані з:

2-{2-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етилсульфаніл}-6-метилнікотинонітрилу, 1a

2-{2-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етилсульфаніл}-6-метил-4-трифторметилнікотинонітрилу, 1b

2-{2-[4-(8-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етилсульфаніл}-6-метил-4-трифторметилнікотинонітрилу, 1c

2-{2-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етилсульфаніл}-6-(тіофен-2-іл)-4-трифторметилнікотинонітрилу, 1d

{2-[4-(8-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етилсульфаніл}-6-метилнікотинонітрилу, 1e

3-{2-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етокси}-2-метилпіридину, 1f

2-хлор-3-{2-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етокси}піридину, 1g

2-бром-3-{2-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етокси}піридину, 1h

3-хлор-5-{2-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етокси}піридину, 1i

2-хлор-3-{2-[4-(8-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етокси}піридину, 1j

2-бром-3-{2-[4-(8-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етокси}піридину, 1k

3-хлор-5-{2-[4-(8-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етокси}піридину, 1l

3-{2-[4-(8-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етокси}-2-метилпіридину, 1m

4-{2-[4-(8-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етилсульфаніл}-3-(піперидин-1-ілсульфоніл)піридину, 1n

4-{2-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етилсульфаніл}-3-(піперидин-1-ілсульфоніл)піридину, 1o

2-{4-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]бутилсульфаніл}-5-трифторметилпіридину, 1p

2-{4-[4-(8-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]бутилсульфаніл}-5-трифторметилпіридину, 1q

2-{4-[4-(8-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]бутилсульфаніл}-5-трифторметилпіридину, 1r

2-{3-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]пропілсульфаніл}-5-трифторметилпіридину, 1s

2-{3-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]пропілсульфаніл}-4,6-диметилнікотинонітрилу, 1t

2-{3-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]бутилсульфаніл}-4,6-диметилнікотинонітрилу, 1u

2-{3-[4-(8-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]пропілсульфаніл}-5-трифторметилпіридину, 1v

2-{3-[4-(8-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]пропілсульфаніл}-4,6-диметилнікотинонітрилу, 1x

2-{2-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етилсульфаніл}нікотинонітрилу, 2a

2-{2-[4-(8-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етилсульфаніл}-3-метансульфоніл-4-метил-6-фенілпіридину, 2b

2-{2-[4-(8-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етилсульфаніл}-4-метил-6-(піперидин-1-іл)нікотинонітрилу, 2c

2-{2-[4-(8-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етилсульфаніл}-6-метилнікотинамід, 2d

2-{2-[4-(8-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етилсульфаніл}нікотинонітрилу, 2e

4-ціано-2-{2-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етокси}піридину, 2f

2-{2-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етокси}-6-метилнікотинамід, 2g

2-{2-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етокси}-4-метил-6-(піперидин-1-іл)нікотинонітрилу, 2h

2-{2-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етокси}-4-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)нікотинонітрилу, 2i

6-хлор-2-[2-[4-(6-хлор-2,3-дигідро-1,4-бензоксазин-3-он-8-іл)]піперазин-1-іл]етилсульфаніл]-5-фторнікотинонітрилу, 2аg
2-[2-[4-(6-хлор-2,3-дигідро-1,4-бензоксазин-8-іл)]піперазин-1-іл]етилсульфаніл]нікотинонітрилу, 2аh
2-[2-[4-(6-хлор-2,3-дигідро-1,4-бензоксазин-8-іл)]піперазин-1-іл]етилсульфаніл]-4,6-диметилнікотинонітрилу, 2аi
6-хлор-2-[2-[4-(6-хлор-2,3-дигідро-1,4-бензоксазин-8-іл)]піперазин-1-іл]етилсульфаніл]-4-метилнікотинонітрилу, 2аj
4-хлор-2-[2-[4-(6-хлор-2,3-дигідро-1,4-бензоксазин-8-іл)]піперазин-1-іл]етилсульфаніл]-6-метилнікотинонітрилу, 2ак
5-хлор-2-[2-[4-(6-хлор-2,3-дигідро-1,4-бензоксазин-8-іл)]піперазин-1-іл]етилсульфаніл]-4,6-диметилнікотинонітрилу, 2ал
5-хлор-2-[2-[4-(6-хлор-2,3-дигідро-1,4-бензоксазин-8-іл)]піперазин-1-іл]етилсульфаніл]нікотинонітрилу, 2ам
6-хлор-2-[2-[4-(6-хлор-2,3-дигідро-1,4-бензоксазин-8-іл)]піперазин-1-іл]етилсульфаніл]нікотинонітрилу, 2ан
6-хлор-2-[2-[4-(6-хлор-2,3-дигідро-1,4-бензоксазин-8-іл)]піперазин-1-іл]етилсульфаніл]-5-фторнікотинонітрилу, 2ао
5-ціано-4-{2-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)]піперазин-1-іл]етилсульфаніл} піримідину, 2ар
5-ціано-4-{2-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)]піперазин-1-іл]етилсульфаніл}-6-метилсульфаніл-2-фенілпіримідину, 2аq
5-ціано-4-{2-[4-(8-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)]піперазин-1-іл]етилсульфаніл} піримідину, 2ар
5-ціано-4-{2-[4-(8-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)]піперазин-1-іл]етилсульфаніл}-6-метилсульфаніл-2-фенілпіримідину, 2ас
2-[2-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)]піперазин-1-іл]етилсульфаніл]-4,6-диметилпіримідину, 2ат
2-[2-[4-(8-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)]піперазин-1-іл]етилсульфаніл]-4,6-диметилпіримідину, 2ау
2-[2-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)]піперазин-1-іл]етилсульфаніл]-4-метоксинікотинонітрилу, 2ав
6-хлор-2-[2-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)]піперазин-1-іл]етилсульфаніл]-5-фторнікотинонітрилу, 2ах
6-хлор-2-[2-[4-(8-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)]піперазин-1-іл]етилсульфаніл]-5-фторнікотинонітрилу, 2ау
2-[2-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)]піперазин-1-іл]етилсульфаніл]-5-етилпіримідину, 2аз
2-[2-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)]піперазин-1-іл]етилсульфаніл]-4-трифторметилпіримідину, 2ба
2-[2-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)]піперазин-1-іл]етилсульфаніл]-4,6-диметоксипіримідину, 2bb
4-хлор-2-[2-[4-(8-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)]піперазин-1-іл]етилсульфаніл]-6-метилпіримідину, 2bc

2-[2-[4-(8-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етилсульфаніл]-4-трифторметилпіримідину, 2bd.

Деякі сполуки загальної формули I можуть існувати у виді оптичних ізомерів і такі оптичні ізомери також входять у обсяг винаходу.

Термін "C₁₋₆-алкіл" відноситься до розгалуженої або нерозгалуженої алкільної групи, що має від одного до шести атомів вуглецю, включно, такої як метил, етил, 1-пропіл, 2-пропіл, 1-бутил, 2-бутил, 2-метил-2-пропіл і 2-метил-1-пропіл.

Аналогічно, терміни "C₂₋₆-алкеніл" і "C₂₋₆-алкініл", відповідно, позначають такі групи, що містять від двох до шести атомів вуглецю включно.

Галоген означає фтор, хлор, бром або йод.

Термін "C₃₋₈-циклоалкіл" позначає моноциклічний або біциклічний карбоцикл, що містить від трьох до восьми C-атомів, такий як циклопропіл, циклопентил, циклогексил, циклогептил і циклооктил.

Терміни "C₁₋₆-алкокси", "C₁₋₆-алкілтіо" і "C₁₋₆-алкілсульфоніл" позначають такі групи, у яких алкільна група являє собою C₁₋₆-алкіл, визначений вище.

Термін "арил" позначає ароматичний вуглеводень, такий як феніл або нафтил.

Термін "гетероарил" відноситься до моно- або біциклічної гетероциклічної ароматичної групи, що містить принаймні один N-, S- або O-атом, такої як фурил, піроліл, тієніл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, імідазоліл, піридил, піримідил, тетразоліл, бензофураніл, бензотієніл, бензимидазоліл, індоліл. Кращими гетероарилами є моноциклічні арили. Особливо кращими є тієніл і піридиніл.

Ацил означає -CO-алкіл, де алкільна група являє собою C₁₋₆-алкіл, визначений вище.

Аміно позначає NH₂.

C₁₋₆-алкіламіно означає -NH-алкіл, і ди(C₁₋₆-алкіл)аміно позначає -N-(алкіл)₂, де алкільна група являє собою C₁₋₆-алкіл, визначений вище.

Ациламіно позначає -NH-ацил, де ацил є таким, як визначено вище.

Карбоніламіно позначає -CONH-.

C₁₋₆-алкоксикарбоніламіно позначає алкіл-O-CO-NH-, де алкільна група являє собою C₁₋₆-алкіл, визначений вище.

C₁₋₆-алкіламінокарбоніламіно позначає алкіл-NH-CO-NH-, де алкільна група являє собою C₁₋₆-алкіл, визначений вище.

Ди(C₁₋₆-алкіл)амінокарбоніламіно позначає (алкіл)₂-N-CO-NH-, де алкільна група являє собою C₁₋₆-алкіл, визначений вище.

Як застосовується тут, фенільна група, яка може бути заміщеною, означає фенільну групу, яка може бути заміщеною одним або більш замісниками, вибраними з галогену, трифторметилу, ціано, нітро, аміно, C₁₋₆-алкіламіно, ди(C₁₋₆-алкіл)аміно, C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкокси та гідрокси.

Прикладами адитивних солей органічної кислоти за винаходом є солі малеїнової, фумарової, бензойної, аскорбінової, бурштинової, щавлевої, біс-метиленсаліцилової, метансульфонової, етандисульфонової, оцтової, пропіонової, винної, саліцилової, лимонної, глюконової, молочної, яблуч-

ної, мигдалевої, коричної, цитраконової, аспарагінової, стеаринової, пальмітинової, ітаконової, гліколевої, p-амінобензойної, глютамінової, бензолсульфонової і теофіліноцтової кислот, а також утворені з 8-галогентеофілінами, наприклад, 8-бромотеофіліном. Прикладами адитивних солей неорганічної кислоти за винаходом є солі хлористоводневої, бромистоводневої, сірчаної, сульфамінової, фосфорної і азотної кислот. Кислотно-адитивні солі за винаходом переважно являють собою фармацевтично прийнятні солі, які одержані з нетоксичних кислот.

Крім того, сполуки за цим винаходом можуть знаходитися в несольватованих, а також сольватованих формах з фармацевтично прийнятними розчинниками, такими як вода, етанол тощо. Звичайно сольватовані форми розглядаються як еквівалентні несольватованим формам для мети даного винаходу.

Деякі сполуки даного винаходу містять хіральні центри, і такі сполуки існують в формі ізомерів (тобто енантіомерів). Винахід включає всі такі ізомери та будь-які їх суміші, включаючи рацемічні суміші.

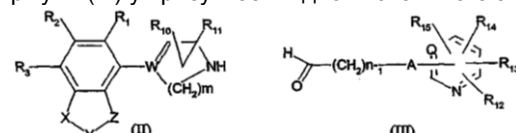
Рацемічні форми можуть бути розподілені на оптичні антиподи за відомими способами, наприклад, розподілом діастереомерних солей оптично активної кислоти і вивільненням оптично активної аміної сполуки за допомогою обробки основою. Інший спосіб розподілу рацематів на оптичні антиподи заснований на хроматографії на оптично активній матриці. Рацемічні сполуки даного винаходу також можуть бути розподілені на їхні оптичні антиподи, наприклад, фракційною кристалізацією d- або l-солей (наприклад, тартратів, манделатів або камфорсульфонату). Сполуки даного винаходу також можуть бути розподілені за допомогою утворення діастереомерних похідних.

Можуть використовуватися і додаткові способи розподілу оптичних ізомерів, які відомі кваліфікованому фахівцю даної галузі. Такі способи включають способи, описані [в публікації J. Jaques, A. Collet, S. Wilen, "Enantiomers, Racemates, and Resolution", John Wiley and Sons, New York (1981)].

Оптично активні сполуки можуть бути одержані з оптично активних початкових матеріалів.

Сполуки за цим винаходом можуть бути одержані за одним з наведених нижче способів, які містять:

a) обробку сполуки формули (II) сполукою формули (III) у присутності відновлювального агента



де L являє собою відповідну групу, що видається, наприклад, таку як хлор, а n, m, R¹-R³, R¹⁰, R¹¹, R¹²-R¹⁵, Q, W, X, Y, Z, A і пунктирна лінія є такими, як визначено вище.

Після чого сполуку формули (I) виділяють у виді вільної основи або у виді її фармацевтично прийнятної солі.

Відновне амінування у відповідності зі способом а) переважно здійснюють в інертному органічному розчиннику, такому як диметилформамід або тетрагідрофуран, у присутності відновлювального агента, наприклад, триацетоксиборгідриду, при кімнатній температурі.

Арилування у відповідності зі способом б) звичайно проводять в інертному органічному розчиннику, такому як диметилформамід, у присутності основи (наприклад, трет-бутилату калію) при температурі в інтервалі 40-100°C, переважно в інтервалі 40-80°C, а найбільш переважно близько 50°C.

Похідні арилтетрагідропіридину формули (II) є або комерційно доступними, або їх звичайно одержують з відповідного ариламіну за способом, описаним [у Martin et al., J. Med. Chem. 1989, 32, 1052], або способом, описаним [у Kruse et al. Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 1988, 107, 303]. Вихідні ариламіни або комерційно доступні, або описані в літературі.

Похідні арилтетрагідропіридину формули (II) відомі з літератури, порівняй [патент США №2891066; McElvain et al., J. Amer. Chem. Soc. 1959, 72, 3134]. Звичайно відповідний арилбромід літіюють BuLi з наступним додаванням 1-бензил-4-піперидону. Наступна обробка кислотою приводить до N-бензиларилтетрагідропіридину. Бензильну групу можна вилучити каталітичним гідруванням або обробкою, наприклад, етилхлорформіатом, одержуючи відповідний етилкарбамат з наступним кислотним або лужним гідролізом. Вихідні арилброміди або комерційно доступні, або описані в літературі.

Альдегіди формули (III) одержують, як описано далі в прикладах. Початкові хлорпіридини комерційно доступні або одержують за описаними в літературі способами.

Наступні приклади додатково ілюструють винахід. Проте, їх не слід розглядати в якості обмежувачих.

ПРИКЛАДИ

Температури плавлення були визначені на апараті Buchi SMP-20 і не корегувалися. Аналітичні дані PX/MC отримували на апараті PE Sciex API 150EX, постаченим джерелом IonSpray (спосіб D) або розпилювачем з нагріванням (heated nebulizer) (APCI, способи A та B) і PX системою Shimadzu LC-8A/SLC-10A. Рідинну хроматографію [PX, колонка 30×4,6мм, YMC ODS-A з розміром частинок 3,5мкм] здійснюють в умовах елюювання сумішшю вода/ацетонітрил/трифторооцтова кислота з лінійним градієнтом від 90:10:0,05 до 10:90:0,03 протягом 4 хвилин при 2 мл/хв. Чистоту визначають інтегруванням УФ-сліду (254нм). Час утримання Rt виражали в хвиликах.

Мас-спектри одержують методом перемінного сканування, одержуючи інформацію про молекулярну масу. Молекулярний іон, MH⁺, одержували при низькій напрузі на діафрагмі (5-20В), а фрагментацію - при високій напрузі на діафрагмі

(100В).

Розподіл за допомогою препаративної PX-MC здійснюють на тому ж приладі. Рідинну хроматографію (PX, колонка 50×20мм, YMC ODS-A з розміром частинок 5мкм) здійснюють в умовах елюювання сумішшю вода/ацетонітрил/трифторооцтова кислота з лінійним градієнтом від 80:20:0,05 до 10:90:0,03 протягом 7 хвилин при 22,7мл/хв. Збір фракцій проводили MC-детектуванням з розподілом потоку.

Спектри ЯМР ¹H одержують на приладі Bruker Avance DRX500 при частоті 500,13МГц або на приладі Bruker AC 250 при частоті 250,13МГц. Як розчинники використовували дейтеровані хлороформ (99,8% D) або диметилсульфоксид (9,9% D). Як внутрішній стандарт використовували TMS. Величини хімічних зсувів виражали в мільйонних частках (млн⁻¹). Для позначення мультиплетності сигналів ЯМР використані наступні аббревіатури: с=синглет, д=дублет, т=триплет, кв=квадруплет, квінт=квінтет, гепт=гептет, дд=дублет дублетів, дт=дублет триплетів, дкв=дублет квадруплетів, тт=триплет триплетів, м=мультиплет, уш=уширений синглет. ЯМР-сигналами, що відповідали кислотним протонам, звичайно зневажали. Вміст води в кристалічних сполуках був визначений за допомогою титрування за методом Карла Фішера. Стандартними методиками обробки є екстракція зазначеним органічним розчинником із відповідних водних розчинів, висушування об'єднаних органічних екстрактів (над безводним MgSO₄ або Na₂SO₄), фільтрування і випарювання розчинника у вакуумі. Для хроматографії на колонках використовували силікагель типу Kieselgel 60, 230-400меш за ASTM. Для іонообмінної хроматографії використовують SCX (1г) фірми Varian Mega Bond Elut®, номер за каталогом Chrompack 220776. Перед використанням колонку, наповнену SCX, піддають попередньому кондиціонуванню 10% розчином оцтової кислоти в метанолі (3мл).

Приклад 1

4,6-диметил-2-(2-оксоетилсульфаніл) нікотинонітрил

4,6-Диметил-2-меркаптонікотинонітрил (3,0г) розчиняли в ДМФА (40мл) і додавали розчин трет-бутоксиду калію (19,2мл; 1М) у трет-бутанолі. Суміш перемішували протягом 10 хвилин, додавали по краплях до розчину диметилацеталю бромацетальдегіду (3,2г) у ДМФА (10мл) і перемішували протягом ночі при 70°C. Суміш виливали у воду й екстрагували етилацетатом, об'єднані органічні фази висушували й випарювали, одержуючи олію (5,3г), яку розчиняли в діоксані (40мл). Додавали HCl (20мл; 3М) і перемішували суміш при 30°C протягом 2 годин. Додавали NaHCO₃ до досягнення pH5-6, екстрагували суміш етилацетатом, об'єднані органічні фази висушували над Na₂SO₄ й випарювали, одержуючи зазначену в заголовку сполуку у виді олії (2,9г).

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 2,45 (с, 6H); 3,35 (д, 2H); 6,85 (с, 1H); 9,55 (т, 1H).

2-{2-[4-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етилсульфаніл}-6-метилнікотинонітрил, 1a

4,6-диметил-2-(2-оксоетилсульфаніл)нікотинонітрил (2,9г) розчиня-

ли в 1,2-дихлороетані (150мл), додавали розчин 4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазину (2,6г) у ДМФА (150мл), після чого додавали триацетоксигорбідрид натрію (14,9г) і перемішували протягом 2 годин. Суміш виливали у воду й додавали Na_2CO_3 до досягнення pH7-8. Суміш екстрагували етилацетатом, об'єднані органічні фази висушували й випарювали, одержуючи олію, яку піддавали очищенню методом хроматографії на колонках (силікагель; етилацетат і гептан), одержуючи олію, яку осаджували у виді оксалатної солі (0,36г) з ацетону. PX/MC (m/z) 397 (MH+), RT=1,91, чистота 97%.

Аналогічним чином одержували наступні сполуки:

2-{2-[4-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етилсульфаніл}-6-метил-4-трифторметилнікотинонітрил, 1b: PX/MC (m/z) 465 (MH+), RT=2,17, чистота: 73%;

2-{2-[4-(8-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етилсульфаніл}-6-метил-4-трифторметилнікотинонітрил, 1c: PX/MC (m/z) 490 (MH+), RT=2,21, чистота: 82%;

2-{2-[4-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етилсульфаніл}-6-(тіофен-2-іл)-4-трифторметилнікотинонітрил, 1d: PX/MC (m/z) 533 (MH+), RT=2,38, чистота: 86%;

2-{2-[4-(8-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етилсульфаніл}-6-метилнікотинонітрил, 1e: PX/MC (m/z) 422 (MH+), RT=1,95, чистота: 98%;

3-{2-[4-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етокси}-2-метилпіридин, 1f: PX/MC (m/z) 356 (MH+), RT=1,04, чистота: 97%;

2-хлор-3-{2-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етокси}піридин, 1g: PX/MC (m/z) 376 (MH+), RT=1,54, чистота: 95%;

2-бром-3-{2-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етокси}піридин, 1h: PX/MC (m/z) 422 (MH+), RT=1,63, чистота: 90%;

3-хлор-5-{2-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етокси}піридин, 1i: PX/MC (m/z) 376 (MH+), RT=1,54, чистота: 95%;

2-хлор-3-{2-[4-(8-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етокси}піридин, 1j: PX/MC (m/z) 401 (MH+), RT=1,54, чистота: 94%;

2-бром-3-{2-[4-(8-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етокси}піридин, 1k: PX/MC (m/z) 445 (MH+), RT=1,63, чистота: 92%;

3-хлор-5-{2-[4-(8-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етокси}піридин, 1l: PX/MC (m/z) 401 (MH+), RT=1,59, чистота: 90%;

3-{2-[4-(8-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етокси}-2-метилпіридин, 1m: PX/MC (m/z) 381 (MH+), RT=1,08, чистота: 100%;

4-{2-[4-(8-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етилсульфаніл}-3-(піперидин-1-ілсульфоніл)піридин, 1n: PX/MC (m/z) 530 (MH+), чистота: 88%;

4-{2-[4-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етилсульфаніл}-3-(піперидин-1-ілсульфоніл)піридин, 1o: PX/MC (m/z) 505 (MH+), RT=1,87, чистота: 100%;

2-{4-[4-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]бутилсульфаніл}-5-трифторметилпіридин, 1p: PX/MC (m/z) 454 (MH+), RT=2,14, чистота: 75%;

2-{4-[4-(8-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]бутилсульфаніл}-5-трифторметилпіридин, 1q: PX/MC (m/z) 479 (MH+), RT=2,14, чистота: 82%;

2-{4-[4-(8-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]бутилсульфаніл}-5-трифторметилпіридин, 1r: PX/MC (m/z) 464 (MH+), RT=2,08, чистота: 71%;

2-{3-[4-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]пропілсульфаніл}-5-трифторметилпіридин, 1s: PX/MC (m/z) 440 (MH+), RT=2,07, чистота: 98%;

2-{3-[4-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]пропілсульфаніл}-4,6-диметилнікотинонітрил, 1t: PX/MC (m/z) 425 (MH+), RT=1,99, чистота: 100%;

2-{3-[4-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]бутилсульфаніл}-4,6-диметилнікотинонітрил, 1u: PX/MC (m/z) 439 (MH+), RT=2,05, чистота: 82%;

2-{3-[4-(8-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]пропілсульфаніл}-5-трифторметилпіридин, 1v: PX/MC (m/z) 465 (MH+), RT=2,07, чистота: 97%;

2-{3-[4-(8-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]пропілсульфаніл}-4,6-диметилнікотинонітрил, 1x: PX/MC (m/z) 450 (MH+), RT=2,00, чистота: 98%.

Приклад 2

2-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етилмеркаптан

1-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин (4,5г) і тїран (1,75г) розчиняли в ДМФА (200мл) і кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1 години. Суміш випаровували і знову розчиняли в ТГФ, висушували над MgSO_4 , профільтрували та випарювали, одержуючи олію, яку піддавали очищенню хроматографією на колонках (силікагель; етилацетат і гептан), одержуючи зазначену в заголовку сполуку у виді олії (2,2г). MC m/z (%): 261 (MH+, 100%), 202 (100%), 159 (23%).

2-{2-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етилсульфаніл}нікотинонітрил, 2a.

2-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етилмеркаптан (2,2г) розчиняли в розчині трет-бутоксиду калію (0,81г) у ДМФА (25мл), перемішували протягом 15 хвилин і нагрівали до 50°C. Додавали по краплях розчин 2-хлорнікотинонітрилу (1,91г) у ДМФА (25мл) і продовжували перемішування ще протягом 2 годин при 50°C. Суміш випаровували і знову розчиняли в ТГФ, промивали насиченим соляним розчином, висушували над MgSO_4 , профільтрували й випарювали, одержуючи олію, яку піддавали очищенню хроматографією на колонках (силікагель; етилацетат, гептан і триетиламін), одержуючи зазначену в заголовку сполуку у виді олії, яку осаджували у виді оксалатної солі з ацетону (1,45г). PX/MC (m/z) 383 (MH+), RT=1,70, чистота: 87%.

Аналогічним чином одержували наступні сполуки:

метилнікотинонітрил, 2ak: PX/MC (m/z) 465 (MH⁺), RT=1,95, чистота: 89%;

5-хлор-2-[2-[4-(6-хлор-2,3-дигідро-1,4-бензоксазин-8-іл)піперазин-1-іл]етилсульфаніл]-4,6-диметилнікотинонітрил, 2al: PX/MC (m/z) 479 (MH⁺), RT=2,24, чистота: 97%;

5-хлор-2-[2-[4-(6-хлор-2,3-дигідро-1,4-бензоксазин-8-іл)піперазин-1-іл]етилсульфаніл]нікотинонітрил, 2am: PX/MC (m/z) 451 (MH⁺), RT=2,00, чистота: 96%;

6-хлор-2-[2-[4-(6-хлор-2,3-дигідро-1,4-бензоксазин-8-іл)піперазин-1-іл]етилсульфаніл]нікотинонітрил, 2an: PX/MC (m/z) 451 (MH⁺), RT=1,95, чистота: 74%;

6-хлор-2-[2-[4-(6-хлор-2,3-дигідро-1,4-бензоксазин-8-іл)піперазин-1-іл]етилсульфаніл]-5-фторнікотинонітрил, 2ao: PX/MC (m/z) 469 (MH⁺), RT=2,00, чистота: 96%;

5-ціано-4-{2-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етилсульфаніл}піримідин, 2ar: PX/MC (m/z) 384 (MH⁺), RT=1,66, чистота: 99%;

5-ціано-4-{2-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етилсульфаніл}-6-метилсульфаніл-2-фенілпіримідин, 2aq: PX/MC (m/z) 507 (MH⁺), RT=2,49, чистота: 93%;

5-ціано-4-{2-[4-(8-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етилсульфаніл}піримідин, 2ar: PX/MC (m/z) 409 (MH⁺), RT=1,70, чистота: 98%;

5-ціано-4-{2-[4-(8-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етилсульфаніл}-6-метилсульфаніл-2-фенілпіримідин, 2as: PX/MC (m/z) 532 (MH⁺), RT=2,49, чистота: 91%;

2-{2-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етилсульфаніл}-4,6-диметилпіримідин, 2at: PX/MC (m/z) 387 (MH⁺), RT=1,66, чистота: 95%;

2-{2-[4-(8-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етилсульфаніл}-4,6-диметилпіримідин, 2au: PX/MC (m/z) 413 (MH⁺), RT=1,70, чистота: 80%;

2-{2-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етилсульфаніл}-4-метоксинікотинонітрил, 2av: PX/MC (m/z) 414 (MH⁺), RT=1,8, чистота: 83%;

6-хлор-2-[2-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етилсульфаніл]-5-фторнікотинонітрил, 2ax: PX/MC (m/z) 436 (MH⁺), RT=2,0, чистота: 86%;

6-хлор-2-[2-[4-(8-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етилсульфаніл]-5-фторнікотинонітрил, 2ay: PX/MC (m/z) 461 (MH⁺), RT=2,0, чистота: 84%;

2-{2-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етилсульфаніл}-5-етилпіримідин, 2az: PX/MC (m/z) 387 (MH⁺), RT=1,8, чистота: 83%;

2-{2-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етилсульфаніл}-4-трифторметилпіримідин, 2ba: PX/MC (m/z) 427 (MH⁺), RT=1,8, чистота: 78%;

2-{2-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етилсульфаніл}-4,6-диметоксипіримідин, 2bb: PX/MC (m/z) 420 (MH⁺), RT=1,9, чистота: 70%;

4-хлор-2-{2-[4-(8-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етилсульфаніл}-6-метилпіримідин, 2bc: PX/MC (m/z) 433 (MH⁺), RT=1,8, чистота: 78%;

2-{2-[4-(8-ціано-2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]етилсульфаніл}-4-трифторметилпіримідин, 2bd: PX/MC (m/z) 434 (MH⁺), RT=2,0, чистота: 84%.

Фармакологічне тестування

Спорідненість сполук за винаходом до 5-HT_{1A}-рецепторів визначають шляхом вимірювання інгібування зв'язування радіоактивного ліганду з 5-HT_{1A}-рецепторами, як описано в наведеному далі тесті.

Інгібування зв'язування ³H-5-CT з 5-HT_{1A}-рецепторами людини

За допомогою цього методу в умовах *in vitro* визначають інгібування лікарськими засобами зв'язування агоніста 5-HT_{1A}, ³H-5-карбоксамідотриптамину (³H-5-CT), з клонованими 5-HT_{1A}-рецепторами людини, стабільно експресованими в трансфектованих клітинах HeLa (HA7) [Fargin, A. et al. J. Biol. Chem. 1989, 264, 14848]. Випробування проводять як модифікацію методу, описаного [в публікації Harrington, M. A. et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1994, 268, 1098]. 5-HT_{1A}-рецептори людини (40мкг клітинного гомогенату) інкубували протягом 15 хвилин при 37°C у 50мМ Tris-буфері (трис(гідроксиметил)метиламін) при pH7,7 у присутності ³H-5-CT. Неспецифічне зв'язування визначають шляхом включення 10мкМ метерголіну. Реакцію завершували шляхом швидкого фільтрування крізь фільтри Unifilter GF/B на харвестері клітин марки Tomtec Cell Harvester. Фільтри зчитували на Packard Top Counter. Сполуки 1a, 1b, 2a, 2c, 2l, 2o, 2s, 2u, 2z, 2aa, 2ah, 2ai і 2aj були випробувані й показали значення IC₅₀ менше, ніж 300нМ.

Сполуки за винаходом були також випробувані на предмет їхнього впливу на зворотне захоплення серотоніну в наступному тесті:

Інгібування захоплення ³H-5-HT синаптосомами головного мозку щура.

Використовуючи цей метод в умовах *in vitro* визначають спроможність лікарських засобів інгібувати акумулювання ³H-5-HT у цілих синаптосомах головного мозку щура. Випробування проводять у відповідності з описом, наведеним [в публікації Hyttel, J., Psychopharmacology 1978, 60, 13]. Сполуки 1a, 1r, 2a, 2c, 2l, 2o, 2s, 2u, 2z, 2aa, 2ah, 2ai і 2aj були випробувані й показали значення IC₅₀ менше, ніж 20нМ.

Антагоністичні властивості до 5-HT_{1A} деяких сполук за цим винаходом визначають в умовах *in vitro* з використанням клонованих 5-HT_{1A}-рецепторів, стійко експресованих у трансфектованих клітинах HeLa (HA7). При проведенні даного тесту антагоністичні властивості до 5-HT_{1A} визначають, вимірюючи здатність зазначених сполук протидіяти індукованому 5-HT інгібуванню акумулювання cAMP під дією форсколіну. Зазначений аналіз являє собою модифікацію методу, описаного [в Rauwels, P.J. et al., Biochem. Pharmacol. 1993, 45, 375]. Сполуки 1a, 1b, 1e і 1v були випробувані й показали значення IC₅₀ менше, ніж 7000нМ.

Деякі сполуки за цим винаходом випробовува-

ли в умовах *in vivo* у відношенні їхнього впливу на 5-HT_{1A}-рецептори, проводячи аналіз, [описаний Sanchez, C. et al. Eur. J. Pharmacol. 1996, 315, pp.245]. При виконанні зазначеного тесту антагоністичну дію випробуваних сполук визначають, вимірюючи їхню здатність інгібувати синдром 5-HT, індукований 5-MeO-DMT.

Сполуки цього винаходу мають корисну активність як інгібітори зворотного захоплення серотоніну й антагоністичну активність у відношенні 5-HT_{1A}-рецепторів. Тому сполуки цього винаходу вважаються придатними для лікування захворювань і розладів, чутливих до інгібування зворотного захоплення серотоніну й антагоністичної активності на 5-HT_{1A}-рецепторах. Захворювання, чутливі до інгібування зворотного захоплення серотоніну, добре відомі в цій галузі та включають афективні розлади, такі як депресія, психоз, розлади, пов'язані зі страхом, включаючи стан генералізованої тривоги, панічний розлад, обсесивно-компульсивний розлад тощо.

Як зазначено вище, антагоністична активність у відношенні 5-HT_{1A}-рецепторів сполук цього винаходу буде протидіяти механізму негативного зворотного зв'язку, індукованому інгібуванням зворотного захоплення серотоніну, і тому, як очікується, буде поліпшувати ефект інгібуючої активності зворотного захоплення серотоніну сполук цього винаходу.

Отже, вважається, що заявлені тут сполуки особливо придатні як медикаменти зі швидким початком дії для лікування депресії. Дані сполуки можуть також бути придатними для лікування депресій, які є нечутливими до використовуваних в даний час SSRI.

В описаних нижче двох тестах було встановлено також, що деякі сполуки цього винаходу мають спорідненість до D₃- і D₄-дофамінових рецепторів.

Інгібування зв'язування [³H]-YM-09151-2 з дофаміновими D₄-рецепторами людини

За допомогою цього методу в умовах *in vitro* визначають інгібування лікарськими засобами зв'язування [³H]-YM-09151-2 (0,06нМ) з мембранами клонуваних дофамінових D_{4.2}-рецепторів людини, експресованих у CHO-клітинах. Модифікований метод від NEN Life Science Products, Inc., сертифікат технічних даних PC2533-10/96.

Інгібування зв'язування [³H]-спіперону з D₃-рецепторами людини

З використанням цього тесту визначають в умовах *in vitro* інгібування лікарськими препаратами зв'язування [³H]-спіперону (0,3нМ) з мембранами клонуваних дофамінових D₃-рецепторів люди-

ни, експресованих у CHO-клітинах. Метод модифікований [з R. G. MacKenzie et al., Eur. J. Pharm.-Mol. Pharm. Sec, 1994, 266, 79-85].

Як видно з приведеного вище, сполуки за винаходом виявляють спорідненість до 5-HT_{1A}-рецепторів, які інгібують активність на ділянках зворотного захоплення серотоніну і спорідненість до дофамінових D₃- і D₄-рецепторів. Відповідно, ці сполуки вважають придатними для лікування психіатричних і неврологічних розладів, зазначених раніше.

Фармацевтична композиція

Фармацевтичні складки цього винаходу можна приготувати за звичайними способами даної галузі техніки. Наприклад: таблетки можна виготовити змішуванням активного інгредієнта зі звичайними ад'ювантами та/або розріджувачами з наступним пресуванням суміші в звичайній таблетувальній машині. Приклади ад'ювантів або розріджувачів включають: кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, тальк, стеарат магнію, желатин, лактозу, камеді тощо. Можна використовувати будь-які інші ад'юванти або добавки, які звичайно застосовуються в подібних цілях, такі як барвники, ароматизатори, консерванти тощо, за умови, що вони сумісні з активними інгредієнтами. Розчин для ін'єкцій можна приготувати шляхом розчинення активного інгредієнта і можливих добавок у частині розчинника для ін'єкції, переважно у стерильній воді, доведення даного розчину до необхідного об'єму, стерилізації розчину та заповнення їм придатних ампул або пляшечок. Можна додати будь-яку придатну добавку, звичайно використовувану в даній галузі техніки, таку як агенти ізотонічності, консерванти, антиоксиданти тощо.

Фармацевтичні композиції цього винаходу або композиції, одержані згідно з цим винаходом, можна вводити будь-як придатним способом, наприклад, перорально у виді таблеток, капсул, порошків, сиропів тощо, або парентерально у виді розчинів для ін'єкцій. Для приготування таких композицій можна застосовувати способи, які відомі в даній галузі техніки, і можна використовувати будь-які фармацевтично прийнятні носії, розріджувачі, ексципієнти або інші добавки, звичайно використовувані в даній галузі техніки.

Звичайно сполуки за винаходом вводять у виді стандартної дозованої форми, що містить зазначені сполуки в кількості від близько 0,01 до 1000мг. Загальна денна доза звичайно знаходиться в інтервалі близько 0,05-500мг, а найбільш переважно від близько 0,1 до 50мг активної сполуки за винаходом.