



УКРАЇНА

(19) UA (11) 56185 (13) C2

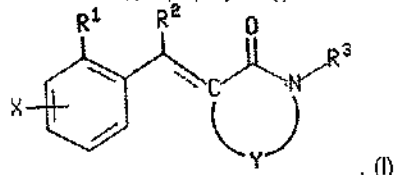
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) АРАЛКІЛ- ТА АРАЛКІЛІДЕНГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ ЛАКТАМИ ТА ІМІДИ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ

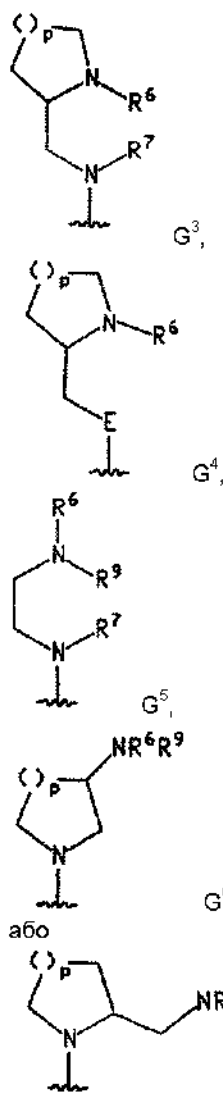
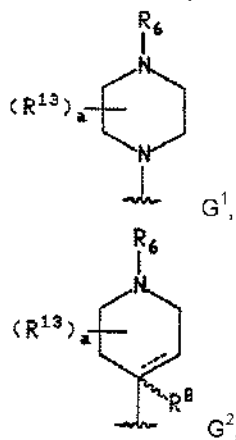
1

2

(21) 99031735
(22) 08 09 1997
(24) 15 05 2003
(86) PCT/IB97/01082, 08 09 1997
(31) 60/027,111
(32) 30 09 1996
(33) US
(46) 15 05 2003, Бюл. № 5, 2003 р.
(72) Ховард Геррі Ральф, US
(73) ПФАЙЗЕР ІНК., US
(56) EP 0 565 135, A, 13 10 1993
EP 0 343 643, A, 29 11 1989
DE 41 19 757, A, 17 12 1992
EP 0 577 394, A, 05 01 1994
WO 94 21619, A, 29 09 1994
WO 96 00720, A, 11 01 1996
EP 0 779 282, A, 18 01 1997
(57) 1 Аралкіл- та аралкіліденгетероциклічні лактами та іміді формули (I)



де R¹ являє собою групу формул G¹, G², G³, G⁴, G⁵, G⁶ або G⁷, що їх наведено далі



а дорівнює 0-8,
кожний R¹³ являє собою, незалежно, (C₁-C₄)алкіл
або (C₁-C₄)метиленовий місток від одного з
кільцевих вуглеців піперазинового або
піперидинового кільця G¹ чи G², відповідно, до
такого ж або іншого вуглецю кільця чи азоту кільця
піперазинового або піперидинового кільця G¹ чи
G², відповідно, які містять доступний для утворен-

(13) C2

(11) 56185

(19) UA

ня зв'язку атом, або до вуглецю кільця R^6 , що містить доступний для утворення зв'язку атом, E являє собою кисень, сірку, SO або SO_2 , X являє собою водень, хлор, фтор, бром, йод, ціано, (C_1-C_6) алкіл, гідрокси, трифторметил, (C_1-C_6) алкокси, $-SO_2(C_1-C_6)$ алкіл, де t дорівнює 0, 1 або 2, $-CO_2R^{10}$ або $-CONR^{11}R^{12}$, Y являє собою необов'язково заміщений (C_1-C_4) гетероалкільний місток, який разом з атомами, до яких він приєднаний, утворює п'яти-семичленний гетероцикл, який містить два-чотири гетероатоми, вибрані з групи, яка включає 1,3-оксазолідин-4-он-5-іл, 1,3-оксазолідин-2,4-діон-5-іл, 4,5-дигідро-1,2-оксазолідин-3-он-4-іл, 1,3-тіазолідин-4-он-5-іл, 1,3-тіазолідин-2,4-діон-5-іл, 1,3-піразолідин-4-он-5-іл, 1,3-імідазолідин-2,4-діон-5-іл, 1,2-піразолідин-3-он-4-іл, 1,2-тіазолідин-1,1,3-трион-4-іл, 1,2-тіазолідин-3-он-4-іл, тетрагідро-1,2-оксазин-3-он-4-іл, тетрагідро-1,3-оксазин-4-он-5-іл, тетрагідро-1,3-оксазин-2,4-діон-5-іл, морфолін-3-он-2-іл, морфолін-3,5-діон-2-іл, 2,3-дигідро-1,4-оксазин-3-он-2-іл, тетрагідро-1,3-тіазин-4-он-5-іл, тетрагідро-1,3-тіазин-2,4-діон-5-іл, тетрагідро-1,2-тіазин-3-он-4-іл, тіоморфолін-3-он-2-іл, тіоморфолін-3,5-діон-2-іл, 2,3-дигідро-1,4-тіазин-3-он-2-іл, гексагідро-1,2-діазин-3-он-4-іл, 4,5-дигідро-2H-придазин-3-он-4-іл, гексагідро-1,3-діазин-4-он-5-іл, гексагідро-1,3-діазин-2,4-діон-5-іл, піперазин-2-он-3-іл, піперазин-2,6-діон-3-іл, тетрагідро-1,3,4-тіадазин-5-он-6-іл, 5,6-дигідро-1,3,4-тіадазин-5-он-6-іл, 1,3,4-оксадіазин-5-он-6-іл, 5,6-дигідро-1,2,4-оксадіазин-5-он-6-іл, 1,2,4-тріазин-5-он-6-іл, тетрагідро-1,2,4-оксадіазин-5-он-6-іл, 5,6-дигідро-1,2,4-оксадіазин-5-он-6-іл, 1,2,4-оксадіазин-3,5-діон-6-іл, 1,2,4-тріазин-6-он-5-іл, гексагідро-1,2-оксазепін-3-он-2-іл, гексагідро-1,3-оксазепін-4-он-5-іл, гексагідро-1,4-оксазепін-3-он-2-іл, гексагідро-1,4-оксазепін-3,5-діон-2-іл, гексагідро-1,4-оксазепін-3,5-діон-6-іл, 2,3,5,6-тетрагідро-1,4-оксазепін-5,7-діон-6-іл, гексагідро-1,4-оксазепін-5-он-6-іл, гексагідро-1,3-оксазепін-2,4-діон-5-іл, гексагідро-1,2-тіазепін-3-он-4-іл, гексагідро-1,4-тіазепін-3-он-2-іл, 2,3,4,5-тетрагідро-1,4-тіазепін-3-он-2-іл, гексагідро-1,4-тіазепін-3,5-діон-2-іл, гексагідро-1,4-тіазепін-3,5-діон-6-іл, 2,3,6,7-тетрагідро-1,4-тіазепін-5-он-6-іл, 6,7-дигідро-1,4-тіазепін-5-он-6-іл, гексагідро-1,3-тіазепін-2,4-діон-5-іл, гексагідро-1,2-діазепін-3-он-4-іл, гексагідро-1,3-діазепін-2,4-діон-5-іл, гексагідро-1,4-діазепін-2-он-3-іл, гексагідро-1,4-діазепін-5-он-6-іл, гексагідро-1,4-діазепін-5,7-діон-6-іл, гексагідро-1,3,5-тіадазепін-3-он-7-іл, 4,5,6,7-тетрагідро-1,3,5-тіадазепін-6-он-7-іл і 2,3,5,6-тетрагідро-1,2,4-тріазепін-3,5-діон-7-іл, де замісники у будь-якого з атомів вуглецю, здатного утворювати додатковий зв'язок названого (C_1-C_4) гетероалкільного містка, являють собою хлор, фтор, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси, трифторметил або ціано, де замісники у будь-якого з атомів азоту, здатного утворювати додатковий зв'язок зазначеного (C_1-C_4) гетероалкільного містка, являють собою (C_1-C_6) алкіл або трифторметил, R^2 являє собою водень, (C_1-C_4) алкіл, феніл або нафтил, де названий феніл або нафтил може необов'язково бути заміщеним одним чи кількома замісниками, незалежно вибраними з хлору, фто-

ру, бром, йоду, (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкокси, трифторметилу, ціано і $-SO_2(C_1-C_6)$ алкілу, де k дорівнює 0, 1 або 2,

R^3 являє собою $-(CH_2)_mB$, де m дорівнює 0, 1, 2 або 3, і B являє собою водень, феніл, нафтил або 5- чи 6-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів у кільці, і де кожна з зазначених вище фенільної, нафтильної і гетероарильної груп може бути необов'язково заміщена одним чи кількома замісниками, незалежно вибраними з хлору, фтору, бром, йоду, (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкокси- (C_1-C_6) алкілу, трифторметилу, трифторметокси, ціано, гідрокси, $-COOH$ та $-SO_2(C_1-C_6)$ алкілу, де n дорівнює 0, 1 або 2,

R^6 вибраний з групи, яка складається з водню, (C_1-C_6) алкілу, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкокси, або одним-трьома атомами фтору, або $[(C_1-C_4)алкіл]арилу$, де арильний фрагмент представлено фенілом, нафтилом або гетероарил $(CH_2)_q$, де гетероарильний фрагмент вибраний з групи, яка складається з піридилу, піримідилу, бензоксазолілу, бензотіазолілу, бензізоксазолілу і бензізотіазолілу, та q дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4, і де зазначені арильний і гетероарильний фрагменти можуть бути необов'язково заміщені одним чи кількома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з хлору, фтору, бром, йоду, (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкокси, трифторметилу, ціано і $-SO_2(C_1-C_6)$ алкілу, де g дорівнює 0, 1 або 2,

R^7 вибраний з групи, яка складається з водню, (C_1-C_6) алкілу, $[(C_1-C_4)алкіл]арилу$, де арильний фрагмент представлено фенілом, нафтилом або гетероарил $(CH_2)_r$, де гетероарильний фрагмент вибирають з групи, яка складається з піридилу, піримідилу, бензоксазолілу, бензотіазолілу, бензізоксазолілу і бензізотіазолілу, та r дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4, і де названі арильний і гетероарильний фрагменти можуть бути необов'язково заміщені одним чи кількома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з хлору, фтору, бром, йоду, (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкокси, трифторметилу, $-C(=O)-(C_1-C_6)$ алкілу, ціано і $-SO_2(C_1-C_6)$ алкілу, де j дорівнює 0, 1 чи 2, або R^6 і R^7 , взяті разом, утворюють ланцюжок з 2-4 вуглеців,

R^8 являє собою водень або (C_1-C_3) алкіл,

R^9 являє собою водень або (C_1-C_6) алкіл, або R^6 і R^9 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-7-членне гетероалкільне кільце, яке може містити від 0 до 4 гетероатомів, вибраних з азоту, сірки і кисню,

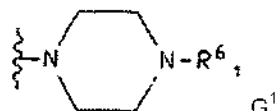
r дорівнює 1, 2 або 3,

кожен з R^{10} , R^{11} і R^{12} , незалежно, вибраний з радикалів, наведених далі у визначенні R^2 , або R^{11} і R^{12} взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-7-членне гетероалкільне кільце, яке може містити від 0 до 4 гетероатомів, вибраних з азоту, сірки та кисню, і

пунктирні лінії позначають необов'язкові подвійні зв'язки, за умови, що, якщо пунктирна лінія в G^2 являє собою подвійний зв'язок, тоді R^8 буде відсутній,

або їх фармацевтично прийнятні солі

2 Сполука за п 1, де R^1 являє собою



де R^6 являє собою метил, а R^2 являє собою водень

3 Сполука за п 1, де Y разом з атомами, до яких він приєднаний, утворює необов'язково заміщений п'яти-семичленний гетероцикл, вибраний з 1,3-тіазолідин-2,4-діон-5-илу, 1,3-імідазолідин-2,4-діон-5-илу, тіоморфолін-3-он-2-илу або морфолін-3-он-2-илу

4 Сполука за п 2, де Y разом з атомами, до яких він приєднаний, утворює тіоморфолін-3-он-2-ил

5 Сполука за п 1, де R^3 являє собою необов'язково заміщений феніл або $-(CH_2)-$ необов'язково заміщений феніл

6 Сполука за п 2, де R^3 являє собою необов'язково заміщений феніл або $-(CH_2)-$ необов'язково заміщений феніл

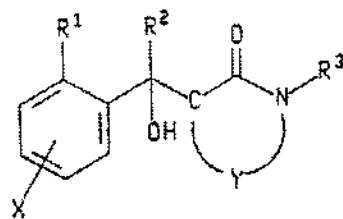
7 Сполука за п 3, де R^3 являє собою необов'язково заміщений феніл або $-(CH_2)-$ необов'язково заміщений феніл

8 Сполука за п 4, де R^3 являє собою необов'язково заміщений феніл або $-(CH_2)-$ необов'язково заміщений феніл

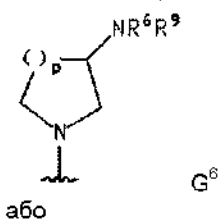
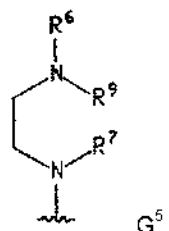
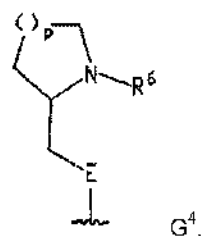
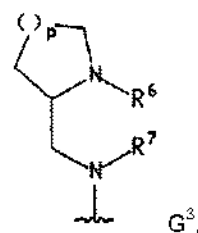
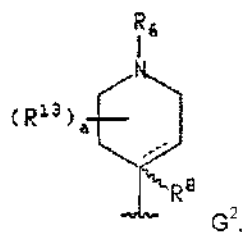
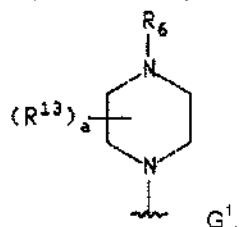
9 Сполука за п 1, де зазначену сполуку вибрано з групи, яка включає

3-(4-хлорбензил)-5-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]імідазолідин-2,4-діон,
3-(4-хлорфеніл)-5-[(2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден)імідазолідин-2,4-діон],
3-(4-хлорбензил)-5-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіазолідин-2,4-діон,
4-бензил-2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
4-(3,4-дихлорбензил)-2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
3-(4-хлорфеніл)-5-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіазолідин-2,4-діон,
3-(4-трифторметилфеніл)-5-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіазолідин-2,4-діон,
2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]-4-(4-трифторметилфеніл)тіоморфолін-3-он,
2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-фтор-6-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]морфолін-3-он,
4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
4-метил-2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он, і
4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[(2-піперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
та фармацевтично прийнятних солей цих сполук

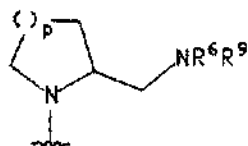
10 Аралкіл- та аралкіліденгетероциклічні лактами та іміди формули



де R^1 являє собою групу формули $G^1, G^2, G^3, G^4, G^5, G^6$ або G^7 , що їх наведено далі



або

G⁷,

Е являє собою кисень, сірку, SO або SO₂.

Х являє собою водень, хлор, фтор, бром, йод, ціано, (C₁-C₆)алкіл, гідрокси, трифторметил, (C₁-C₆)алкокси, -SO_n(C₁-C₆)алкіл, де n дорівнює 0, 1 або 2, -CO₂R¹⁰ або -CONR¹¹R¹²,

У являє собою необов'язково заміщений (C₁-C₄)гетероалкільний місток, який разом з атомами, до яких він приєднаний, утворює п'яти-семичленний гетероцикл, який містить два-чотири гетероатомів, вибрані з групи, яка включає 1,3-оксазолідин-4-он-5-іл, 1,3-оксазолідин-2,4-діон-5-іл, 4,5-дигідро-1,2-оксазолідин-3-он-4-іл, 1,3-тіазолідин-4-он-5-іл, 1,3-тіазолідин-2,4-діон-5-іл, 1,3-піразолідин-4-он-5-іл, 1,3-імідазолідин-2,4-діон-5-іл, 1,2-піразолідин-3-он-4-іл, 1,2-тіазолідин-1,1,3-трион-4-іл, 1,2-тіазолідин-3-он-4-іл, тетрагідро-1,2-оксазин-3-он-4-іл, тетрагідро-1,3-оксазин-4-он-5-іл, тетрагідро-1,3-оксазин-2,4-діон-5-іл, морфолін-3-он-2-іл, морфолін-3,5-діон-2-іл, 2,3-дигідро-1,4-оксазин-3-он-2-іл, тетрагідро-1,3-тіазин-4-он-5-іл, тетрагідро-1,3-тіазин-2,4-діон-5-іл, тетрагідро-1,2-тіазин-3-он-4-іл, тіоморфолін-3-он-2-іл, тіоморфолін-3,5-діон-2-іл, 2,3-дигідро-1,4-тіазин-3-он-2-іл, гексагідро-1,2-діазин-3-он-4-іл, 4,5-дигідро-2Н-придазин-3-он-4-іл, гексагідро-1,3-діазин-4-он-5-іл, гексагідро-1,3-діазин-2,4-діон-5-іл, піперазин-2-он-3-іл, піперазин-2,6-діон-3-іл, тетрагідро-1,3,4-тіадіазин-5-он-6-іл, 5,6-дигідро-1,3,4-тіадіазин-5-он-6-іл, 1,3,4-оксадіазин-5-он-6-іл, 5,6-дигідро-1,2,4-оксадіазин-5-он-6-іл, тетрагідро-1,2,4-оксадіазин-5-он-6-іл, 1,2,4-тріазин-5-он-6-іл, тетрагідро-1,2,4-оксадіазин-5-он-6-іл, 5,6-дигідро-1,2,4-оксадіазин-5-он-6-іл, 1,2,4-оксадіазин-3,5-діон-6-іл, 1,2,4-тріазин-6-он-5-іл, гексагідро-1,2-оксазепін-3-он-2-іл, гексагідро-1,3-оксазепін-4-он-5-іл, гексагідро-1,4-оксазепін-3-он-2-іл, гексагідро-1,4-оксазепін-3,5-діон-2-іл, гексагідро-1,4-оксазепін-3,5-діон-6-іл, 2,3,5,6-тетрагідро-1,4-оксазепін-5,7-діон-6-іл, гексагідро-1,4-оксазепін-5-он-6-іл, гексагідро-1,3-оксазепін-2,4-діон-5-іл, гексагідро-1,2-тіазепін-3-он-4-іл, гексагідро-1,4-тіазепін-3-он-2-іл, 2,3,4,5-тетрагідро-1,4-тіазепін-3-он-2-іл, гексагідро-1,4-тіазепін-3,5-діон-2-іл, гексагідро-1,4-тіазепін-3,5-діон-6-іл, 2,3,6,7-тетрагідро-1,4-тіазепін-5-он-6-іл, 6,7-дигідро-1,4-тіазепін-5-он-6-іл, гексагідро-1,3-тіазепін-2,4-діон-5-іл, гексагідро-1,2-діазепін-3-он-4-іл, гексагідро-1,3-діазепін-2,4-діон-5-іл, гексагідро-1,4-діазепін-2-он-3-іл, гексагідро-1,4-діазепін-5-он-6-іл, гексагідро-1,4-діазепін-5,7-діон-6-іл, гексагідро-1,3,5-тіадіазепін-3-он-7-іл, 4,5,6,7-тетрагідро-1,3,5-тіадіазепін-6-он-7-іл і 2,3,5,6-тетрагідро-1,2,4-тріазепін-3,5-діон-7-іл, де замісники у будь-якого з атомів вуглецю, здатного утворювати додатковий зв'язок названого (C₁-C₄)гетероалкільного містка, являють собою хлор, фтор, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси, трифторметил або ціано, де замісники у будь-якого з атомів азоту, здатного утворювати додатковий зв'язок зазначеного (C₁-C₄)гетероалкільного містка, являють собою (C₁-C₆)алкіл або трифторметил,

R² являє собою водень, (C₁-C₄)алкіл, феніл або нафтил, де названий феніл або нафтил може необов'язково бути заміщеним одним чи кількома замісниками, незалежно вибраними з хлору, фтору, бром, йоду, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси, трифторметилу, ціано і -SO_n(C₁-C₆)алкілу, де n дорівнює 0, 1 або 2,

R³ являє собою -(CH₂)_mB, де m дорівнює 0, 1, 2 або 3, і В являє собою водень, феніл, нафтил або 5- чи 6-членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів у кільці, і де кожна з зазначених вище фенільної, нафтильної і гетероарильної груп може бути необов'язково заміщена одним чи кількома замісниками, незалежно вибраними з хлору, фтору, бром, йоду, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкокси(C₁-C₆)алкілу, трифторметилу, трифторметокси, ціано, гідрокси, -COOH та -SO_n(C₁-C₆)алкілу, де n дорівнює 0, 1 або 2,

R⁶ вибраний з групи, яка складається з водню, (C₁-C₆)алкілу, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкокси, або одним-трьма атомами фтору або [(C₁-C₄)алкіл]арилу, де арильний фрагмент представлено фенілом, нафтилом або гетероарил-(CH₂)_q, де гетероарильний фрагмент вибраний з групи, яка складається з пиридилу, піримідилу, бензоксазолілу, бензотіазолілу, бензізоксазолілу і бензізотіазолілу, та q дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4, і де зазначені арильний і гетероарильний фрагменти можуть бути необов'язково заміщені одним чи кількома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з хлору, фтору, бром, йоду, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси, трифторметилу, ціано і -SO_n(C₁-C₆)алкілу, де n дорівнює 0, 1 або 2,

R⁷ вибраний з групи, яка складається з водню, (C₁-C₆) алкілу, [(C₁-C₄)алкіл]арилу, де арильний фрагмент представлено фенілом, нафтилом або гетероарил-(CH₂)_r і де гетероарильний фрагмент вибирають з групи, яка складається з пиридилу, піримідилу, бензоксазолілу, бензотіазолілу, бензізоксазолілу і бензізотіазолілу, та r дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4, і де названі арильний і гетероарильний фрагменти можуть бути необов'язково заміщені одним чи кількома замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з хлору, фтору, бром, йоду, (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси, трифторметилу, -C(=O)-(C₁-C₆)алкілу, ціано і -SO_n(C₁-C₆)алкілу, де j дорівнює 0, 1 чи 2, або R⁶ і R⁷, взяті разом, утворюють ланцюжок з 2-4 вуглеців,

R⁸ являє собою водень або (C₁-C₃)алкіл,

R⁹ являє собою водень або (C₁-C₆)алкіл,

або R⁶ і R⁹ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-7-членне гетероалкільне кільце, яке може містити від 0 до 4 гетероатомів, вибраних з азоту, сірки та кисню,

p дорівнює 1, 2 або 3,

кожен з R¹⁰, R¹¹ і R¹², незалежно, вибраний з радикалів, наведених далі у визначенні R², або R¹¹ і R¹², взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-7-членне гетероалкільне кільце, яке може містити від 0 до 4 гетероатомів, вибраних з азоту, сірки та кисню, і

пунктирні лінії позначають необов'язкові подвійні зв'язки, за умови, що, якщо пунктирна лінія в G² являє собою подвійний зв'язок, тоді R⁸ буде відсу-

тній

11 Сполука за п 10, де названу сполуку вибрано з групи, яка включає
 4-бензил-2-[гідрокси-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]метил]тіоморфолін-3-он,
 4-(3,4-дихлорбензил)-2-[гідрокси-[2-(4-метилпіперазин-1-іл) феніл]метил]тіоморфолін-3-он,
 2-[гідрокси-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]метил]-4-(4-трифторметилфеніл)тіоморфолін-3-он,
 2-[гідрокси-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]метил]тіоморфолін-3-он,
 4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-фтор-6-(4-метилпіперазин-1-іл) гідроксиметил]тіоморфолін-3-он,
 4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[гідрокси-[2-(4-метилпіперазин-1-іл) феніл]метил]морфолін-3-он,
 2-[2,4-дибром-6-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]гідроксиметил-4-(3,4-дихлорфеніл)тіоморфолін-3-он,
 4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[гідрокси-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]метил]тіоморфолін-3-он,
 4-бензил-2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]-1,1-діоксотіоморфолін-3-он,
 4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[3-фтор-2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
 4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[5-фтор-2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
 4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)-5-трифторметилбензиліден]тіоморфолін-3-он,
 4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-[4-(2-метоксietил)піперазин-1-іл]бензиліден]тіоморфолін-3-он,
 4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
 4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-(4-етилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
 4-(4-хлорфеніл)-2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
 4-(3-хлорфеніл)-2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
 2-[2-хлор-6-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]-4-(3,4-дихлорфеніл)тіоморфолін-3-он,
 4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)-4-трифторметилбензиліден]тіоморфолін-3-он,
 4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден] -1-оксотіоморфолін-3-он,
 4-(3,4-дихлорфеніл)-2-(5-фтор-2-піперазин-1-іл-бензиліден)тіоморфолін-3-он,
 4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[3,6-дифтор-2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
 4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-(3,5-диметилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
 4-феніл-2-[2-(3,4,5-триметилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
 2-[5-фтор-2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]-4-феніл-тіоморфолін-3-он,
 4-бензо[1,3]діоксол-5-іл-2-[2-(3,5-диметилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
 2-[2-(4-трет-бутилпіперазин-1-іл)бензиліден]-4-(3,4-дихлорфеніл)тіоморфолін-3-он,
 3-(3,4-дихлорфеніл)-5-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіазолідин-4-он,

3-[4-(3,4-дихлорфеніл)-3-оксо-тіоморфолін-2-іліденметил]-6-диметиламіно-2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензонтрил,
 5-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]-2-фенілтіазолідин-4-он,
 4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-(3,4,5-триметилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
 4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[5-метил-2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
 2-[4-хлор-2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]-4-(3,4-дихлорфеніл)тіоморфолін-3-он,
 4-(3,4-дифторфеніл)-2-[2-(3,5-диметилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
 4-(2,4-дифторфеніл)-2-[2-(3,5-диметилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
 2-[4-бром-2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]-4-(3,4-дихлорфеніл)тіоморфолін-3-он,
 4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-(1-метилпіролідин-2-ілметокси)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
 4-(3,5-дихлорфеніл)-2-[2-(3,5-диметилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
 4-(3,4-дифторфеніл)-2-[2-(3,4,5-триметилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
 4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-(октагідропіrido[1,2-a]піразин-2-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
 2-[2-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)бензиліден]-4-придин-3-іл-тіоморфолін-3-он,
 2-[2-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)бензиліден]-4-(3,4-дифторфеніл)тіоморфолін-3-он,
 2-[2-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)бензиліден]-4-(3,5-дихлорфеніл)тіоморфолін-3-он,
 4-(3,4-дифторфеніл)-2-[2-(2,5-диметилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
 4-(3,5-дихлорфеніл)-2-[2-(2,5-диметилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
 4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-(3-метиламінопіролідин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
 4-(3,4-дифторфеніл)-2-[2-(2,4,5-триметилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
 4-бензо[1,3]діоксол-5-іл-2-[2-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
 2-[2-(3,5-диметилпіперазин-1-іл)бензиліден]-4-(4-фторфеніл)тіоморфолін-3-он,
 4-бензо[1,3]діоксол-5-іл-2-[2-(2,5-диметилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
 2-[2-(3,5-диметилпіперазин-1-іл)бензиліден]-4-фенілтіоморфолін-3-он,
 4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
 4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-(3-диметиламінопіролідин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
 4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-(3-диметиламінопіролідин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
 4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-(4-метил-[1,4]діазепан-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
 4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-(2,4,6-триметилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
 2-[2-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)бензиліден]-4-(3,4-дихлорфеніл)тіоморфолін-3-он
 12 Фармацевтична композиція для лікування або

профілактики порушень, захворювань або станів, які можна лікувати чи відвернути, підвищуючи серотонергічну нейротрансмісію у ссавців, яка включає таку кількість сполуки за п 1, що є ефективною для лікування або профілактики такого порушення чи стану, і фармацевтично прийнятний носій

13 Фармацевтична композиція за п 12, де ефективною кількістю сполуки за п 1 є така, що є ефективною як антагоніст чи агоніст серотонінового рецептора

14 Фармацевтична композиція за п 12, де порушення чи стан вибрано з гіпертензії, депресії, стану загального неспокою, фобій, синдрому посттравматичного стресу, порушення самосвідомості, передчасної еякуляції, порушень прийому їжі, огрядності, залежності від хімічних препаратів, охоплюючого головного болю, мігрені, болю, хвороби Альцгеймера, обсесивно-компульсивних порушень, паніки, порушень пам'яті, хвороби Паркінсона, ендокринних порушень, спазму судин, атаксії мозку, порушень у шлунково-кишковому тракті, негативних симптомів шизофренії, передменструального синдрому, синдрому фіброміалгії, стресу, що не минає, синдрому Таурета, трихотилomanії, клептоманії, чоловічої імпотенції, раку, хронічної пароксимальної гемікранії та головного болю у ссавців

15 Фармацевтична композиція за п 14, де ефективною кількістю сполуки 1 є така, що є ефективною як антагоніст або агоніст серотонінового рецептора

16 Фармацевтична композиція за п 12, яка відрізняється тим, що вона додатково містить ефективну кількість інгібітора вторинного захоплення 5-НТ або його фармацевтично прийнятну сіль

17 Фармацевтична композиція за п 16, яка відрізняється тим, що інгібітором вторинного захоплення 5-НТ є сертралін або його фармацевтично прийнятна сіль

18 Фармацевтична композиція за п 12, яка відрізняється тим, що вона додатково містить ефективну кількість антагоніста 5-НТ_{1A} або його фармацевтично прийнятну сіль

19 Фармацевтична композиція за п 18, яка відрізняється тим, що порушення або стан вибрано з гіпертензії, депресії, стану загального неспокою, фобій, синдрому посттравматичного стресу, порушення самосвідомості, передчасної еякуляції, порушень прийому їжі, огрядності, залежності від хімічних препаратів, охоплюючого головного болю, мігрені, болю, хвороби Альцгеймера, обсесивно-компульсивних порушень, паніки, порушень пам'яті, хвороби Паркінсона, ендокринних порушень, спазму судин, атаксії мозку, порушень у шлунково-кишковому тракті, негативних симптомів шизофренії, передменструального синдрому, синдрому фіброміалгії, стресу, що не минає, синдрому Таурета, трихотилomanії, клептоманії, чоловічої імпотенції, раку, хронічної пароксимальної гемікранії та головного болю у ссавців

20 Спосіб лікування або профілактики порушення чи стану, що можна лікувати або відвернути, підвищуючи серотонергічну трансмісію у ссавця, при якому вводять ссавцю, який потребує такого лікування або профілактики, таку кількість сполуки за

п 1, що є ефективною для лікування або профілактики такого порушення чи стану

21 Спосіб за п 20, який відрізняється тим, що вводять таку кількість сполуки, що є ефективною як антагоніст або агоніст серотонінового рецептора

22 Спосіб за п 20, де порушення або стан вибирають з гіпертензії, депресії, стану загального неспокою, фобій, синдрому посттравматичного стресу, порушення самосвідомості, передчасної еякуляції, порушень прийому їжі, огрядності, залежності від хімічних препаратів, охоплюючого головного болю, мігрені, болю, хвороби Альцгеймера, обсесивно-компульсивних порушень, паніки, порушень пам'яті, хвороби Паркінсона, ендокринних порушень, спазму судин, атаксії мозку, порушень у шлунково-кишковому тракті, негативних симптомів шизофренії, передменструального синдрому, синдрому фіброміалгії, стресу, що не минає, синдрому Таурета, трихотилomanії, клептоманії, чоловічої імпотенції, раку, хронічної пароксимальної гемікранії та головного болю у ссавців

23 Спосіб за п 22, який відрізняється тим, що вводять таку кількість сполуки, що є ефективною як антагоніст або агоніст серотонінового рецептора

24 Спосіб за п 20, який відрізняється тим, що ссавцю, який потребує такого лікування або профілактики, додатково вводять ефективну кількість інгібітора вторинного захоплення 5-НТ або його фармацевтично прийнятної солі

25 Спосіб за п 24, який відрізняється тим, що як інгібітор вторинного захоплення 5-НТ використовують сертралін або його фармацевтично прийнятну сіль

26 Спосіб за п 24, де порушення або стан вибирають з гіпертензії, депресії, стану загального неспокою, фобій, синдрому посттравматичного стресу, порушення самосвідомості, передчасної еякуляції, порушень прийому їжі, огрядності, залежності від хімічних препаратів, охоплюючого головного болю, мігрені, болю, хвороби Альцгеймера, обсесивно-компульсивних порушень, паніки, порушень пам'яті, хвороби Паркінсона, ендокринних порушень, спазму судин, атаксії мозку, порушень у шлунково-кишковому тракті, негативних симптомів шизофренії, передменструального синдрому, синдрому фіброміалгії, стресу, що не минає, синдрому Таурета, трихотилomanії, клептоманії, чоловічої імпотенції, раку, хронічної пароксимальної гемікранії та головного болю у ссавця

27 Спосіб за п 20, який відрізняється тим, що ссавцю, який потребує такого лікування або профілактики, додатково вводять ефективну кількість антагоніста 5-НТ_{1A} або його фармацевтично прийнятної солі

28 Спосіб за п 27, де порушення або стан вибирають з гіпертензії, депресії, стану загального неспокою, фобій, синдрому посттравматичного стресу, порушення самосвідомості, передчасної еякуляції, порушень прийому їжі, огрядності, залежності від хімічних препаратів, охоплюючого головного болю, мігрені, болю, хвороби Альцгеймера, обсесивно-компульсивних порушень, паніки, порушень пам'яті, хвороби Паркінсона, ендокринних порушень, спазму судин, атаксії мозку, порушень у

шлунково-кишковому тракту, негативних симптомів шизофренії, передменструального синдрому, синдрому фіброміалгії, стресу, що не минає, синдро-

му Таурета, трихотиломанії, клептоманії, чоловічої імпотенції, раку, хронічної пароксизмальної гемікранії та головного болю у ссавця

Даний винахід стосується нових арапкіл- і арапкіліденгетероциклічних лактамів та імідів, проміжних сполук для їх одержання, фармацевтичних сполук, що містять їх, та їх використання у медицині. Сполуки даного винаходу включають селективні агоністи та антагоністи рецепторів серотоніну 1 (5-HT₁), більш конкретно, одного чи обох 5-HT_{1A} та 5-HT_{1D} рецепторів, їх можна використовувати для лікування або профілактики мігрени, депресії та інших захворювань, для яких показано використання агоніста або антагоніста 5-HT₁.

У Європейській патентній публікації 434561, яку опубліковано 26 червня 1991, вказані 7-алкіл-, алкокси- і гідрокси-заміщені 1-(4-заміщений-1-піперазиніл)нафтаїни. Ці сполуки, як зазначається, є агоністами і антагоністами 5-HT₁, придатними для лікування мігрени, депресії, неспокою, шизофренії, стресу і болю.

У Європейській патентній публікації 343050, опублікованій 23 листопада 1989, вказані 7-незаміщені, галогеновані і

метоксизаміщені 1-(4-заміщений-1-піперазиніл)нафтаїни, як корисні терапевтичні агенти з 5-HT_{1A} лігандами.

PCT публікація WO 94/21619, опублікована 29 вересня 1994, характеризує похідні нафтаїну, як агоністи та антагоністи 5-HT₁.

PCT публікація WO 96/00720, опублікована 11 січня 1996, стосується нафтилових ефірів, як корисних агоністів і антагоністів 5-HT₁.

Європейська патентна публікація 701819, опублікована 20 березня 1996, стосується використання 5-HT₁ агоністів і антагоністів у поєднанні з інгібитором повторного захоплення 5-HT.

Гленон із співр описують 7-метокси-1-(1-піперазиніл)нафтаїн як корисний 5-HT₁ ліганд у своїй статті "Рецептори серотоніну 5-HT_{1D}", *Clinical Drug Res. Dev.*, 22, 25-36 (1991).

Стаття Гленона "Рецептори серотоніну клінічні застосування", *Neuroscience and Behavioral Reviews*, 14, 35-47 (1990) стосується фармакологічних ефектів, пов'язаних з рецепторами серотоніну, включаючи пригнічення апетиту, терморегуляцію, серцево-судинну/гіпотензивну дію, сон, психози, неспокій, депресії, нудею, блювання, хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона і хворобу Хантингтона.

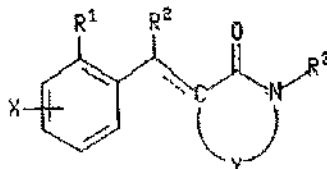
Патентна публікація WO 95/31988, опублікована 30 листопада 1995, стосується використання 5-HT_{1D} антагоніста у поєднанні з 5-HT_{1A} антагоністом для лікування захворювань ЦНС, таких як депресії, загальний неспокій, паніка, агорафобія, соціальні фобії, obsесивно-компульсивні порушення, пост-травматичні стресові порушення, порушення пам'яті, анорексичні неврози, і неврози, пов'язані з булемією, хвороба Паркінсона, стареча дискенезія, ендокринні порушення, такі як гіпер-

пролактинемія, вазоспазм (особливо у судинній системі головного мозку) і гіпертензія, порушення у шлунково-кишковому тракту, у яких беруть участь зміни моторики і секреції, а також сексуальні дисфункції.

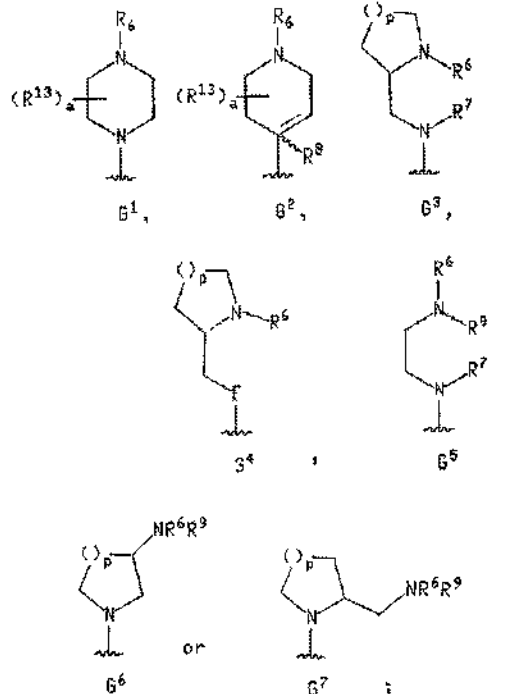
G Maura et al, *J Neurochem*, 66(1), 203-209 (1996) встановили, що введення агоністів, селективних відносно до 5-HT_{1A} рецепторів або до обох, як до 5-HT_{1A}, так і до 5-HT_{1D} рецепторів, може забезпечити значний прогрес у лікуванні мозочкових атаксій у людей, багатопилокого синдрому, для якого немає встановленого лікування.

Європейська патентна публікація 666261, опублікована 9 серпня 1995, стосується похідних тiazину та тіоморфоліну які, як заявлено, можна використовувати для лікування катаракт.

Даний винахід стосується сполук формули



де R¹ являє собою групу формули G¹, G², G³, G⁴, G⁵, G⁶ або G⁷, що їх наведено далі



а дорівнює 0-8,

кожний R¹³ являє собою, незалежно, (C₁-C₄) алкіл або (C₁-C₄) метиленовий місток від одного з кільцевих вуглеців піперазинового або піперидинового кільця G¹ чи G², відповідно, до такого ж або іншого кільцевого вуглецю чи кільцевого азоту піперазинового або піперидинового кільця G¹ чи

G², відповідно, які містять доступний для утворення зв'язку атом, або до кільцевого вуглецю R⁶, що містить доступний для утворення зв'язку атом,

E являє собою кисень, сірку, SO або SO₂,

X являє собою водень, хлор, фтор, бром, йод, ціано, (C₁-C₆) алкіл, гідрокси, трифторметил, (C₁-C₆) алкокси, -SO_k(C₁-C₆) алкіл, де t набуває значень 0, 1 або 2, -CO₂R¹⁰ або -CONR¹¹R¹²,

Y являє собою необов'язково заміщений (C₁-C₄) гетероалкільний місток, який, разом з атомами, до яких він приєднаний, утворює п'яти-семичленний гетероцикл, який містить два-чотири гетероатоми, вибрані з групи, яка включає 1,3-оксазолідин-4-он-5-іл, 1,3-оксазолідин-2,4-діон-5-іл, 4,5-дигідро-1,2-оксазолідин-3-он-4-іл, 1,3-тіазолідин-4-он-5-іл, 1,3-тіазолідин-2,4-діон-5-іл, 1,3-піразолідин-4-он-5-іл, 1,3-імідазолідин-2,4-діон-5-іл, 1,2-піразолідин-3-он-4-іл, 1,2-тіазолідин-1,1,3-трион-4-іл, 1,2-тіазолідин-3-он-4-іл, тетрагідро-1,2-оксазин-3-он-4-іл, тетрагідро-1,3-оксазин-4-он-5-іл, тетрагідро-1,3-оксазин-2,4-діон-5-іл, морфолін-3-он-2-іл, морфолін-3,5-діон-2-іл, 2,3-дигідро-1,4-оксазин-3-он-2-іл, тетрагідро-1,3-тіазин-4-он-5-іл, тетрагідро-1,3-тіазин-2,4-діон-5-іл, тетрагідро-1,2-тіазин-3-он-4-іл, тіоморфолін-3-он-2-іл, тіоморфолін-3,5-діон-2-іл, 2,3-дигідро-1,4-тіазин-3-он-2-іл, гексагідро-1,2-діазин-3-он-4-іл, 4,5-дигідро-2H-піридазин-3-он-4-іл, гексагідро-1,3-діазин-4-он-5-іл, гексагідро-1,3-діазин-2,4-діон-5-іл, піперазин-2-он-3-іл, піперазин-2,6-діон-3-іл, тетрагідро-1,3,4-тіадіазин-5-он-6-іл, 5,6-дигідро-1,3,4-тіадіазин-5-он-6-іл, 1,3,4-оксадіазин-5-он-6-іл, 5,6-дигідро-1,2,4-оксадіазин-5-он-6-іл, тетрагідро-1,2,4-оксадіазин-5-он-6-іл, 1,2,4-тріазин-5-он-6-іл, тетрагідро-1,2,4-оксадіазин-5-он-8-іл, 5,6-дигідро-1,2,4-оксадіазин-5-он-6-іл, 1,2,4-оксадіазин-3,5-діон-6-іл, 1,2,4-тріазин-6-он-5-іл, гексагідро-1,2-оксазепін-3-он-2-іл, гексагідро-1,3-оксазепін-4-он-5-іл, гексагідро-1,4-оксазепін-3-он-2-іл, гексагідро-1,4-оксазепін-3,5-діон-2-іл, гексагідро-1,4-оксазепін-3,5-діон-6-іл, 2,3,5,6-тетрагідро-1,4-оксазепін-5,7-діон-6-іл, гексагідро-1,4-оксазепін-5-он-6-іл, гексагідро-1,3-оксазепін-2,4-діон-5-іл, гексагідро-1,2-тіазепін-3-он-4-іл, гексагідро-1,4-тіазепін-3-он-2-іл, 2,3,4,5-тетрагідро-1,4-тіазепін-3-он-2-іл, гексагідро-1,4-тіазепін-3,5-діон-2-іл, гексагідро-1,4-тіазепін-3,5-діон-6-іл, 2,3,6,7-тетрагідро-1,4-тіазепін-5-он-6-іл, 6,7-дигідро-1,4-тіазепін-5-он-6-іл, гексагідро-1,3-тіазепін-2,4-діон-5-іл, гексагідро-1,2-діазепін-3-он-4-іл, гексагідро-1,3-діазепін-2,4-діон-5-іл, гексагідро-1,4-діазепін-2-он-3-іл, гексагідро-1,4-діазепін-5-он-6-іл, гексагідро-1,4-діазепін-5,7-діон-6-іл, гексагідро-1,3,5-тіадіазепін-3-он-7-іл, 4,5,6,7-тетрагідро-1,3,5-тіадіазепін-6-он-7-іл і 2,3,5,6-тетрагідро-1,2,4-тріазепін-3,5-діон-7-іл, де замісники у будь-якого з атомів вуглецю, здатного утворювати додатковий зв'язок названого (C₁-C₄) гетероалкільного містка, являють собою хлор, фтор, (C₁-C₆) алкіл, (C₁-C₆) алкокси, трифторметил або ціано, де замісники у будь-якого з атомів азоту, здатного утворювати додатковий зв'язок зазначеного (C₁-C₄) гетероалкільного містка, являють собою (C₁-C₆) алкіл або трифторметил,

R² являє собою водень, (C₁-C₄) алкіл, феніл або нафтил, де названий феніл або нафтил може необов'язково бути заміщеним одним чи більше з

замісників, незалежно вибраних з хлору, фтору, бром, йоду, (C₁-C₆) алкілу, (C₁-C₆) алкокси, трифторметилу, ціано і -SO_k(C₁-C₆) алкілу, де k дорівнює 0, 1 або 2,

R³ являє собою -(CH₂)_mB, де m дорівнює 0, 1, 2 або 3, і B являє собою водень, феніл, нафтил або 5 чи 6 членну гетероарильну групу, що містить від одного до чотирьох гетероатомів у кільці, і де кожна з зазначених вище фенільної, нафтильної і гетероарильної груп може бути необов'язково заміщена одним чи кількома замісниками, незалежно вибраними з хлору, фтору, бром, йоду, (C₁-C₆) алкілу, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) алкокси-(C₁-C₆) алкілу, трифторметилу, трифторметокси, ціано, гідрокси, -COOH та -SO_n(C₁-C₆) алкілу, де n дорівнює 0, 1 або 2,

R⁶ вибраний з групи, яка складається з водню, (C₁-C₆) алкілу, необов'язково заміщеного (C₁-C₆) алкокси, або одним-трьома атомами фтору, або [(C₁-C₄)алкіл]арилу, де арильний фрагмент являє собою феніл, нафтил або гетероарил -(CH₂)_q, де гетероарильний фрагмент вибирають з групи, яка складається з піридилу, примідилу, бензоксазолілу, бензотіазолілу, бензизоксазолілу і бензизотіазолілу, а q дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4, і де зазначені арильний і гетероарильний фрагменти можуть бути необов'язково заміщені одним чи більше з замісників, незалежно вибраних з групи, яка складається з хлору, фтору, бром, йоду, (C₁-C₆) алкілу, (C₁-C₆) алкокси, трифторметилу, ціано і -SO_g(C₁-C₆) алкілу, де g дорівнює 0, 1 або 2,

R⁷ вибраний з групи, яка складається з водню, (C₁-C₆) алкілу, [(C₁-C₄)алкіл]арилу, де арильний фрагмент являє собою феніл, нафтил або гетероарил-(CH₂)_r, де гетероарильний фрагмент вибирають з групи, яка складається з піридилу, примідилу, бензоксазолілу, бензотіазолілу, бензизоксазолілу і бензизотіазолілу, а r дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4, і де названі арильний і гетероарильний фрагменти можуть бути необов'язково заміщеними одним чи більше з замісників, незалежно вибраних з групи, яка складається з хлору, фтору, бром, йоду, (C₁-C₆) алкілу, (C₁-C₆) алкокси, трифторметилу, -C(=O)-(C₁-C₆) алкілу, ціано і -SO_j(C₁-C₆) алкілу, де j дорівнює 0, 1 чи 2, або R⁶ і R⁷, взяті разом, утворюють панцюжок з 2-4 вуглеців,

R⁸ являє собою водень або (C₁-C₃) алкіл,

R⁹ являє собою водень або (C₁-C₆) алкіл, або R⁶ і R⁹, разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-7 членне гетероалкільне кільце, яке може містити від 0 до 4 гетероатомів, вибраних з азоту, сірки і кисню,

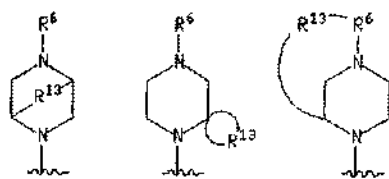
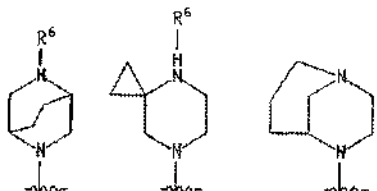
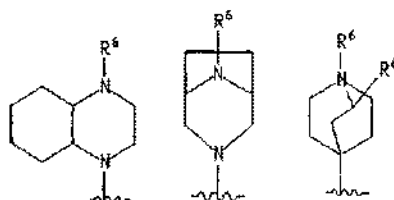
r дорівнює 1, 2 або 3,

кожен з R¹⁰, R¹¹ і R¹², незалежно, вибраний з радикалів, наведених далі у визначенні R², або R¹¹ і R¹², взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-7 членне гетероалкільне кільце, яке може містити від 0 до 4 гетероатомів, вибраних з азоту, сірки та кисню, і

пунктирні лінії позначають необов'язкові подвійні зв'язки, за умови, що, якщо пунктирна лінія в G² являє собою подвійний зв'язок, тоді R буде відсутній,

або їх фармацевтично прийнятні солі

Далі наведено більш конкретно варіанти груп G¹ і G²

G¹-aG¹-bG¹-cG¹-dG¹-eG¹-fG¹-gG¹-hG²-a

Даний винахід стосується також фармацевтично прийнятних солей приєднання кислот сполук формули I. Кислоти, які можна використовувати для одержання фармацевтично прийнятних солей приєднання кислот зазначених вище основних сполук цього винаходу, є кислотами, що утворюють нетоксичні солі приєднання кислот, тобто солі, які містять фармакологічно прийнятні аніони, такі, як гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, нітрат, сульфат, бісульфат, фосфат, кислий фосфат, ацетат, лактат, цитрат, кислий цитрат, тарtrat, бітарtrat, сукцинат, малеат, фумарат, глюконат, сахарат, бензоат, метансульфонат, етансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат і памоат [тобто 1,1'-метилєн-біс-(2-гідрокси-3-нафтоат)].

Даний винахід стосується також солей приєднання основ сполук формули I. Хімічні основи, що їх можна використовувати як реагенти для одержання фармацевтично прийнятних солей основних сполук формули I, які є кислотними за своєю природою, є основами, що утворюють нетоксичні солі основ з такими сполуками. Такі нетоксичні основні солі включають, не обмежуючись ними, ті, що одержані з такими фармакологічно прийнятними катіонами, як катіони лужних металів (наприклад, катіони калію і натрію), та катіони лужноземельних металів (наприклад, катіони кальцію і магнію), амоній, або водорозчинні солі приєднання аміну, такі, як N-метилглюкамін (меглумін), і нижчий алканоламоній та інші основні солі фармацевтично прийнятних органічних амінів.

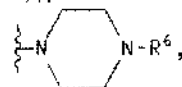
Сполуки даного винаходу включають усі стереоізомери (тобто цис- і транс-ізомери) і оптичні ізомери сполук формули I (тобто R та S енантіо-

мери), також як і рацемічні, діастереоізомерні та інші суміші таких ізомерів.

Сполуки даного винаходу можуть містити олефінові подвійні зв'язки. Якщо такі зв'язки наявні, сполуки цього винаходу можуть існувати як в цис-, так і в транс-конфігурації, і також у вигляді їх сумішей.

Якщо немає інших застережень, алкільні і алкенільні групи, зазначені тут, також як алкільні фрагменти інших названих тут груп (наприклад, алкокси) можуть бути лінійними або розгалуженими, вони також можуть бути циклічними (наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил чи циклогексил), або можуть бути лінійними чи розгалуженими і містити циклічні фрагменти. Якщо немає інших застережень, галогени включають фтор, хлор, бром і йод.

Більш прийнятні сполуки формули I включають ті, де R¹ являє собою

G¹

R⁶ являє собою метил, а R² являє собою водень.

Більш прийнятні сполуки формули I включають також ті, де Y, разом з атомом, до якого він приєднаний, утворює 5-7 членний гетероцикл, вибраний з 1,3-тіазолідин-2,4-діон-5-ілу, 1,3-імідазолідин-2,4-діон-5-ілу, тіоморфолін-3-он-2-ілу або морфолін-3-он-2-ілу.

Більш прийнятні сполуки формули I включають також ті, де R³ являє собою необов'язково заміщений феніл або -(CH₂) необов'язково заміщений феніл.

Приклади конкретних більш прийнятних сполук формули I включають

3-(4-хлорфеніл)-5-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]імідазолідин-2,4-діон,
3-(4-хлорфеніл)-5-[(2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден)імідазолідин-2,4-діон],
3-(4-хлорбензил)-5-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіазолідин-2,4-діон,
4-бензил-2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
4-(3,4-дихлорбензил)-2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
3-(4-хлорфеніл)-5-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіазолідин-2,4-діон,
3-(4-трифторметилфеніл)-5-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіазолідин-2,4-діон,
2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]-4-(4-трифторметилфеніл)тіоморфолін-3-он,
2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-фтор-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-бензиліден]тіоморфолін-3-он,
4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]морфолін-3-он,
4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
4-метил-2-[2-(4-метилпіперазин-1-

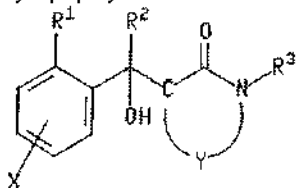
іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
4-(3,4-дихлорфеніл)-2-(2-піперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
4-бензил-2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]-1,1-діоксо-тіоморфолін-3-он,
4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[3-фтор-2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[5-фтор-2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)-5-фторметилбензиліден]тіоморфолін-3-он,
4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-(4-(2-метокси-етил)піперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-(4-етилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
4-(4-хлорфеніл)-2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
4-(3-хлорфеніл)-2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
2-[2-хлор-6-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]-4-(3,4-дихлорфеніл)тіоморфолін-3-он,
4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)-4-трифторметилбензиліден]тіоморфолін-3-он,
4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден] 1-оксо-тіоморфолін-3-он,
4-(3,4-дихлорфеніл)-2-(5-фтор-2-піперазин-1-іл-бензиліден)тіоморфолін-3-он,
4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[3,6-дифтор-2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-(3,5-диметилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
4-феніл-2-[2-(3,4,5-триметилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
2-[5-фтор-2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]-4-феніл-тіоморфолін-3-он,
4-бензо[1,3]діоксол-5-іл-2-[2-(3,5-диметилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
2-[2-(4-трет-бутилпіперазин-1-іл)бензиліден]-4-(3,4-дихлорфеніл)тіоморфолін-3-он,
3-(3,4-дихлорфеніл)-5-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіазолідин-4-он,
3-[4-(3,4-дихлорфеніл)-3-оксо-тіоморфолін-2-іліденметил]-6-диметиламіно-2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензонтрил,
5-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]-2-фенілтіазолідин-4-он,
4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-(3,4,5-триметилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[5-метил-2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
2-[4-хлор-2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]-4-(3,4-дихлорфеніл)тіоморфолін-3-он,
4-(3,4-дифторфеніл)-2-[2-(3,5-диметилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
4-(2,4-дифторфеніл)-2-[2-(3,5-диметилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
2-[4-бром-2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]-4-(3,4-дихлорфеніл)тіоморфолін-3-он,
4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-(1-метилпіролідин-2-ілметокси)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
4-(3,5-дихлорфеніл)-2-[2-(3,5-диметилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
4-(3,4-дифторфеніл)-2-[2-(3,4,5-триметилпіпе-

разин-1-іл)-бензиліден]тіоморфолін-3-он,
4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-(октагідропрідо[1,2-а]піразин-2-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
2-[2-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)бензиліден]-4-прідин-3-іл-тіоморфолін-3-он,
2-[2-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)бензиліден]-4-(3,4-дифторфеніл)тіоморфолін-3-он,
2-[2-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)бензиліден]-4-(3,5-дихлорфеніл)тіоморфолін-3-он,
4-(3,4-дифторфеніл)-2-[2-(2,5-диметилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
4-(3,5-дихлорфеніл)-2-[2-(2,5-диметилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-(3-метиламінопіролідин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
4-(3,4-дифторфеніл)-2-[2-(2,4,5-триметилпіперазин-1-іл)-бензиліден]тіоморфолін-3-он,
4-бензо[1,3]діоксол-5-іл-2-[2-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
2-[2-(3,5-диметилпіперазин-3-іл)бензиліден]-4-(4-фторфеніл)тіоморфолін-3-он,
4-бензо[1,3]діоксол-5-іл-2-[2-(2,5-диметилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
2-[2-(3,5-диметилпіперазин-1-іл)бензиліден]-4-фенілтіоморфолін-3-он,
4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-(3-диметиламінопіролідин-1-іл)-бензиліден]тіоморфолін-3-он,
4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-(3-диметиламінопіролідин-1-іл)-бензиліден]тіоморфолін-3-он,
4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-(4-метил-[1,4]діазепін-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-(2,4,6-триметилпіперазин-1-іл)-бензиліден]тіоморфолін-3-он,
2-[2-(4-циклопропілпіперазин-1-іл)бензиліден]-4-(3,4-дихлорфеніл)тіоморфолін-3-он,
та фармацевтично прийнятні солі таких сполук

Інші сполуки формули I включають такі
5-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіазолідин-2,4-діон,
2-[2,4-дибром-6-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]-4-(3,4-дихлорфеніл)тіоморфолін-3-он,
4-(4-хлорфеніл)-2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]-[1,4]оксазепан-3-он,
4-(4-хлорфеніл)-2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]-[1,4,5]-оксадіазепан-3-он,
4-(4-хлорфеніл)-2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]-[1,4]тіазепін-3-он,
4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-[(2-диметиламіно-етил)метиламіно]бензиліден]тіоморфолін-3-он,
4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-(1-метилпіперидин-4-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-(1,4-диметилпіперидин-4-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3,5-діон,
4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-(2-диметиламіноетокси)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-(4-ізопропілпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-(1-метилпіролідин-3-ілметил)бензиліден]тіоморфолін-3-он,

4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[метил(1-метилпіролідин-2-ілметил)аміно]бензиліден]тіоморфолін-3-он,
 4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-(1-метилпіролідін-2-ілметокси)-бензиліден]тіоморфолін-3-он,
 4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-(1-метилпіролідін-2-іл)-етил]бензиліден]тіоморфолін-3-он,
 1-(3,4-дихлорфеніл)-4-метил-3-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]піперазин-2-он,
 4-метил-3-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]-1-(4-трифторметилфеніл)піперазин-2-он,
 1-(4-хлорфеніл)-4-метил-3-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]піперазин-2-он,
 2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]-4-(4-трифторметилфеніл)морфолін-3-он,
 2-[4-фтор-2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]-4-(4-трифторметилфеніл)тіоморфолін-3-он,
 2-[5-фтор-2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]-4-(4-трифторметилфеніл)тіоморфолін-3-он,
 2-[1-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]етиліден]-4-(4-трифторметилфеніл)тіоморфолін-3-он,
 2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензил]-4-(4-трифторметилфеніл)тіоморфолін-3-он,
 4-(4-хлорфеніл)-8-метил-2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он,
 3-(4-хлорфеніл)-2,2-диметил-5-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіазолідін-4-он,
 4-(4-хлорфеніл)-2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]-[1,4]оксазепан-3-он,
 4-(4-хлорфеніл)-2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]-4Н-[1,4]тіазин-3-он,
 1-(4-хлорфеніл)-4,6,6-триметил-3-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]піперазин-2-он,
 1-(4-хлорфеніл)-4-метил-3-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]піперазин-2-он,
 4-(4-хлорфеніл)-2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]морфолін-3-он,
 3-(4-хлорфеніл)-5-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]оксазолідін-4-он,
 3-(4-хлорфеніл)-2,2-диметил-5-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]імідазолідін-4-он, і
 3-(4-хлорфеніл)-5-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]імідазолідін-4-он

Цей винахід стосується також проміжних сполук формули



V

де R^1 - R^3 , R^6 - R^{13} , G^7 - G^5 , X, B, E, Y, Z, g, j, k, m, n, p, q, r і t мають наведені вище значення

Приклади конкретних більш прийнятних сполук формули V

4-бензил-2-[гідрокси-2-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]метил]тіоморфолін-3-он,

4-(3,4-дихлорбензил)-2-[гідрокси-2-(4-метилпіперазин-1-іл) феніл]метил]тіоморфолін-3-он,

2-[гідрокси-2-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]метил]-4-(4-

трифторметилфеніл)тіоморфолін-3-он,

2-[гідрокси-2-(4-метилпіперазин-1-

іл)феніл]метил]тіоморфолін-3-он,

4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-фтор-6-(4-метилпіперазин-1-

іл)феніл]гідроксиметил]тіоморфолін-3-он,

4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[гідрокси-2-(4-метилпіперазин-1-іл)-феніл]метил]морфолін-3-он,

2-[2,4-дибром-6-(4-метилпіперазин-3-іл)феніл]гідроксиметил]-4-(3,4-

дихлорфеніл)тіоморфолін-3-он, і

4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[гідрокси-2-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]метил]тіоморфолін-3-он

Цей винахід стосується також фармацевтичних композицій для лікування або профілактики порушень чи станів, вибраних з гіпертензії, депресії, стану загального неспокою, фобій (наприклад, агорафобії, соціальної фобії, просто фобії), синдрому посттравматичного стресу, порушення само-свідомості, передчасної еякуляції, порушень прийому їжі (наприклад, анорексичного неврозу і булімічного неврозу), огрядності, залежності від хімічних препаратів (наприклад, алкогольної залежності, залежності від кокаїну, героїну, фенобарбіталу, нікотину і бензодіазепінів), тяжкого головного болю, мігрені, болю, хвороби Альцгеймера, обсессивно-компульсивних порушень, паніки, порушень пам'яті (наприклад, деменції, амнезії і пов'язаного з віком порушення пізнавальної здатності (ARCD)), хвороби Паркінсона (наприклад, деменції при хворобі Паркінсона, паркінсонізма, який спричинюється невролетично, та старечної дискенізії), ендокринних порушень (наприклад, гіперпролактинемії), спазму судин (особливо судин головного мозку), атаксії мозку, порушень у шлунково-кишковому тракті (включаючи зміни рухливості і секреції), негативних симптомів шизофренії, передменструального синдрому, синдрому фіброміалії, стреса, що не проходить, синдрому Таурета, трихотилomanії, клептоманії, чоловічої імпотенції, раку (наприклад, карциноми дрібних клітин легень), хронічної пароксизмальної гемікранії та головного болю (пов'язаного з судинними порушеннями) у свавців, більш прийнятно, у людини, які включають таку кількість сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, що є ефективною для лікування або запобігання такому порушенню або стану, і фармацевтично прийнятний носій

Даний винахід стосується також фармацевтичної композиції для лікування або профілактики порушень чи станів, які можна лікувати або відвернути, підвищуючи серотонергічну нейротрансмісію у свавців, більш прийнятно, людини, яка включає таку кількість сполуки формули I, або її фармацевтично прийнятної солі, що є ефективною для лікування або профілактики такого порушення чи стану, і фармацевтично прийнятний носій. Приклади таких порушень і станів це ті, що їх названо у попередньому розділі

Цей винахід стосується способу лікування або профілактики порушень чи станів, вибраних з гіпертензії, депресії (наприклад, депресії у хворих на рак, депресії у пацієнтів з хворобою Паркінсона, депресії після інфаркту міокарда, субсиндромної симптоматичної депресії, депресії безплідних жінок, дитячих депресій, основних депресій, епізодичних депресій, рекурентних депресій, дитячих

депресій, пов'язаних з токсикоманією, та посттравматичних депресій), загального неспокою, фобій (наприклад, агорафобії, соціальної фобії, просто фобії), синдрому посттравматичного стресу, порушення самосвідомості, передчасної еякуляції, порушень прийому їжі (наприклад, анорексичного неврозу і булімічного неврозу), огрядності, залежності від хімічних препаратів (наприклад, алкогольної залежності, залежності від кокаїну, героїну, фенобарбіталу, нікотину і бензодіазепінів), тяжкого головного болю, мігрені, болю, хвороби Альцгеймера, obsесивно-компульсивних порушень, паніки, порушень пам'яті (наприклад, деменції, амнезії і пов'язане з віком порушення пізнавальної здатності (ARCD)), хвороби Паркінсона (наприклад, деменції при хворобі Паркінсона, паркінсонізма, який спричинюється невролептично, та старечної дискенізії), ендокринних порушень (наприклад, гіперпролактинемії), спазму судин (особливо судин головного мозку), атаксії мозку, порушень у шлунково-кишковому тракті (включаючи зміни рухливості і секреції), негативних симптомів шизофренії, передменструального синдрому, синдрому фіброміалгії, стреса, що не проходить, синдрому Таурета, трихотилomanії, клептоманії, чоловічої імпотенції, раку (наприклад, карциноми дрібних клітин легень), хронічної пароксимальної гемікранії та головного болю (пов'язаного з судинними порушеннями) у ссавців, більш прийнятно, у людини, який включає введення ссавцю, який потребує такого лікування чи профілактики, такої кількості сполуки формули I або II фармацевтично прийнятної солі, що є ефективною для лікування або профілактики такого порушення або стану

Даний винахід стосується також способу лікування або профілактики порушення чи стану, які можна лікувати або відвернути, підвищуючи серотонерпічну нейротрансмісію у ссавців, більш прийнятно у людини, який включає введення ссавцю, який потребує такого лікування чи профілактики, такої кількості сполуки формули I або II фармацевтично прийнятної солі, що є ефективною для лікування або профілактики такого порушення чи стану

Цей винахід стосується також фармацевтичної композиції для лікування або профілактики порушення чи стану вибраних з гіпертензії, депресії (наприклад, депресії у хворих на рак, депресії пацієнтів з хворобою Паркінсона, депресії після інфаркту міокарда, субсиндромальної симптоматичної депресії, депресії безплідних жінок, дитячої депресії, загальної депресії, епізодичної депресії, дитячої депресії, пов'язаної з токсикоманією, рекурентної депресії та посттравматичної депресії), стану загального неспокою, фобій (наприклад, агорафобії, соціальної фобії, просто фобії), синдрому посттравматичного стресу, порушення самосвідомості, сексуальної дисфункції (наприклад, передчасної еякуляції), порушень прийому їжі (наприклад, анорексичного неврозу і булімічного неврозу), огрядності, залежності від хімічних препаратів (наприклад, алкогольної залежності, залежності від кокаїну, героїну, фенобарбіталу, нікотину і бензодіазепінів), тяжкого головного болю, мігрені, болю, хвороби Альцгеймера, obsесивно-компульсивних порушень, паніки, порушень пам'яті

(наприклад, деменції, амнезії і пов'язаного з віком порушення пізнавальної здатності (ARCD)), хвороби Паркінсона (наприклад, деменції при хворобі Паркінсона, паркінсонізма, який спричинюється невролептично, та старечної дискенізії), ендокринних порушень (наприклад, гіперпролактинемії), спазму судин (особливо судин головного мозку), атаксії мозку, порушень у шлунково-кишковому тракті (включаючи зміни рухливості і секреції), негативних симптомів шизофренії, передменструального синдрому, синдрому фіброміалгії, стреса, що не проходить, синдрому Таурета, трихотилomanії, клептоманії, чоловічої імпотенції, раку (наприклад, карциноми дрібних клітин легень), хронічної пароксимальної гемікранії та головного болю (пов'язаного з судинними порушеннями) у ссавців, більш прийнятно, у людини, яка включає таку кількість сполуки формули I або II фармацевтично прийнятної солі, що є ефективною як антагоніст чи агоніст серотонінового рецептора, та фармацевтично прийнятний носій

Цей винахід стосується також фармацевтичної композиції для лікування або профілактики порушення або стану, які можна лікувати або відвернути, підвищуючи серотонерпічну нейротрансмісію у ссавців, більш прийнятно у людини, яка містить таку кількість сполуки формули I або II фармацевтично прийнятної солі, що є ефективною як антагоніст чи агоніст серотонінового рецептора, та фармацевтично прийнятну сіль

Даний винахід стосується способу лікування або профілактики порушення чи стану, вибраних з гіпертензії, депресії (наприклад, депресії у хворих на рак, депресії пацієнтів з хворобою Паркінсона, депресії після інфаркту міокарда, субсиндромальної симптоматичної депресії, депресії безплідних жінок, дитячої депресії, загальної депресії, епізодичної депресії, дитячої депресії, пов'язаної з токсикоманією, рекурентної депресії та посттравматичної депресії), стану загального неспокою, фобій (наприклад, агорафобії, соціальної фобії, просто фобії), синдрому посттравматичного стресу, порушення самосвідомості, сексуальної дисфункції (наприклад, передчасної еякуляції), порушень прийому їжі (наприклад, анорексичного неврозу і булімічного неврозу), огрядності, залежності від хімічних препаратів (наприклад, алкогольної залежності, залежності від кокаїну, героїну, фенобарбіталу, нікотину і бензодіазепінів), тяжкого головного болю, мігрені, болю, хвороби Альцгеймера, obsесивно-компульсивних порушень, паніки, порушень пам'яті (наприклад, деменції, амнезії і пов'язаного з віком порушення пізнавальної здатності (ARCD)), хвороби Паркінсона (наприклад, деменції при хворобі Паркінсона, паркінсонізма, який спричинюється невролептично, та старечної дискенізії), ендокринних порушень (наприклад, гіперпролактинемії), спазму судин (особливо судин головного мозку), атаксії мозку, порушень у шлунково-кишковому тракті (включаючи зміни рухливості і секреції), негативних симптомів шизофренії, передменструального синдрому, синдрому фіброміалгії, стреса, що не проходить, синдрому Таурета, трихотилomanії, клептоманії, чоловічої імпотенції, раку (наприклад, карциноми дрібних клітин легень), хронічної пароксимальної гемікранії та

головного болю (пов'язаного з судинними порушеннями) у ссавців, більш прийнятно, у людини, який полягає у введенні ссавцю, який потребує такого лікування чи профілактики, такої кількості сполуки формули I або II фармацевтично прийнятної солі, що є ефективною як антагоніст чи агоніст серотонінового рецептора

Цей винахід стосується також способу лікування або профілактики порушення або стану, які можна лікувати або відвернути, підвищуючи серотонергічну нейротрансмісію у ссавців, більш прийнятно, у людини, який потребує такого лікування або профілактики, такої кількості сполуки формули I або II фармацевтично прийнятної солі, що є ефективною як антагоніст чи агоніст серотонінового рецептора

Даний винахід стосується фармацевтичної композиції для лікування або профілактики стану чи порушення, які можна лікувати або відвернути, підвищуючи серотонергічну нейротрансмісію у ссавців, більш прийнятно, у людини, що містить

- a) фармацевтично прийнятний носій,
- b) сполуку формули I або II фармацевтично прийнятну соль, і
- c) інгібітор вторинного захоплення 5-HT, більш прийнятно, сертралін, або його фармацевтично прийнятну соль,

де кількість активних сполук (тобто сполуки формули I та інгібітора вторинного захоплення 5-HT) є такою, що ця комбінація є ефективною для лікування або профілактики такого порушення чи стану

Цей винахід стосується також способу лікування або профілактики порушення чи стану, які можна лікувати або відвернути, підвищуючи серотонергічну нейротрансмісію у ссавця, більш прийнятно, у людини, який потребує такого лікування чи профілактики

- a) сполуки формули I, як визначено вище, або II фармацевтично прийнятної солі, і
- b) інгібітора вторинного захоплення 5-HT, більш прийнятно, сертралін, або його фармацевтично прийнятної солі,

де кількість активних сполук (тобто сполуки формули I і інгібітора вторинного захоплення 5-HT) є такою, що ця комбінація є ефективною для лікування або запобігання такому порушенню чи стану

Даний винахід стосується також способу лікування або профілактики порушення або стану, шляхом підвищення серотонергічної нейротрансмісії у ссавця, більш прийнятно, у людини, який включає введення названому ссавцю, який потребує такого лікування або профілактики

- a) 5-HT_{1A} антагоніста або його фармацевтично прийнятної солі
- b) 5-HT_{1A} антагоніста формули I або його фармацевтично прийнятної солі,

де кількість кожної активної сполуки (тобто 5-HT_{1A} антагоніста або 5-HT_{1D} антагоніста) така, що ця комбінація є ефективною для лікування чи запобігання такому порушенню або стану

Даний винахід стосується також фармацевтичної композиції для лікування або профілактики порушення чи стану, які можна лікувати або відвернути, підвищуючи серотонергічну нейротранс-

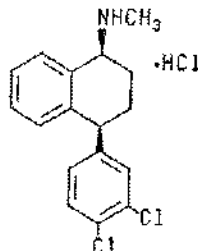
місію у ссавця, більш прийнятно, у людини, яка містить

a) 5-HT_{1A} антагоніст або його фармацевтично прийнятну соль, і

b) 5-HT_{1D} антагоніст формули I або його фармацевтично прийнятну соль,

де кількість кожної активної сполуки (тобто 5-HT_{1A} антагоніста і 5-HT_{1D} антагоніста) є такою, що ця комбінація є ефективною для лікування чи запобігання такому порушенню або стану

Термін "підвищена серотонергічна нейротрансмісія" в тому сенсі, як тут вживається, означає ненормальне прагнення або бажання наркотика або залежність від наркотика. Такі ліки як правило вводять ураженим індивідуумам у будь-який з різних способів введення, включаючи пероральний, парентеральний, через ніс або за допомогою інгаляції. Приклади хімічних залежностей, що їх можна лікувати у способи цього винаходу, являють собою залежності від алкоголю, нікотину, кокаїну, героїну, фенобарбіталу і бензодіазепіну (наприклад, валіума (торгова марка)). Термін "лікування хімічної залежності" в тому сенсі, як тут вживається, означає послаблення або позбавлення такої залежності. Сертралін, (1S-цис)-4-(3,4-дихлорфеніл)-1,2,3,4-тетрагідро-N-метил-1-нафталінамін, має хімічну формулу C₁₇H₁₇NCl₂ і таку структурну формулу



Його синтез описаний у патенті США 4536518, переданому Pfizer Inc. Сертралінгідрохлорид використовують як антидепресант і аноректичний агент, та його також можна використовувати при лікуванні депресії, хімічної залежності, неспокою, obsесивно-компульсивних порушень, фобій, паніки, посттравматичного стреса і передчасної еякуляції

Сполуки формули I можна одержати згідно з такою схемою реакції та обговоренням. Якщо немає інших зазначень, R¹-R³, R⁵-R¹³, G¹-G⁷, X, B, E, Y, Z, g, j, k, m, n, p, q, r і t, та структурна формула I у схемах реакції і подальшому обговоренні мають наведені вище значення

Схема 1

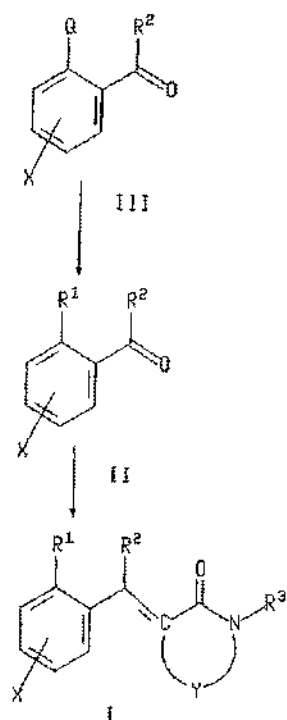


Схема 2

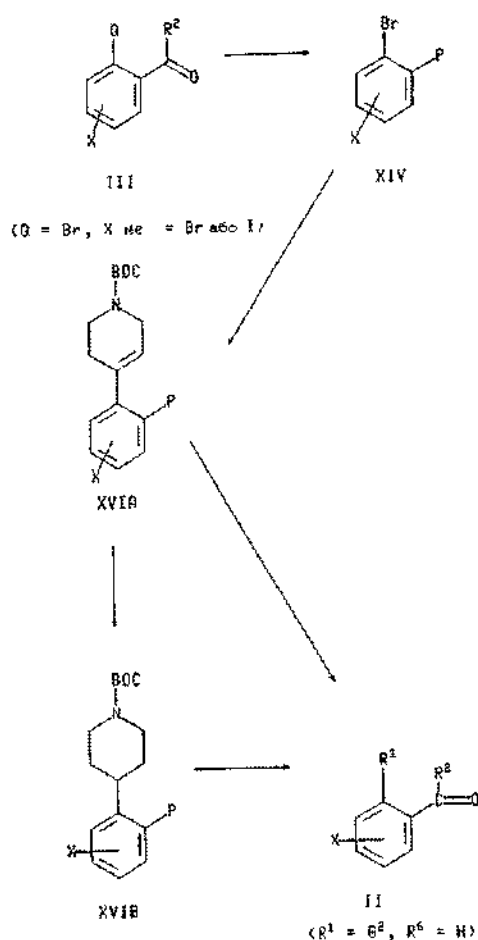


Схема 3

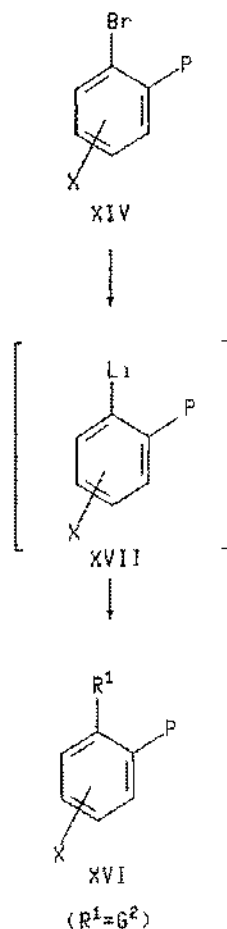
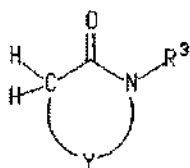


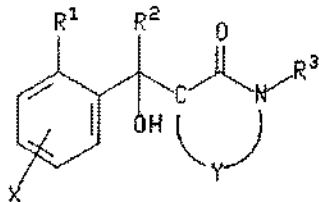
Схема 1 ілюструє спосіб одержання сполук формули I, де пунктирні лінії являють собою подвійний зв'язок вуглець-вуглець, а R^1 являє собою групу формули G^1, G^3, G^4, G^5, G^6 або G^7 . На схемі 1 сполуки формули III, де Q являє собою підходящу групу, яку відщепляють (наприклад, хлор, фтор, бром, мезитат, тозилат тощо), піддають взаємодії з сполукою формули R^1H , де H являє собою атом водню у групі E, або у атому азоту в G^1, G^3, G^5, G^6 або G^7 , а R^1 являє собою групу формули G^1, G^3, G^4, G^5, G^6 або G^7 , у присутності основи з утворенням відповідної сполуки формули II. Цю реакцію як правило проводять при температурі від близько 0°C до близько 140°C , більш прийнятно, при температурі кипіння із зворотним холодильником, в такому полярному розчиннику, як диметилсульфоксид (ДМСО), N,N-диметилформамід (ДМФ), N,N-диметилацетамід (ДМА) або N-метил-2-піролідинон (НМП), більш прийнятно, ДМФ. Підходящі основи включають безводний карбонат натрію (Na_2CO_3), карбонат калію (K_2CO_3), гідроксид натрію (NaOH) та гідроксид калію (KOH), а також такі аміни, як піролідин, триетиламін і піридин. Більш прийнятним є безводний карбонат калію.

Сполуки формули II можна перетворити на сполуки формули I, де R^2 не є воднем, здійснюючи альдольну конденсацію або здійснюючи реакцію Втіга. Наприклад, у випадку альдольної конденсації сполуку формули II можна піддати реакції з сполукою формули IV.



IV

у присутності основи з утворенням альдольної проміжної сполуки формули



V

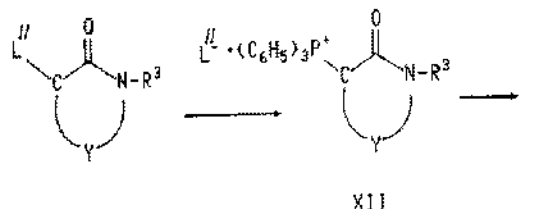
яку можна виділити, або на тій самій стадії реакції безпосередньо перетворити на сполуку формули I, випускаючи воду. Міру завершення перетворення сполук формули II на альдольний продукт формули I можна оцінити, використовуючи одну або більше з аналітичних методик, таких як тонкошарова хроматографія (тшх) або мас-спектрометрія. У деяких випадках можливо або бажано виділити проміжну сполуку формули V. У такому разі сполуку формули V можна перетворити на сполуку формули I завдяки випусканню води у способи, відомі фахівцям, наприклад, нагріваючи до температури кипіння із зворотним холодильником розчин сполуки формули V у такому розчиннику, як бензол, толуол або ксилол, у присутності каталітичної кількості бензол- або п-толуолсульфонових кислот, за умови випускання води, що утворюється. Такий спосіб випускання води може включати застосування молекулярних сит або уповільвача Дина-Старка для випускання води, що утворюється, у вигляді азеотропа з розчинником.

Альдольну реакцію як правило проводять у полярному розчиннику, такому як ДМСО, ДМФ, тетрагідрофуран (ТГФ), метанол або етанол, при температурі від близько -78°C до близько 80°C . Більш прийнятно проводити цю реакцію в ТГФ при температурі близько 25°C . Підходні основи для стадії утворення альдоли включають карбонат калію (K_2CO_3), карбонат натрію (Na_2CO_3), гідрид натрію (NaH), метоксид натрію, трет-бутоксид калію, літійдізпропіламід, піролідін та піперидин. Більш прийнятним є гідрид натрію. Альдольну конденсацію описано в "Modern Synthetic Reactions", Herbert O. House, 2d Edition, W.A. Benjamin, Menlo Park, California, 629-662 (1972) і Tetrahedron, 38 (20), 3059 (1982).

Сполуки формули I, в яких R^3 не є воднем, можна також отримати з сполук формули II у реакції з сполукою формули IV, де R^3 являє собою водень або $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^{13}$, де R^{13} являє собою ($\text{C}_1\text{-C}_6$) алкіл або трифторметил, з подальшим випусканням групи $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^{13}$, якщо вона наявна, і проведенням реакції з сполукою формули $\text{R}^3\text{-L}'$, де L' являє собою групу, що відщепляється, і визначений як Q, значення якого наведено вище. Ці реакції можна здійснити у розчиннику, такому як діалкиловий ефір, ТГФ, ДМФ, ДМА або ДМСО, більш прийнятно ДМФ, у присутності основи, такої як карбонат калію, карбонат натрію, гідрид натрію, гідрид калію, гідроксид натрію або гідроксид калію,

більш прийнятно гідрид натрію. Температури реакцій знаходяться в інтервалі від близько 0°C до близько 150°C , більш прийнятно від близько 25°C до температури кипіння із зворотним холодильником.

В іншому варіанті, сполуку формули IV можна перетворити на сполуку формули I за допомогою реакції утворення олефінів за Вітигом, як описано в Helvetica Chimica Acta, 46, 1580 (1963) і подано нижче.



XI I

IV $\text{L}'' = \text{H}$ XI $\text{L}' =$ (наприклад, Br)

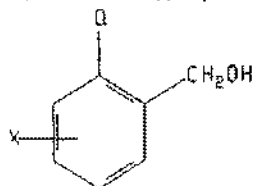
Так, сполуку формули IV можна перетворити на відповідний бромід формули XI, використовуючи стандартні умови бромовання з подальшою обробкою трифенілфосфіном у безводному ТГФ, з утворенням проміжної сполуки формули XII. Сполуку формули XII можна потім обробити основою (наприклад, водним Na_2CO_3) для створення відповідного фосфонієвого іліда, який потім можна піддати взаємодії з відповідною проміжною сполукою формули II, для одержання сполук загальної формули I. Таке перетворення описано в A. Maercker, Organic Reactions, 14, 270 (1965).

Сполуки формули I, де пунктирні лінії являють собою простий вуглець-вуглецевий зв'язок, можна отримати, підруючи відповідні сполуки, де пунктирні лінії являють собою подвійний вуглець-вуглецевий зв'язок, використовуючи стандартні методики, добре відомі фахівцям. Так наприклад, відновлення подвійного зв'язку можна здійснити газоподібним воднем (H_2), використовуючи такий каталізатор, як паладій-на-вугіллі (Pd/C), паладій-на-сульфаті барію (Pd/BaSO_4), платина-на-вугіллі (Pt/C) або три(трифенілфосфін)родійхлорид (каталізатор Уілкінсона), у відповідному розчиннику, такому, як метанол, етанол, ТГФ, діоксан або етилацетат, при тиску від близько 1 до близько 5 атм і при температурі від близько 10°C до близько 60°C , як описано в Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis, Paul Rylander, Academic Press Inc., San Diego, 31-63 (1979). Більш прийнятними є такі умови: Pd/C , метанол, 25°C і тиск газоподібного водню $3,515\text{ кг/см}^2$ (50 psi). Цей спосіб забезпечує також введення ізоотопів водню (тобто дейтерію, тритію) в результаті заміни $^1\text{H}_2$ на $^2\text{H}_2$ або $^3\text{H}_2$ в описаному вище способі.

Альтернативний спосіб, що використовує такі реагенти, як амонійформат і Pd/C у метанолі при температурі кипіння із зворотним холодильником в інертній атмосфері (наприклад, в атмосфері азоту або аргону), також дозволяє ефективно відновлювати вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок в сполуках формули I. Інші альтернативні способи включають селективне відновлення вуглець-вуглецевого зв'язку. Це можна здійснити, використовуючи самарій і йод або самаріййодид (SmI_2) в метанолі або етанолі при температурі близькій до

кіннатої, як описано R Yanada et al, Synlett, 443-4 (1995)

Вихідні матеріали сполук формул III і IV або комерційно доступні, або відомі фахівцям. Так наприклад, сполуки формули III, де R² являє собою водень, легко доступні з комерційних джерел, або їх можна отримати, використовуючи описані в хімічній літературі способи. Сполуки формули III можна також отримати з відповідних карбонових кислот або складних ефірів (тобто формули III, де R²=OH або O-алкіл), які комерційно доступні. Ці кислоти або складні ефіри можна відновити до відповідних спиртів формули XIII, що є подано далі, де Q має значення, наведені для формули III, використовуючи різні відновлювальні агенти і умови, залежно від характеру замісників Q і X.



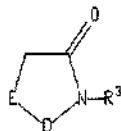
XIII

Такі відновлювальні агенти включають боргідрид натрію (NaBH₄), ціаноборгідрид натрію (NaCNBH₃), літійалюмінійгідрид (LiAlH₄) і боран у ТГФ (BH₃·TNF), у розчинниках, таких як метанол, етанол, ТГФ, діетиловий ефір та діоксан. Окислення спирту формули XIII до відповідного альдегіду формули II можна здійснити, використовуючи такий селективний окислювальний агент, як реагент Джонса (кислий хромат (H₂CrO₄)), пиридиний-хлорхромат (PCC) або діоксид марганцю (MnO₂). Посилання на такі перетворення легко доступні (наприклад, KB Wiberg, Oxidation in Organic Chemistry, Part A, Academic Press Inc, NY, 69-72 (1965)).

Сполуки формули IV також комерційно доступні, або їх можна отримати у добре відомі фахівцям способом. Приклади способів одержання різних сполук формули IV наведені у таблицях 1 - 3.

Таблиця 1

5-членні гетероцикли



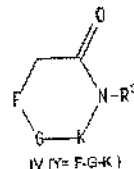
IV (Y=E-D)

Назва	Y	Z	Посилання
1,3-оксазолдин-4-он	CH ₂	O	DE 2,339,185 Synthesis, 5, 426-428 (1982); US 2,762,815, Arzneim Forsch, 27, 766-770 (1977)

1,3-оксазолдин-2,4-он	C=O	O	Parravicini et al, Farmaco Ed Sci, 31, 49-57 (1976); Kricheldorf, Makromol Chem, 176, 57-74 (1975)
4,5-дигідро-1,2-оксазолдин-3-он	O	CH ₂	J Korean Chem Soc, 36 (3), 453-459 (1992)
1,3-тіазолдин-4-он	CH ₂	S	EP 626 377, Hansen, Tet Lett, 35, (38), 6971-6974 (1994)
1,3-тіазолдин-2,4-дїон	C=O	S	Markley, J A C S, 52, 2137-2140 (1930); Dains, J A C S, 43, 615 (1921); Barby et al, J Chem. Soc Perkin Trans. 2, (1), 133-140 (1990); Hansen et al, Tetrahedron Lett, 35, (38), 6971-6974 (1994)
1,3-імідазолдин-4-он	CH ₂	NH	Fitzi, Angew Chem Int Ed Eng., 25, 345 (1986); J Het Chem, 18 (5), 963 (1981); Heterocycles, 20 (8), 1615 (1983)
1,3-імідазолдин-2,4-дїон	C=O	NH	Ware, Chem Rev, 46, 403-476 (1950); Preter et al, Justus Liebigs Ann Chem, 607, 174-184 (1957)
1,2-піразолдин-3-он	NH	CH ₂	Japanese Pat. 1,056,161, J O C, 40, 3518 (1975); Org Synth 48, 8 (1968)
1,2-тіазолдин-1,1,3-трион	SO ₂	CH ₂	Rasmussen, et al, Chem Reviews, 76, 389 (1976)
1,2-тіазолдин-3-трион	S	CH ₂	Mettrichhaus et al, Justus Liebigs Ann Chem, 679, 123-135 (1964); Lieb, Angew Chem, 76, 51 (1964)

Таблиця 2

6-членні гетероцикли



IV (Y=F-K)

Назва	Y	G	K	Посилання
Тетрагідро-1,2-оксазин-3-он	CH ₂	CH ₂	O	Khorutov et al, Bull Acad Sci USSR Div Chem Sci, 1006-1008 (1962); Nally et al, Tet Lett, 26, 4107 (1985)
Тетрагідро-1,3-оксазин-4-он	CH ₂	O	CH ₂	Kalyuskii et al, J Org Chem, 25, (10), 1989-1991 (1989); Linde et al, Arzneim Forsch, 28, 937-939 (1978)
Тетрагідро-1,3-оксазин-2,4-дїон	CH ₂	O	C=O	Back et al, Tet Lett, 2651-4 (1977)
Морфолін-3-он	O	CH ₂	CH ₂	US 3,092 630 Australian Patent 9 063,019, Tulyaganov et al, J O C.U.S.S.A., (Bag Transl 6, 1317-1314 (1970); J.A.C.S., 58, 2338 (1936)
Морфолін-3,5-дїон	O	CH ₂	C=O	Hadley, et al, Tet Lett, 24 (1), 91 (1983)
2,3-дигідро-1,4-оксазин-3-он	O	CH ₂	CH ₂	Vliet et al, Tetrahedron, 41 (10), 2007-2014 (1985)

¹ Атом кільця sp² гібридизовано

Продовження таблиці 2

Назва	F	G	K	Посилання
Тетрагідро-1,3-тіазин-4-он	CH ₂	S	CH ₂	Krus et al., Zh. Org. Khim., 24 (8), 1576, (1988), Bergmann et al., Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 78 327-330 (1959), Nagakura et al., Heterocycles, 3, 453 (1975)
Тетрагідро-1,3-тіазин-2,4-діон	CH ₂	S	C=O	Hendry et al. JACS, 80, 9-3 (1958), Kohda et al. Chem. Pharm. Bull. 30, 3563 (1982), U.S. 4,352,929
Тетрагідро-1,2-тіазин-3-он	CH ₂	CH ₂	S	Kharasch J O C, 28, 1901-1902 (1963)
Тіоморфолін-3-он	S	CH ₂	CH ₂	Davies, J. Chem. Soc., 298-306 (1920)
Тіоморфолін-3-5-діон	S	CH ₂	C=O	Schulze, Zeitschrift für Chem., 182 (1866); Wolfe et al., J O C, 35, 3600-7 (1970)
2,3-дигідро-1,4-тіазин-3-он	S	CH'	CH'	Nojo et al., Synthesis, 272 (1979), Masuda et al., Tet. Lett., 32 (6) 1195 (1991)
Гексагідро-1,2-діазин-3-он	CH ₂	CH ₂	NH	Myang et al., Heterocycles, 36 (2), 216 (1993), Taylor et al., J O C, 52 4107 (1987)
4,5-дигідро-2Н-п-ридазин-3-он	CH ₂	CH'	N'	Reichelt et al. Synthesis, 9, 786-787 (1984), Amorosa Ann. Chim. (Rome) 49, 322-329 (1959)
Гексагідро-1,3-діазин-4-он	CH ₂	NH	CH ₂	Yamamoto et al., Synthesis, 6, 686, 1985, Skaric et al., Croat. Chem. Acta, 38, 1-4 (1966)
Гексагідро-1,3-діазин-2,4-діон	CH ₂	NH	C=O	Yamamoto et al., Synthesis, 6, 686, 1985, Zee-Cheng et al., J. Org. Chem., 26, 1877 (1961), Beckwith et al., J. Chem. Soc., C, 2756 (1968)
Ціперазин-2-он	NH	CH ₂	CH ₂	J. P. 264,261 J. A. C. S., 51, 3074 (1929), Peas, J. Nat. Chem., 24, 1297 (1987) US 3,037,023
Ціперазин-2,6-діон	NH	CH ₂	C=O	J. A. C. S., 51, 3074 (1929), US 3,037,023
Тетрагідро-1,3,4-тіадіазин-5-он	S	CH ₂	NH	Japanese Pat. 4,083,972 (1991), Matsubara et al. Chem. Pharm. Bull. 32 (4) 1590 (1984)
5,6-дигідро-1,3,4-тіадіазин-5-он	S	CH'	N'	Matsubara et al., Chem. Pharm. Bull., 32 (4) 1590 (1984)
1,3,4-оксадіазин-5-он	O	CH ₂	NH	Bennoura, et al., J. Hetero. Chem. 16, 161 (1979)
5,6-дигідро-1,2,4-оксадіазин-5-он	O	N'	CH'	Japanese Pat. 3,148,267.
Тетрагідро-1,2,4-оксадіазин-5-он	O	NH	CH ₂	Japanese Pat. 3,148,267
1,2,4-тіазин-5-он	NH	NH	CH ₂	Anderson et al., Tet., 39, 3419 (1983), Schulz et al. Chem. Ber., 122, 1983 (1989)
1,2,4-оксадіазин-5-он	O	NH	CH ₂	Musiel, Heterocycles 26 163 (1987)
5,6-дигідро-1,2,4-оксадіазин-5-он	O	N	CH'	Masien, Heterocycles, 26, 163 (1987)
1,3,4-оксадіазин-3,5-діон	O	NH	C=O	Rajagopalan et al., J. C. S. Chem. Commun., 167 (1977)

Назва	F	G	K	Посилання
1,2,4-тіазин-6-он	NH	CH ₂	NH	Anderson et al. Tetrahedron, 39 (20), 3419 (1983), Schatz et al., Chem. Ber., 122, 1983 (1989)

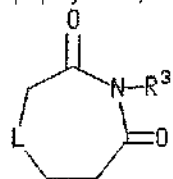
¹ Атом кільця sp² пбрідизовано

Продовження таблиці 3

Назва	L	M	P	Q	Посилання
Гексагідро-1,4-тіазепін-2,4-діон	CH ₂	CH ₂	S	C=O	Hanefield et al, Liebig's Ann. Chem., 4, 337-344 (1992)
Гексагідро-1,2-діазепін-3-он	CH ₂	CH ₂	CH ₂	N	Putjes et al, Tetrahedron Lett, 32, 45, 6629-6632 (1991), and Prirachi et al, Helv. Chem. Acta, 74, 8, 2074-2074 (1991)
Гексагідро-1,3-діазепін-2,4-діон	CH ₂	CH ₂	NH	C=O	Breckenridge, J. Chem. Res., Miniprint 6, 166 (1982); Gunawardane, Indian J. Chem. Sect. A 27, 5, 380-386 (1988)
Гексагідро-1,4-діазепін-2-он	NH	CH ₂	CH ₂	CH ₂	6 S 4 914,443, Poppeisdorf et al., J. Org. Chem., 26, 131-134 (1961); Ziegler et al., J. Med. Chem., 33, 1, 142-146 (1990)
Гексагідро-1,4-діазепін-5-он	CH ₂	NH	CH ₂	CH ₂	Crombie et al. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 959 (1983); Groves et al., J.A.C.S., 106 (3), 630 (1984)
Гексагідро-1,4-діазепін-5,7-діон	C=O	N	CH ₂	CH ₂	Kapoe et al. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 13, 491 (1974); Bousignoux et al., Heterocycles, 26 (6), 1619 (1987)
Гексагідро-1,5-тіадіазепін-2,6-діон	S	C=O	NH	CH ₂	Vass, Synthesis, 10, 81 (1986)
4,5,6,7-тетрагідро-1,3,5-тіадіазепін-6-он	S	CH	N	CH ₂	Vass et al., Synthesis, 10, 817 (1986)
2,3,5,6-тетрагідро-1,2,4-тріазепін-3,5-діон	CH	N	NH	C=O	Haensson et al., Rec. Trav. Chim. P.-Bas, 99, 301 (1980)

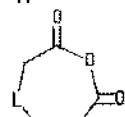
* Атом кільця sp² пбридізовано

Сполуки формули IV, де Y являє собою -L-M-P-Q, а L являє собою атом сірки чи кисню, M і P являють собою -CH₂-, а Q являє собою -(C=O)-, можна отримати у наведений далі спосіб. Сполуку формули IV, яку зображено нижче



IV (Y=L-M-P=Q, L являє собою сірку або кисень, M=P=CH₂-Q=-(C=O)-),

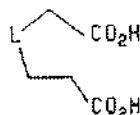
де L являє собою сірку або кисень, одержують, здійснюючи взаємодію ангідриду формули



XXXI

де L являє собою сірку або кисень, з аміном формули R³NH₂, згідно з способом, докладно описаним Meyers (JOC, 54 (17) 4243 (1989)), Fickenscher (Arch. Pharm., 307, 520 1976) або Cole et al. (J. Med. Chem., 13,565 (1970))

Ангідрид формули XXXI можна отримати, здійснюючи взаємодію двоосновної кислоти формули

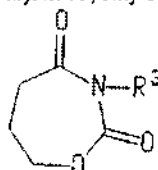


XXX

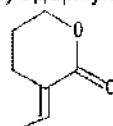
де L являє собою атом сірки або кисню, з оцтовим ангідридом згідно з способами, розкритими у Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, 499-501 (4th Ed., Longman House, London UK, 1970)

Сполуки формули XXX комерційно доступні, або їх можна одержати згідно з способом Woodward and Eastman, J. A. C. S., 68, 2229 (1946)

Сполуки формули IV, де Y являє собою -L-M-P-Q, а L і M являють собою вуглець, P являє собою кисень, а Q являє собою -(C=O)-, можна отримати у такий спосіб. Зазначену сполуку формули IV, яку зображено далі,



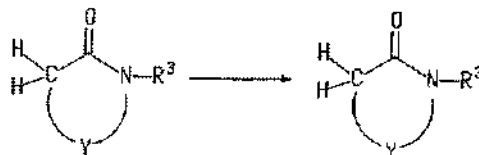
IV (Y=L-M-P-Q, L=M=CH₂, P=кисень, Q=-(C=O)-) одержують з сполуки формули



XXXIV

згідно з способом, розкритим Back et al., Tet. Lett. 2651-2654 (1977). Сполуки формули XXXIV можна отримати у спосіб Ksander, et al., JOC, 42, (7), 1180-1185 (1977)

Сполуки формули IV, де R³ являє собою водень (сполуки формули IVA), можна алкилувати до одержання відповідних сполук, де R³ не є воднем, використовуючи стандартні способи, відомі фахівцям, наприклад, (а) створюючи аніон цільової сполуки формули IVA, використовуючи систему сильна основа/полярний розчинник, таку як NaNH/ТГФ, NaN/ДМФ або n-бутиллітій/ТГФ (n-BuLi/THF) при температурі від близько -30°C до близько температури кипіння із зворотним холодильником розчинника, протягом від близько 5 хвилин до близько 24 годин, і (b) обробляючи аніон алкилувальним агентом формули R³L', де L' являє собою групу, що відщепляється, таку як хлор, бром, йод або мезилат. Цей процес наведено нижче



IVA

(R³=H)

IVB

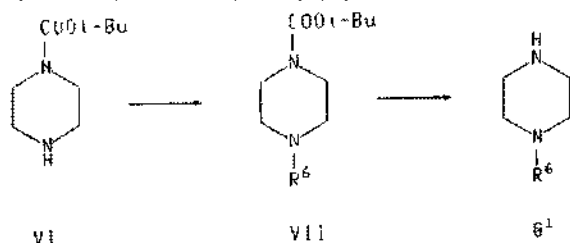
(R³ не =H)

Описане вище перетворення сполук формули IVA на сполуки формули IVB можна також здійснити, використовуючи умови каталізу з переносом фази, як розкрито у Takanata et al., Heterocycles, 1979, 12 (11), pp 1449-1451

Сполуки формули IVB, де R³ являє собою

арил або гетероарил, можна отримати з сполук формули IVA, здійснюючи її взаємодію з арильним або гетероарильним реагентом формули R^5L' , де L' являє собою групу, що відщеплюється, таку як хлор, бром або йод, у присутності каталізатора, такого як мідь (0) або мідь (1) (такого як мідь, мідь-бронза або бромід міді), та основи, такої як гідрид натрію, карбонат натрію, карбонат калію. Реакцію можна проводити без розчинника або у полярному розчиннику, такому як диметилформамід або диметилсульфоксид. Ця реакція носить назву конденсації Ульмана (Ullmann) і її описано Yamamoto & Kurata, Chem. and Industry, 737-738 (1981).

Сполуки формули R^1H , що використовуються при одержанні проміжних сполук формули II, легко доступні, або їх можна одержати, використовуючи стандартні способи органічного синтезу, у яких обізнані фахівці, і адаптуючи способи, відомі з хімічної літератури. Так наприклад, одержання сполук формули R^1H , де R^1 являє собою G^1 , можна здійснити, використовуючи таку послідовність реакцій, починаючи з комерційно доступного N-трет-бутоксикарбонілпіперазину (VI).

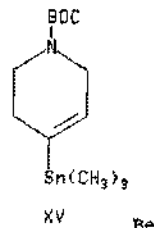


Алкипування сполуки формули VI сполукою формули R^5L' , де L' являє собою групу, що відщеплюється, і його визначено як Q, як подано вище, а R^5 являє собою (C_1-C_6) алкіл, арил(C_1-C_4) алкіл, де арильний фрагмент являє собою феніл чи нафтил, або гетероарил- $(CH_2)_q$, де q дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4, і де гетероарильний фрагмент вибирають з піридилу, піримідилу, бензоксазолілу, бензотіазолілу, бензизоксазолілу і бензизотіазолілу, у присутності акцептора кислоти (наприклад, бікарбонату натрію ($NaHCO_3$), бікарбонату калію ($KHCO_3$), карбонату натрію (Na_2CO_3) або карбонату калію (K_2CO_3)), у полярному розчиннику, такому як ацетон, при температурі від близько $10^\circ C$ до близько температури кипіння із зворотним холодильником розчинника, веде до одержання проміжної сполуки формули VII. Трет-бутоксикарбонільну групу можна усунути, використовуючи кислотні умови, наприклад, HCl в оцтовій кислоті або трифтороцтовій кислоті, аж доки реакція не завершиться.

Сполуки формули II, де R^1 являє собою тетрагідропіридин або піперидин (тобто сполуки формули G^2), а R^2 являє собою водень, можна одержати з 2-бромбензальдегду формули III, причому багато з цих сполук є комерційно доступними, як подано на схемі 2. На схемі 2 сполуку формули III спочатку перетворюють на захищений альдегід формули XIV, де P являє собою весь захищений альдегід або кетонний фрагмент, використовуючи добре відомі фахівцям способи. Так наприклад, 1,3-діоксоланову похідну альдегду можна отримати у спосіб, описаний J. E. Cole et al., J. Chem. Soc., 244 (1962), в результаті кип'ятіння із зворотним холодильником розчину альдегду формули III і

1,3-пропандіолу в безводному бензолі з каталітичною кількістю п-толуолсульфонової кислоти. Якщо R^2 формули III не є воднем, кетон можна захистити, використовуючи відповідну захисну групу. Підхожі захисні групи можна вибрати з численних таких груп, враховуючи присутність і характер замісника X. Приклади підхожих захисних груп можна знайти в T. W. Green and P. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 2nd Edition, New York, 1991. Найбільш прийнятними захисними групами є ті, що є стійкими в умовах каталітичного гідратування (наприклад, 1,3-діоксолан), що забезпечить можливість подальшого відновлення, якщо необхідно, вуглець-вуглецевого подвійного зв'язку тетрагідропіридинів формули XVIIA.

Сполуки формули XIV можна потім обробити вінілстананами формули



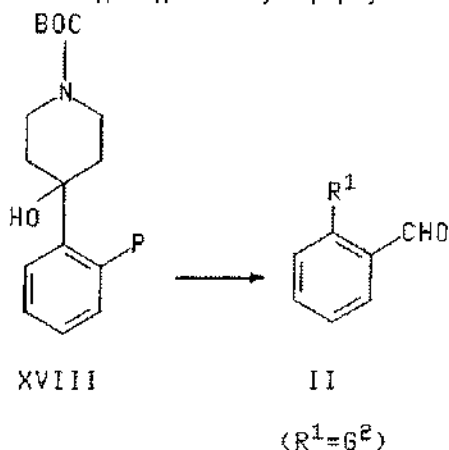
наприклад, 1-Boc-4-триметилстаніл-1,2,5,6-тетрагідропіридин (де Boc стосується трет-бутоксикарбонілу), у присутності каталізатора, з утворенням відповідної сполуки формули XVIIA. Більш прийнятним каталізатором є паладій (наприклад, $(C_6H_5)_3P)_4Pd$ або $Pd_2(dba)_3$, де dba означає дибензиліденацетон. Зазначену вище реакцію можна вести без розчинника або у розчинниках, включаючи ацетонітрил, диметилформамід, N-метил-2-піролідінон, більш прийнятно, диметилформамід. Як правило цю реакцію проводять при температурі від близько $20^\circ C$ до близько $160^\circ C$, більш прийнятно від близько $80^\circ C$ до близько $130^\circ C$. Цю реакцію можна проводити так, як описано в "Palladium-catalyzed Vinylation of Organic Halides" у Organic Reactions, 27, 345-390, (W. G. Dauben, Ed., John Wiley & Sons, Inc. New York, 1982).

Сполуки формули XVIIA можна перетворювати на сполуки формули II, де R^1 являє собою тетрагідропіридин, вилучаючи альдегід або кетон захисну групу. Групу P, що захищає альдегід або кетон, можна перетворити на кетон або альдегід формули $-C(=O)R^2$, використовуючи один або кілька способів, описаних у Гріна. Наприклад, перемішуючи розчин сполуки формули XVI у ТГФ і 5% хлороводневій кислоті при кімнатній температурі протягом 20 годин.

В іншому варіанті сполуки формули XVIIA можна перетворити на сполуки формули II, де R^1 являє собою піперидин (G^2), в результаті каталітичного гідратування тетрагідропіридину формули XVIIA, з попереднього розділу, використовуючи стандартні способи, відомі фахівцям, як правило застосовуючи як каталізатор паладій-на-вугіллі, з утворенням відповідних сполук формули XVIIB. Цю реакцію як правило проводять в інертному розчиннику, такому як етанол чи етилацетат, або з протонною кислотою, такою як оцтова кислота чи хлороводнева кислота (HCl), або без кислоти. Оцтова кислота є більш прийнятною. Захисні групи у G^2 (тобто Boc)

можна вилучити, використовуючи один чи більше з способів, описаних у Гріна (див. раніше), наприклад, перемішуючи сполуку формули XVI в етилацетаті з 3М хлороводневою кислотою при температурі близько кімнатної приблизно протягом 30хв. Захисну групу для альдегіду або кетону, R, можна перетворити на незахищений кетон або альдегід, як зазначалось раніше.

Сполуки формули XIV в схемі реакції 2 можна також обробити реагентами алкіллітію, наприклад, н-бутиллітієм, втор-бутиллітієм або трет-бутиллітієм, більш прийнятно н-бутиллітієм в інертному розчиннику, як зображено на схемі 3, з утворенням проміжного аніону літію формули XVII. Підходи для цієї реакції розчинники включають, наприклад, ефір або тетрагідрофуран, причому тетрагідрофуран є більш прийнятним. Температура реакції може змінюватись від близько -110°C до близько 0°C. Потім можна здійснити реакцію проміжних аніонів літію формули XVII з підходящим електрофілом, вибір якого залежить від присутності і характеру замісника. Підходи електрофіли для використання при одержанні сполук формули II, де R¹ являє собою групу формули G², включають, наприклад, похідні карбонілу або алкілувальні агенти (наприклад, 1-BOC-4-піперидон). В тих випадках, коли як електрофіл використовують альдегід чи кетон, гідрокси групу слід усунути з проміжної сполуки формули XVIII, як подано далі, для одержання відповідної сполуки формули II.



Цю стадію можна здійснити у один з кількох стандартних способів, відомих фахівцям. Так наприклад, тіокарбонільну похідну, таку як ксантат, можна одержати та усунути у вільнорадикальних процесах, причому обидва вони відомі фахівцям. В іншому варіанті гідроксильну групу можна усунути, відновлюючи джерелом піриду, таким як триетилсилан, в кислотних умовах, використовуючи, наприклад, трифтороцтову кислоту або трифтористий бор. Реакцію відновлення можна проводити без розчинника або у розчиннику, такому як метилхлорид. В ще одному варіанті можна спочатку перетворити гідроксильну групу на підходящу групу, що відщеплюється, таку як тозилат або хлорид, використовуючи стандартні способи, відомі фахівцям, а потім усунути групу, що відщеплюється, за допомогою нуклеофільного піриду, такого, як наприклад, літіюалюмініюгідрид. Останню реакцію як правило здійснюють в інертному розчиннику, такому як ефір чи тетрагідрофуран. Крім того, можна

використовувати відновлювальний агент для відновного випучення бензильного замісника. Підходи відновлювальні агенти включають, наприклад, нікель Ренея в етанолі та натрій або літій в рідкому аміаку. Іншим альтернативним способом випучення гідроксильної групи є спосіб, згідно з яким спочатку дегідратують спирт формули XVIII до олефіну формули XVIIA (див. схему 2) таким реагентом, як сіль Бурджеса (Burgess salt J. Org. Chem. 38, 26 (1973)), а потім здійснюють каталітичне гідрування подвійного зв'язку за стандартних умов, використовуючи такий каталізатор, як паладій-на-вугіллі. Спирт можна також дегідратувати до олефіну, обробляючи його такою кислотою, як п-толуолсульфонова кислота.

Сполуки формули II, де R¹ являє собою G², а R⁶ являє собою водень, можна перетворити на сполуки формули II, де R¹ являє собою G², а R⁶ не є воднем, здійснюючи її взаємодію з сполукою формули R⁶L¹, як зображено у схемі 1, для одержання сполук формули VII.

Якщо немає інших застережень, тиск в кожній з зазначених вище реакцій не є величиною критичною. Як правило реакції проводять при тиску від близько однієї до близько трьох атмосфер, більш прийнятно за атмосферного тиску (близько 1атм).

Сполуки формули I, що є основними за своєю природою, здатні утворювати широке коло різних солей з різними неорганічними та органічними кислотами. Хоча такі солі повинні бути фармацевтично прийнятними для введення тваринам, часто на практиці виявляється бажаним виділити сполуку формули I з реакційної суміші у вигляді фармацевтично неприйнятної солі, а потім просто перетворити останню знову на вільну основу, обробляючи її лужним агентом, з подальшим перетворенням вільної основи на фармацевтично прийнятну сіль приєднання кислоти. Солі приєднання кислот основних сполук даного винаходу легко одержати, обробляючи основну сполуку практично еквівалентною кількістю вибраної мінеральної або органічної кислоти у водному розчиннику, або в підходящому органічному розчиннику, такому як метанол чи етанол. Після ретельного випаровування розчинника одержують цільову сіль у вигляді твердої речовини.

Кислоти, які застосовують для одержання фармацевтично прийнятних солей приєднання кислот основних сполук цього винаходу, є такими кислотами, що утворюють нетоксичні солі приєднання кислот, тобто солі, які містять фармакологічно прийнятні аніони, такі як гідрохлорид, гідробромід, гідродіодид, нітрат, сульфат або бісульфат, фосфат чи кислий фосфат, ацетат, лактат, цитрат або кислий цитрат, тартрат або бітартрат, сукцинат, малеат, фумарат, глюконат, сахарат, бензоат, метансульфонат і памеат [тобто 1,1'-метилден-біс-(2-гідрокси-3-нафтоат)].

Ті сполуки формули I, які також є кислотними за своєю природою, наприклад ті, де R³ включає COOH або тетразольний фрагмент, здатні утворювати основні солі з різними фармакологічно прийнятними катіонами. Приклади таких солей включають солі лужних металів та лужно-земельних металів, і особливо солі натрію і калію. Всі ці солі одержують у звичайні способи. Хімічні-

ми основами, які використовуються для одержання фармацевтично прийнятних основних солей даного винаходу, є ті, що утворюють нетоксичні основні солі з названими тут кислотними сполуками формули I. Ці нетоксичні основні солі включають солі, одержані з використанням таких фармакологічно прийнятних катіонів, як натрій, калій, кальцій та магній, тощо. Ці солі можна легко отримати, обробляючи відповідні кислотні сполуки водним розчином, що містить цільові фармакологічно прийнятні катіони, а потім випарюючи одержаний розчин досуха, більш прийнятно за пониженого тиску. В іншому варіанті їх можна також одержати, змішуючи разом розчини кислотних сполук у нижчих алканолах і потрібні алкоксиди лужних металів, а потім випарюючи одержаний розчин досуха у той самий спосіб, що і раніше. У будь-якому випадку більш прийнятно використовувати стехіометричні кількості реагентів для того, щоб забезпечити повноту реакції і максимальні виходи продукту.

Сполуки формули I та їх фармацевтично прийнятні солі (тут і далі називаються разом "активні сполуки") є корисними психотерапевтичними агентами і ефективними агоністами і/або антагоністами рецепторів серотоніну 1A (5-HT_{1A}) і/або серотоніну 1D (5-HT_{1D}). Активні сполуки можна застосовувати для лікування гіпертензії, депресії, стану загального неспокою, фобій (наприклад, агорафобії, соціальної фобії, простої фобії), синдрому посттравматичного стресу, порушення самосвідомості, прискореної еякуляції, порушень прийому їжі (наприклад, анорексичного неврозу і булімічного неврозу), огрядності, залежності від хімічних препаратів (наприклад, алкогольної залежності, залежності від кокаїну, героїну, фенобарбіталу, нікотину і бензодіазепінів), тяжкого головного болю, мігрені, болю, хвороби Альцгеймера, obsesивно-компульсивних порушень, паніки, порушень пам'яті (наприклад, деменції, амнезії і пов'язаного з віком порушення пізнавальної здатності (ARCD)), хвороби Паркінсона (наприклад, деменції при хворобі Паркінсона, паркінсонізма, який спричинюється невролетично, та старечної дискенізії), ендокринних порушень (наприклад, гіперпролактинемії), спазму судин (особливо судин головного мозку), атаксії мозку, порушень у шлунково-кишковому тракті (включаючи зміни рухливості і секреції), негативних симптомів шизофренії, передменструального синдрому, синдрому фіброміалії, стреса, що не проходить, синдрому Таурета, трихотилomanії, клептоманії, чоловічої імпотенції, раку (наприклад, карциноми дрібних клітин легень), хронічної пароксизмальної гемікранії та головного болю (пов'язаного з судинними порушеннями). Міру спорідненості сполук даного винаходу з різними рецепторами серотоніну-1 можна визначити, використовуючи стандартний аналіз зв'язування радіоліганду, як описано в літературі 5-HT_{1A} спорідненість можна визначити, використовуючи спосіб Hoyer et al (Brain Res, 376:85 (1986)) 5-HT_{1D} спорідненість можна визначити, використовуючи спосіб Heuring and Peroutka (J Neurosci, 7:894 (1987)).

In vitro активність сполук даного винаходу за 5-HT_{1D} сайтос зв'язування можна визначити так

Тканину бичачого хвоста гомогенізують та суспендують в 20 об'ємах буферу, що містить 50mM TRIS гідрохлориду (трис-[гідроксиметил]амінометангідрохлориду) при pH 7,7. Потім гомогенат центрифугують при 45000G протягом 10хв. Надосадову рідину зливають, і одержаний осад знову суспендують приблизно в 20 об'ємах 50mM TRIS гідрохлоридного буферу при pH 7,7. Потім цю суспензію передінкубують протягом 15хв. при 37°C, після чого цю суспензію знову центрифугують при 45000G протягом 10хв., і надосадову рідину зливають. Одержаний осад (приблизно 1г) знову суспендують в 150мл буферу 15mM TRIS гідрохлорид, що містить 0,01% аскорбінової кислоти з кінцевим значенням pH 7,7, і що містить також 10mM паргліну та 4mM кальційхлориду (CaCl₂). Цю суспензію зберігають на кризі протягом, принаймні, 30хв. перед використанням.

Інгібітор, контроль або носій інкубують потім так. До 50мкл розчину 20% ДМСО/80% дистильованої води додають 200мкл міченого тритієм 5-гідрокситриптіаміну (2nM) в буфері 50mM TRIS гідрохлорид, що містить 0,01% аскорбінової кислоти при pH 7,7, 10mM паргліну і 4mM кальційхлориду, плюс 100nM 8-гідрокси-DPAT (дипропіламіностетраліну) і 100nM мезулергіну. До цієї суміші додають 750мкл тканини бичачого хвоста, і одержану суспензію центрифугують, забезпечуючи одержання гомогенної суспензії. Потім цю суспензію інкубують у водяній бані при струшуванні протягом 30хв. при 25°C. По закінченні інкубування суспензію фільтрують, використовуючи фільтри з фібергласа (наприклад, Whatman GF/B™ фільтри). Відстій тричі промивають 4мл буферу 50mM TRIS гідрохлорид при pH 7,7. Потім осад примішують в ампулу для реєстрування сцинтиляції з 5мл сцинтиляційної рідини (aquasol 2™), і залишають на ніч. Відсоток інкубування можна потім розрахувати для кожної дози сполуки. Величини ІК₅₀ розраховують на основі величин відсотку інкубування.

Активність сполук даного винаходу для 5-HT_{1A} зв'язувальної активності можна визначити так. Тканину кори головного мозку щура гомогенізують, поділяють на зразки по 1г і розбавляють 10 об'ємами 0,32M розчину сахарози. Потім суспензію центрифугують при 900G протягом 10 хв. Надосадову рідину відділяють і повторно центрифугують при 70000G протягом 15 хв. Надосадову рідину зливають, і осад знову суспендують в 10 об'ємах 15mM TRIS гідрохлорид при pH 7,5. Цю суспензію інкубують протягом 15хв. при 37°C. По закінченні передінкубування суспензію центрифугують при 70000G протягом 15 хв., і надосадову рідину зливають. Одержаний осад тканини знову суспендують у буфері 50mM TRIS гідрохлорид при pH 7,7, що містить 4mM кальційхлориду і 0,01% аскорбінової кислоти. Тканину зберігають при -70°C до того моменту, коли підготовку до експерименту буде закінчено. Тканина може відтанувати безпосередньо перед використанням, розбавити 10мкл паргліну та зберігати на кризі.

Потім тканину інкубують так. 50мкл контролю, інгібітора або носія (1% ДМСО кінцева концентрація) готують у різних дозах. До цього розчину до-

дають 200мкл міченого тритієм DPAT у концентрації 1,5нМ у буфері 50мМ TRIS гідрохлорид при рН 7,7, що містить 4мМ кальційхлориду, 0,01% аскорбінової кислоти і парпін. До цього розчину додають потім 750мкл тканини, і одержану суспензію центрифугують для забезпечення гомогенності. Потім суспензію інкубують в бані, що коливається, протягом 30 хвилин при 37°C. Потім розчин фільтрують, двічі промивають 4мл 10мМ TRIS гідрохлорид при рН 7,5, що містить 154мМ натрійхлориду. Відсоток інгібуння розраховують для кожної дози сполуки, контролю або носія. Величини IC_{50} розраховують на основі величин відсотків інгібуння.

Сполуки формули I цього винаходу, описані в наведених далі прикладах, аналізують на 5-HT_{1A} і 5-HT_{1D} спорідненість, використовуючи описані вище процедури. Всі такі сполуки даного винаходу, що були протестовані, демонструють значення IC_{50} менше від 0,60мкМ для 5-HT_{1D} спорідненості, і менше ніж 1,0мкМ для 5-HT_{1A} спорідненості.

Агоністичні і антагоністичні активності сполук цього винаходу по 5-HT_{1A} і 5-HT_{1D} рецепторам можна визначити, використовуючи одну концентрацію, що насичує, згідно з такою процедурою. Самцям морських свинок штаму Hartley відтинають голову, і 5-HT_{1A} рецептори вирізають з гіпокампу, тоді як 5-HT_{1D} рецептори одержують, нарізаючи шматочки по 350мМ за допомогою пристрою McIlwain для одержання зрізів, і вирізаючи з відповідних шматочків чорну речовину. Окремі тканини гомогенізують в 5мМ HEPES буфері, що містить 1мМ EGTA (рН 7,5), використовуючи ручний скляно-тефлоновий гомогенізатор, та центрифугують при 35000G протягом 10хв при 4°C. Осади повторно суспендують в 100мМ HEPES буфері, що містить 1мМ EGTA (рН 7,5) до кінцевої концентрації 20мг (гіпокампу) або 5мг (чорної речовини) протеїну в ампулі. Додають такі агенти так, щоб реакційна суміш в кожній ампулі містила 2,0мМ MgCl₂, 0,5мМ ATP, 1,0мМ cAMP, 0,5мМ IBMX, 10мМ фосфокреатину, 0,31мг/мл креатинфосфокінази, 100мкМ GTP і 0,5 - 1мкКюрі [³²P]-ATP (30Кюрі/ммоль NEG-003-new England nuclear). Інкубування починають, додаючи тканину в силіконізовані мікроцентрифужні ампули (по три) при 30°C протягом 15хв. У кожну ампулу приміщують 20мкл тканини, 10мкл ліків або буферу (при 10 х кінцевої концентрації), 10мкл 32нМ агоніста або буферу (при 10 х кінцевої концентрації), 20мкл форсколіну (3мкМ кінцева концентрація) і 40мкл попередньої реакційної суміші. Інкубування закінчують, додаючи 100мкл 2% SDS, 1,3мМ cAMP, 45мМ розчину ATP, що містить 40000 dpm [³H]-cAMP (30Кюрі/ммоль NET-275-New England Nuclear) для контролю за виділенням cAMP з колонок. Поділ [³²P]-ATP і [³²P]-cAMP здійснюють, використовуючи спосіб Salomon et al., Analytical Biochemistry, 1974, 58, 541-548. Радиоактивність кількісно визначають за допомогою рідинного сцинтиляційного лічильника. Максимальне інгібуння визначають як 10мкМ (R)-8-OH-DPAT для 5-HT_{1A} рецепторів і як 320нМ 5-HT для 5-HT_{1D} рецепторів. Відсотки інгібуння тестованими сполуками розраховують потім відносно до інгібувального ефекту (R)-8-OH-DPAT для 5-HT_{1A} рецепторів або

5-HT для 5-HT_{1D} рецепторів. Обернена величина від інгібуння, викликаного агоністом для активності аденілатциклази стимульованої форсколіном, розраховується відносно до ефекту за рахунок 32нМ агоніста.

Сполуки даного винаходу можна тестувати по *in vivo* активності щодо антагонізму 5-HT_{1D} агоністом індукованої гіпотермії у морських свинок у такий спосіб.

Як експериментальних тварин використовують самців морських свинок штаму Hartley, одержаних з Charles River, вага яких по прибутті була 250 - 270г, і 300 - 600г при тестуванні. Морських свинок тримають в стандартних лабораторних умовах при освітленні з 7 ранку до 7 вечора протягом, принаймні, 7 днів до експерименту. Вода і їжа були доступні по бажанню до часу тестування.

Сполуки цього винаходу можна вводити у вигляді розчинів в об'ємі 1мл/кг. Носій, що використовується, міняється заздалегідь від розчинності сполуки. Тестовані сполуки як правило вводять або за 60хв перорально, або за 0 хв підшкірно до введення 5-HT_{1D} агоніста, такого як [3-(1-метилпіролідін-2-ілметил)-1Н-індол-5-іл]-(3-нітропіридин-3-іл)амін, який можна одержати як розкрито в РСТ публікації WO 93/11106, опублікованій 10 червня 1993, який вводять у дозі 5,6мг/кг підшкірно. Перед першим вимірюванням температури кожну морську свинку приміщують у прозору пластикову взуттєву коробку з дерев'яними остружками і дном у вигляді металевої решітки, та дають можливість призвичаїтись до оточення протягом 30хв. Потім тварин після кожного вимірювання температури вертають в ту саму коробку. Перед кожним вимірюванням температури кожну тварину твердо утримують однією рукою протягом 30 секунд. Для вимірювання температури використовують цифровий термометр з зондом для дрібних тварин. Цей зонд являє собою напівгнучкий нейлон з епоксидним кінчиком. Температурний зонд вводять на 6см в ректум і витримують протягом 30сек, або до одержання стабільного значення. Потім температуру реєструють.

При проведенні експериментів з пероральним введенням базове значення температури визначають до введення ліків у момент - 90хв, тестовану сполуку вводять в момент - 60хв, і знімають додаткове значення в момент - 30хв. Потім в момент 0 хв вводять 5-HT_{1D} агоніст, і температуру вимірюють в моменти 30, 60, 120 і 240хв після цього.

В експериментах з підшкірним введенням базове значення температури до введення ліків вимірюють в момент - 30хв. Тестовану сполуку та 5-HT_{1D} агоністи вводять водночас, і температуру вимірюють в моменти 30, 60, 120 і 240хв після цього.

Результати обробляють за допомогою двофакторного аналізу варіантів з повторними вимірами в аналізі Newman-Keuls post hoc.

Активні сполуки даного винаходу можна оцінити як агенти проти мігрени, вивчаючи міру, до якої вони імгують суматриптан при скороченні смужки підшкірної вени ноги собаки [P. A. Humphrey et al., Br. J. Pharmacol., 94, 1128 (1988)]. Цей ефект можна блокувати метітепіном, відомим антагоніс-

том серотоніну. Відомо, що суматриптан можна використовувати при лікуванні мігрень, і він спричиняє селективне підвищення опору каротидних судин у анестезованої собаки. Фармакологічні основи ефективності суматриптану обговорювалися W Fenwick et al, *Br J Pharmacol*, 96, 83 (1989).

Активність серотонінового 5-HT₁ агоніста можна визначити в *in vitro* аналізі зв'язування рецептора, як розкрито для 5-HT_{1A} рецептора. Використовуючи як джерело рецепторів кору головного мозку щура і [³H]-8-OH-DPTA як радіоліганд (D Hoyer et al, *Eur J Pharm*, 118,13 (1985), і як описано для 5-HT_{1D} рецептора, використовуючи, як джерело рецепторів тканину бичачого хвоста і [³H]серотонін як радіоліганд [R E Heuring and S J Peroutka, *J Neuroscience*, 7,894 (1987)]. З тестованих активних сполук усі продемонстрували величину *IK*₅₀ в кожному аналізі порядку 1мкМ чи менше.

Сполуки формули I можна успішно використовувати разом з одним чи більше з інших терапевтичних агентів, наприклад, різних антидепресантів, таких як трициклічні антидепресанти (наприклад, амітриптилін, доітепін, доксерин, триміпрамін, бутрипілін, кломіпрамін, дезипрамін, імпрамін, іприндол, лофепрамін, нортриптилін або протриптилін), інгібітори моноаміноксидази (наприклад, ізокарбоксамід, фенелзін чи транілциклопрамін) або інгібітори вторинного захоплення 5-HT (наприклад, флувоксамін, сертралін, флуоксетин або пароксетин), та/або з антипаркінсонізованими агентами, такими як допамінергічні антипаркінсонізовани агенти (наприклад, леводопа, більш прийнятно у поєднанні з інгібітором периферійної декарбоксілази, наприклад, бензеразидом чи карбидопа, або з агоністами допаміну, наприклад, бромокриптином, лізуридом або перголідом). Слід враховувати, що даний винахід охоплює використання сполук загальної формули (I) або їх фізіологічно прийнятних солей або сольватів у поєднанні з двома чи більше з інших терапевтичних агентів.

Сполуки формули I і їх фармацевтично прийнятні солі в поєднанні з інгібітором вторинного захоплення 5-HT (наприклад, флувоксаміном, сертраміном, флуоксетином або пароксетином), більш прийнятно сертраміном, або їх фармацевтично прийнятні солі чи поліморфи (тут комбінація сполук формули I з інгібітором вторинного захоплення 5-HT має назву "активної комбінації"), є корисними психотерапевтичними агентами, і їх можна використовувати для лікування або профілактики порушень, лікування або профілактика яких полегшується внаслідок підвищення серотонергічної нейротрансмісії (наприклад, гіпертензія, депресія, стани загального нерухомості, фобії, синдром посттравматичного стресу, порушення самосвідомості, сексуальна дисфункція, порушення прийому їжі, огрядність, залежність від хімічних препаратів, тяжкі головні болі, мігрень, біль, хвороба Альцгеймера, obsесивно-компульсивні порушення, паніка, порушення пам'яті (наприклад, деменція, амнезія і пов'язане з віком порушення пізнавальної здатності), хвороба Паркінсона (наприклад, деменція при хворобі Паркінсона, паркінсонізм, який спричинюється невролептично, та старечна дискензія), ендокринні порушення (наприклад, гіперпролактинемія), спазм судин (особливо судин головного мозку), атаксія мозку, порушення у шлунково-кишковому тракті (включаючи зміни рухливості і секреції), хронічна пароксизмальна гемікрія та головний біль (пов'язаний з судинними порушеннями).

Інгібітори вторинного захоплення (5-HT), більш прийнятно сертралін, демонструють позитивну активність проти депресії, залежності від хімічних агентів, нерухомості, включаючи паніку, загального нерухомості, агорафобії, простих фобій, соціальної фобії і посттравматичних стресів, obsесивно-компульсивних порушень, порушень самосвідомості та передчасної еякуляції у ссавців, включаючи людину, пов'язану частково з їх здатністю блокувати синапсомальне захоплення серотоніну.

В патенті США 4536518 розкрито синтез, фармацевтичну композицію та використання сертраміну в випадку депресії, і його включено сюди для посилання.

Активність активної комбінації як антидепресанта і споріднені фармакологічні властивості можна визначити у способи (1) - (4) далі, що описані Кое, В et al, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 226 (3), 686-700 (1983).

Більш конкретно, активності можна визначити, вивчаючи (1) їх спроможність впливати на спроби мишей визволитися з "басейну" (тест Порсолта "поведінка відчаю" мишей), (2) їх здатність потенціювати поведінкові симптоми у мишей, викликані 5-гідрокситриптофаном *in vivo*, (3) їх антагоністичну спроможність відносно до серотоніну-виснажувальної активності п-хлорамфетамінгідрохлориду в мозку щурів *in vivo*, і (4) їх здатність блокувати захоплення серотоніну, норепінефрину та допаміну синапсомальними клітинами мозку щурів *in vivo*. Спроможність активної комбінації протидіяти викликаній резерпіном гіпотермії мишей *in vivo* можна визначити у способі, розкриті в патенті США №4029731.

Композиції цього винаходу можна приготувати у звичайний спосіб, використовуючи один чи більше з фармацевтично прийнятних носіїв. Так, активні сполуки даного винаходу можна приготувати для перорального, за щок, через ніс, парентерального (наприклад внутрішньовенного, внутрішньом'язового чи підшкірного) або ректального введення, або у формі, придатній для введення у вигляді інгаляції чи інсуфляції.

Для перорального введення фармацевтичної композиції можуть мати форму, наприклад, таблеток або капсул, приготованих у звичайні способи, з фармацевтично прийнятними ексципієнтами, такими як зв'язувальні агенти (наприклад, переджелатинований кукурудзяний крохмаль, полівінілпіролідон або гідроксипропілметилцелюлоза), наповнювачі (наприклад, лактоза, мікрокристалічна целюлоза або кальційфосфат), ковзальні (наприклад, стеарат магнію, тальк чи двоокис кремнію), розпушувачі (наприклад, картопляний крохмаль чи натрієвохромальгінат), або змочувальні агенти (наприклад, натрієвохромальгінат). На таблетки можна наносити покриття у способі, добре відомі фахівцям. Рідкі препарати для перорального введення можуть мати форму, наприклад, розчинів, сиропів або суспензій, і вони можуть мати форму

сухих речовин, які треба розводити у воді або інших підходящих носіях перед використанням. Такі рідкі препарати можна приготувати у звичайні способи з фармацевтично прийнятними добавками, такими як суспензуючі агенти (наприклад, сироп сорбіту, метилцелюлоза або гідровані харчові жири), емульгуювальні агенти (наприклад, лецитин чи смола акації), неводні носії (наприклад, мигдалеве масло, складні ефіри масел або етиловий спирт) і консерванти (наприклад, метил- чи пропіл-п-гідроксибензоати або сорбінова кислота).

Для введення за щокі композиторія може бути у формі таблеток чи пастилок, приготованих у звичайні способи.

Активні сполуки цього винаходу можна готувати для парентерального введення шляхом ін'єкцій, включаючи звичайний спосіб катетеризації або вливань. Композиторія для ін'єкцій можуть бути у формі одиничних доз, наприклад, в ампулах або в контейнерах з багатьма дозами, з доданням консервантів. Композиторія можуть бути у формі суспензій, розчинів або емульсій у водних носіях або маслах, і можуть включати такі агенти композиторія, як суспензуювальні, стабілізувальні і/або диспергувальні агенти. В іншому варіанті активний інгредієнт може бути у формі порошку для відтворення за допомогою підходячого носія, наприклад, стерильної води, що не містить пірогену, безпосередньо перед використанням.

Активні сполуки даного винаходу можна також приготувати у формі композиторія для ректального введення, таких як супозиторії або утримувані клізми, наприклад, які містять такі звичайні основи для супозиторіїв, як масло какао або інші гліцериди.

Для введення через ніс або за допомогою інгаляцій активні сполуки цього винаходу як правило поставляють у формі розчину чи суспензії з контейнера з розпилювачем, який стискається або підкачується пацієнтом, або у формі аерозольного спрею в контейнері під тиском, або небулайзера, з використанням підходячого пропеланта, наприклад, дихлордифторметану, трихлорфторметану, дихлортетрафторетану, двоокису вуглецю або іншого підходячого газу. У випадку аерозолів під тиском одиничну дозу можна визначити, забезпечивши вимірний клапан постачання. Контейнер під тиском або небулайзер може містити розчин чи суспензію активної сполуки. Капсули і картриджі (виконані, наприклад з желатину) для використання в інгаляторах або інсуфляторах можуть містити порошкоподібну суміш сполуки даного винаходу і підходячої основи порошку, такої як лактоза або крохмаль.

Передбачувана доза активних сполук цього винаходу для перорального, парентерального або за щокі введення середньому дорослому пацієнту для лікування станів, зазначених вище (наприклад, депресій) становить від 0,1 до 200мг активного інгредієнту в одиничній дозі, яку можна вводити, наприклад, 1 - 4 разів на день.

Аерозольні композиторія для лікування названих вище станів (наприклад, мігрень) для середнього дорослого пацієнта більш прийнятно створювати таким чином, щоб кожна відмірювана доза або "всприск" аерозолію містили від 20мг до 1000мг сполуки даного винаходу. Повна денна доза для

аерозолів знаходиться в інтервалі значень 100мг - 10мг. Введення можна здійснювати кілька разів на день, наприклад 2, 3, 4 або 8 разів, причому кожний раз можна використовувати 1, 2 або 3 дози.

Що стосується використання активної сполуки цього винаходу з інгібітором повторного захоплення 5-НТ, більш прийнятно, сертрапін, для лікування пацієнтів з будь-яким з названих вище станів, слід зазначити, що ці сполуки можна вводити або окремо, або у поєднанні з фармацевтично прийнятними носіями, у будь-який з вищезазначених способів, і саме введення можна здійснити як в одиничній дозі, так і кількома дозами. Більш конкретно, активну комбінацію можна вводити в різноманітних дозових формах, тобто її можна комбінувати з різними фармацевтично прийнятними інертними носіями у формі таблеток, капсул, пастилок, облаток, твердих льодяників, порошоків, спреїв, водних суспензій, розчинів для ін'єкцій, еліксирів, сиропів тощо. Такі носії включають тверді розріджувачі або наповнювачі, стерильні водні середовища і різні нетоксичні органічні розчинники тощо. Більше того, такі фармацевтичні композиторія для перорального введення можна у відповідний спосіб підсолодити і/або ввести віддушки за допомогою різних агентів, які зазвичай використовуються для цієї мети. Як правило, сполуки формули I наявні в таких дозових формах у концентраціях на рівнях в інтервалі від близько 0,5% до близько 90% від ваги повної композиторія, тобто у кількості, якої достатньо для забезпечення потрібної одиничної дози, і інгібітор вторинного захоплення 5-НТ, більш прийнятно, сертрапін, наявний в таких дозових формах у концентраціях на рівнях від близько 0,5% до близько 90% від ваги всієї композиторія, тобто у кількостях, яких достатньо для одержання потрібної одиничної дози.

Запропонована денна доза активної сполуки даного винаходу у комбінованих композиторіях (у композиторіях, що містять активну сполуку цього винаходу та інгібітор вторинного захоплення 5-НТ) у разі перорального, парентерального, ректального або за щокі введення середньому дорослому пацієнту для лікування зазначених вище станів становить від близько 0,01мг до близько 2000мг, більш прийнятно від близько 0,1мг до близько 200мг активного інгредієнта формули I в одиничній дозі, яку можна вводити, наприклад, від 1 до 4 разів на день.

Запропонована денна доза інгібітора вторинного захоплення 5-НТ, більш прийнятно, сертрапін, у комбінованій композиторії для перорального, парентерального або за щокі введення середньому дорослому пацієнту для лікування зазначених вище станів становить від близько 0,1мг до близько 2000мг, більш прийнятно, від близько 1мг до близько 200мг інгібітора вторинного захоплення 5-НТ в одиничній дозі, яку можна вводити від 1 до 4 разів на день.

Більш прийнятне дозове відношення сертрапін до активної сполуки цього винаходу у комбінованій композиторії для перорального, парентерального або за щокі введення середньому дорослому пацієнту для лікування зазначених вище станів становить від близько 0,00005 до близько 20000,

більш прийнятно від близько 0,25 до близько 2000

Аерозольні комбіновані композиції для лікування станів, названих вище, для середнього дорослого пацієнта, більш прийнятно, створюють таким чином, щоб кожна відмірювана доза або "всприск" аерозолі містили б від близько 0,01мг до близько 100мг активної сполуки даного винаходу, більш прийнятно, від близько 1мг до близько 10мг такої сполуки. Введення можна здійснювати кілька разів на день, наприклад, 2, 3, 4 або 8 разів, використовуючи кожен раз, наприклад, 1, 2 чи 3 дози.

Аерозольні композиції для лікування станів, названих вище, для середнього дорослого пацієнта, більш прийнятно, створюють таким чином, щоб кожна відмірювана доза або "всприск" аерозолі містили б від близько 0,01мг до близько 2000мг інгібітора вторинного захоплення 5-HT, більш прийнятно, сертраліну, більш прийнятно від близько 1мг до близько 200мг сертраліну. Введення можна здійснювати кілька разів на день, наприклад, 2, 3, 4 або 8 разів на день, використовуючи кожен раз, наприклад, 1, 2 чи 3 дози.

Як вказувалось раніше, інгібітор вторинного захоплення 5-HT, більш прийнятно, сертралін, у комбінації з сполуками формули I легко адаптувати для терапевтичного використання як антидепресанта. Як правило, ці антидепресанти, що містять інгібітор вторинного захоплення 5-HT, більш прийнятно сертралін, і сполуку формули I, вводять у дозах в інтервалі від близько 0,01мг до близько 100мг/кг ваги тіла на день інгібітора вторинного захоплення 5-HT, більш прийнятно сертраліну, більш прийнятно від близько 0,1мг до близько 10мг/кг ваги тіла на день сертраліну, і від близько 0,001мг до близько 100мг/кг ваги тіла на день сполуки формули I, більш прийнятно, від близько 0,01мг до близько 10мг/кг ваги тіла на день сполуки формули I, хоча можливі варіанти залежно від стану пацієнта, який підлягає лікуванню, і конкретного вибраного способу введення.

Наведені нижче приклади ілюструють одержання сполук цього винаходу. Температури плавлення вказані без поправок. Дані ЯМР виражені в одиницях частини на мільйон (δ), і віднесені до сигналу дейтерію зразку розчинника (якщо немає інших вказівок, то це дейтерохлороформ). Питоме обертання вимірювали при кімнатній температурі, використовуючи лінію натрію D (589нм). Комерційні реагенти використовували без додаткового очищення. ТГФ означає тетрагідрофуран, ДМФ означає N,N-диметилформамід. Термін хроматографія стосується хроматографії на колонці, яку здійснюють з використанням 32 - 63мкм силікагелю і проводять під тиском азоту (флеш-хроматографія). Терміни кімнатна температура і температура довкілля стосуються 20 - 25°C. Всі реакції у неводному середовищі проводять в атмосфері азоту для зручності та збільшення виходу. Фраза "концентрування за пониженого тиску" означає, що використовують роторний випарник.

ПРИКЛАД 1

3-(4-хлорбензил)-5-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]імідазолідин-2,4-діон

В атмосфері азоту, у висушений на полум'ї колбі, гідрід натрію (43мг, 1,07ммоль, 60% дисперсія

у маслі) промивають гексанами, а потім обробляють тетрагідрофураном (ТГФ) (8мл), потім 3-(4-хлорбензил)імідазолідин-2,4-діоном (235мг, 1,04ммоль) 2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензальдегідом (209мг, 1,02ммоль), та додатково 2мл ТГФ. Після кип'ятіння із зворотним холодильником протягом ночі розчинник вилучають, а залишок обробляють водним амонійхлоридом і водним бікарбонатом натрію до pH 8, а потім екстрагують метиленхлоридом. Органічні екстракти промивають водним розчином хлориду натрію, сушать і концентрують у вакуумі до одержання піни жовтого кольору. Цю піну кристалізують з гарячої суміші етилацетат-гексани, одержуючи тверду речовину, 240мг (57%).

Т плавлення 185 - 187°C. Мас-спектр 411 (M^{+1}). 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 9,45 (1H, c), 7,37 - 7,24 (4H, m), 7,16 - 7,09 (2H, m), 6,72 (1H, c), 4,72 (2H, c), 3,02 (4H, шир c), 2,34 (3H, 2). Елементний аналіз розраховано для $C_{22}H_{23}N_4O_2Cl$ 0, 5H₂O. С 62,93, H 5,76, N 13,34, знайдено С 63,33, H 5,58, N 13,58.

Сполуки наведених далі прикладів одержують аналогічно до способу прикладу 1, якщо немає інших вказівок.

ПРИКЛАД 2

3-(4-хлорфеніл)-5-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]імідазолідин-2,4-діон

Т плавлення 193 - 193,5°C. Мас-спектр 397 (M^{+1}). Елементний аналіз розраховано для $C_{21}H_{21}N_4O_2Cl$ 0, 5CH₃CN. С 63,31, H 5,43, N 15,10, знайдено С 62,93, H 5,50, N 15,10.

ПРИКЛАД 3

Гідрат {3-(4-хлорбензил)-5-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіазолідин-2,4-діон}гідрохлориду

Т плавлення 240 - 242°C. Мас-спектр 428 (M^{+1}). Елементний аналіз розраховано для $C_{22}H_{22}N_4O_2S \cdot HCl \cdot 0,25H_2O$. С 56,35, H 5,05, N 8,96, знайдено С 56,18, H 5,03, N 8,70.

ПРИКЛАД 4

4-бензил-2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он

Т плавлення 106 - 108°C. Мас-спектр 394 (M^{+1}). Елементний аналіз розраховано для $C_{23}H_{27}N_3OS$. С 70,20, H 6,91, N 10,68, знайдено С 70,19, H 6,99, N 10,72. 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,10 (1H, c), 7,64 (1H, дд), 7,53 - 7,26 (6H, m), 7,08 - 6,97 (2H, m), 4,80 (2H, c), 3,69 (2H, сим м), 3,01 (4H, т), 2,88 (2H, сим м), 2,63 (4H, шир м), 2,38 (3H, c).

ПРИКЛАД 5

Дигідрат {4-(3,4-дихлорбензил)-2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он}гідрохлориду

Т плавлення 90 - 115°C. Мас-спектр 462 (M^{+1}). Елементний аналіз розраховано для $C_{23}H_{25}N_3OSCl_2 \cdot 2H_2O$. С 51,64, H 5,65, N 7,86, знайдено С 51,83, H 5,76, N 7,64.

ПРИКЛАД 6

Напівгідрат 5-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіазолідин-2,4-діону

Жовта тверда речовина. Т плавлення 105°C (з розкладом). Мас-спектр 304 (M^{+1}). Елементний аналіз для $C_{15}H_{17}N_3O_2S \cdot 0,5H_2O$ розраховано С 57,67, H 5,81, N 13,45, знайдено С 57,81, H 6,48, N 13,20. 1H ЯМР ($CDCl_3$, 400МГц) δ 8,05 (1H, c), 7,68 (1H, д), 7,36 (1H, дт), 7,12 - 7,03 (2H, m), 3,12 - 3,02

(5H, м), 2,71 (4H, шир с), 2,41 (3H, с)

ПРИКЛАД 7

Напівгідрат {3-(4-хлорфеніл)-5-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіазолідин-2,4-діон}гідрохлориду

В атмосфері азоту у висушеній на полум'ї колби суміш 3-(4-хлорфеніл)тіазолідин-2,4-діону (158мг, 0,694ммоль), 2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензалдегіду (142мг, 0,694ммоль) та ацетату натрію (171мг, 2,08ммоль) в 1мл крижаної оцтової кислоти кип'яють із зворотним холодильником близько 6 годин, і охолоджують до кімнатної температури. Насичений водний розчин карбонату натрію Na_2CO_3 додають, аж доки рН не набуває значення близько 10, і одержану суміш екстрагують кілька разів метилеңхлоридом. Органічний шар промивають розсолон, насиченим розчином натрійхлориду, сушать і випарюють, одержуючи тверду речовину коричневого кольору, яку перекристалізують з етилацетату.

Т плавлення 187 - 189°C. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2\text{ClS}$ С 60,94, Н 4,87, N 10,15, знайдено С 60,57, Н 4,95, N 10,00.

Одержану вище сполуку (56мг) обробляють діетиловим ефіром, насиченим газоподібним хлористим воднем, і одержаний продукт перекристалізують з гарячого етанолу, одержуючи напівгідрат {3-(4-хлорфеніл)-5-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіазолідин-2,4-діон}гідрохлориду у вигляді твердої речовини, 54мг, т плавлення 254 - 258°C.

Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2\text{ClS} \cdot \text{HCl} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ С 54,90, Н 4,83, N 9,15, знайдено С 55,07, Н 5,01, N 8,78. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 10,84 (1H, шир с), 7,60 (2H, д), 7,52 - 7,45 (4H, м), 7,24 (2H, т), 3,53 - 3,05 (8H, м), 2,80 (3H, с).

Сполуки наведених далі прикладів одержують аналогічно до способу прикладу 7, якщо немає інших вказівок.

ПРИКЛАД 8

Дигідрат {3-(4-[трифторметил]феніл)-5-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіазолідин-2,4-діон}гідрохлориду

Т плавлення 159 - 177°C. Мас-спектр 448 (M^{+1}). Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2\text{SF}_3$ $\cdot \text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ С 50,82, Н 4,85, N 8,08, знайдено С 51,04, Н 4,66, N 8,01.

ПРИКЛАД 9

Тригідрат {2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]-4-(4-трифторметилфеніл)тіоморфолін-3-он}гідрохлориду

Т плавлення 128 - 134°C. Мас-спектр 448 (M^{+1}). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 400МГц) δ 10,66 (1H, шир с), 7,79 (1H, с), 7,76 (2H, д), 7,66 (1H, д), 7,61 (2H, д), 7,34 (1H, т), 7,15 - 7,10 (2H, м), 4,14 (2H, м), 3,43 (2H, шир с), 3,22 (2H, м), 3,21 - 3,00 (6H, м), 2,78 (3H, с).

ПРИКЛАД 10

2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он

Гідрид натрію (930мг, 23,3ммоль, 60% дисперсія у маслі) промивають гексанами в атмосфері азоту, і суспендують в 100мл безводного ТГФ. Додають тіоморфолін-3-он (1,0г, 8,55ммоль), потім

відразу ж 2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензалдегід (1,58г, 7,75ммоль). Після цього реакційну суміш кип'яють із зворотним холодильником протягом ночі, охолоджують до кімнатної температури і концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють в метилеңхлориді і промивають водним амоніхлоридом (NH_4Cl) і насиченим розсолон, а потім сушать над (MgSO_4). В результаті очищення за допомогою флеш-хроматографії одержують 2-(гідрокси-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)феніл]метил)тіоморфолін-3-он у вигляді твердої речовини білого кольору, т плавлення 137 - 139°C. Мас-спектр 322 (M^{+1}). Суміш 190мг (0,6ммоль) попередньо проміжної сполуки в 25мл толуолу обробляють 135мг (0,71ммоль) п-толуолсульфонові кислоти, і кип'яють із зворотним холодильником протягом ночі, використовуючи уповлювач Дина-Старка для збирання води, що утворюється внаслідок азеотропної перегонки. Після охолодження розчинник випарюють, а залишок розчиняють в метилеңхлориді, промивають насиченим водним розчином карбонату натрію (Na_2CO_3) і насиченим розсолон, сушать над сульфатом магнію та концентрують у вакуумі, одержуючи піну коричневого кольору. Випльну основу кристалізують з суміші етилацетат/гексани, одержуючи кристалічну тверду речовину.

Т плавлення 133 - 135°C. Мас-спектр 304 (M^{+1}). Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ С 63,34, Н 6,98, N 13,85, знайдено С 63,17, Н 7,12, N 13,67.

Сполуки наведених далі прикладів одержані аналогічно до способу прикладу 10, якщо немає інших вказівок.

ПРИКЛАД 11

4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-фтор-6-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он

Т плавлення 146 - 147°C. Мас-спектр 466 (M^{+1}), 468.

ПРИКЛАД 12

4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]морфолін-3-он

Т плавлення 169 - 171°C (з розкладом). Мас-спектр 432 (M^{+1}) 434, 436.

ПРИКЛАД 13

2-[2,4-дибром-6-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]-4-(3,4-дихлорфеніл)тіоморфолін-3-он

Т плавлення 166 - 168°C. Мас-спектр 607 (M^{+1}). Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{SBr}_2$ С 43,59, Н 3,49, N 6,93, знайдено С 43,56, Н 3,25, N 6,89.

ПРИКЛАД 14

4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он

Т плавлення 171 - 173°C. Мас-спектр 448 (M^{+1}). В результаті перетворення гідрохлоридної солі з використанням 1,0М HCl в ефірі, з подальшою перекристалізацією з ізопропанолу одержують кристали блідо-жовтого кольору.

Т плавлення 155 - 157°C. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ С 51,62, Н 5,32, N 8,21, знайдено С 51,81, Н 5,02, N 8,45.

ПРИКЛАД 15

Тригідрат {4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-(4-

метилпіперазин-1-іл)бензилтіоморфолін-3-он}гідрохлориду

Суспензію 4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-ону (201мг, 0,5ммоль) в 3мл безводного метанолу (3мл) обробляють самаріййодидом (SmI_2) (15мл 0,1М) у ТГФ (Aldrich Chemical Co, Milwaukee, WI), і перемішують впродовж ночі при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Додають ще 5мл розчину SmI_2 і, згодом ще за годину, розчинник випускають у вакуумі, а залишок обробляють за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи як елюент суміш етилацетат/метанол, і одержуючи продукт у вигляді вільної основи. Потім одержують гідрохлорид, використовуючи 1,0М HCl в ефірі. В результаті одержують тверду речовину світло-жовто-коричневого кольору.

Т плавлення 105 - 110°C (піна). Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{OSCl}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$: С 48,85, Н 5,96, N 7,77, знайдено С 48,95, Н 5,58, N 7,51. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц, вільна основа) δ 7,45 - 7,41 (2H, м), 7,17 - 7,13 (2H, м), 7,06 (1H, т), 4,16 (1H, м), 4,00 - 3,86 (2H, м), 3,53 (1H, дд), 3,10 - 2,95 (7H, м), 2,61 (4H, шир с), 2,37 (3H, с).

ПРИКЛАД 16

Напівгідрат {4-метил-2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он}гідрохлориду

В атмосфері азоту пдрид натрію (49мг, 1,24ммоль, 60% дисперсія у маслі) промивають гексанами і покривають шаром 6мл безводного ТГФ. Після охолодження до 0°C додають 2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-он (250мг, 0,825ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом 30 хвилин. До перемішаного розчину додають йодометан (62мкл, 0,99ммоль), та через 15 хвилин ще 10мкл йодометану. За 30 хвилин розчинник випускають у вакуумі, а залишок розчиняють в метиленхлориді, промивають водним амонійхлоридом і водним розсолом. Після висушування розчинник випускають у вакуумі, а залишок очищають за допомогою флеш-хроматографії. Вільну основу перетворюють на гідрохлоридну сіль у спосіб прикладу 15, одержуючи названу в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини біло-жовтого кольору.

Т плавлення 236 - 238°C. Мас-спектр 318 (M^{+1}). ^1H ЯМР ($\text{DMCO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$, 400МГц) δ 7,70 (1H, с), 7,48 (1H, д), 7,30 (1H, т), 7,11 - 7,04 (2H, м), 3,69 (2H, шир с), 3,55 - 3,30 (2H, шир с), 3,29 - 3,02 (4H, м), 2,97 (3H, с), 2,90 (4H, шир с), 2,79 (3H, с).

Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{OS} \cdot \text{HCl} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: С 56,26, Н 6,94, N 11,58, знайдено С 56,22, Н 7,11, N 11,37.

ПРИКЛАД 17

4-(3,4-дихлорфеніл)-2-(2-піперазин-1-іл)бензиліден}тіоморфолін-3-он

В атмосфері азоту суміш 4-(3,4-дихлорфеніл)-2-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензиліден]тіоморфолін-3-ону (338мг, 0,756ммоль) в 9мл безводного 1,2-дихлоретану обробляють α -хлоретилхлорформіатом (98мкл, 0,907ммоль) при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом ночі. Потім розчинник випускають у вакуумі, додають 10мл метанолу і кип'ятять із зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Після випускання розчинника залишок ек-

трагують метиленхлоридом і промивають насиченим водним розчином карбонату натрію (Na_2CO_3) і насиченим розсолом, сушать над сульфатом магнію і концентрують до піни. Після обробки за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи суміш триетиламіні/метанол/етилацетат (1 : 2 : 97), одержують зазначену в заголовку сполуку у вигляді вільної основи.

Т плавлення 198 - 200°C. Мас-спектр 434 (M^{+1}), 436. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{OSCl}_2$: С 58,07, Н 4,87, N 9,67, знайдено С 57,93, Н 4,71, N 9,43.

В результаті перетворення на гідрохлорид з використанням 1М HCl в CH_3OH і подальшої перекристалізації з ізопропанолу, одержують тверду кристалічну речовину з т плавлення 154 - 155°C.

ПРИКЛАД ОДЕРЖАННЯ 1

2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензальдегід

Цю сполуку одержують у спосіб W. Nijhuis et al. Synthesis, 641-645 (1987) або Watthey et al. Journal of Medicinal Chemistry, 26, 1116-1122 (1983).

У той самий спосіб, як одержують 2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензальдегід, одержують також такі аналоги:

4,6-дибром-2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензальдегід

Вихід 72%. Т плавлення 92 - 93°C. Мас-спектр 362. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 250МГц) δ 10,12 (1H, с), 7,44 (1H, д), 7,16 (1H, д), 3,10 (4H, шир с), 2,61 (4H, с), 2,36 (3H, с).

6-фтор-2-(4-метилпіперазин-1-іл)бензальдегід

Вихід 69%. Масло світло-коричневого кольору. Мас-спектр 223 (M^{+1}). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 250МГц) δ 10,27 (1H, с), 7,45 (1H, м), 7,86 (1H, д), 6,75 (1H, дд), 3,14 (4H, т), 2,62 (4H, т), 2,37 (3H, с).

ПРИКЛАД ОДЕРЖАННЯ 2

2,4-дибром-6-фтор-бензальдегід

У висушений на полум'ї 250мл круглодонний колбі, що має крапельну лійку і магнітну мішалку, суміш діізопропіламіну (4,82мл, 34,66ммоль) в 100мл безводного ТГФ охолоджують до -78°C і обробляють 2,5н н-бутиллітєм (13,86мл, 34,66ммоль) в ТГФ, додаючи краплями. Після перемішування протягом 10 хвилин, краплями додають суміш 3,5-дибром-1-фторбензолу (8,0г, 31,51ммоль) в 16мл ТГФ, і перемішування продовжують протягом ще 30 хвилин. В цей момент краплями додають N,N-диметилформамід (2,68мл, 34,66ммоль), і перемішування продовжують ще 10 хвилин при -78°C. Реакцію гасять насиченим водним розчином амонійхлориду, і розчинник випускають у роторному випарнику. Залишок розчиняють в ефірі, промивають насиченим розсолом і сушать над сульфатом кальцію, фільтрують і концентрують до одержання масла, 7,36г. В результаті очищення за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші етилацетат/гексани (1 : 99), одержують названий у заголовку продукт у вигляді твердої речовини білого кольору.

Т плавлення 57 - 58°C. Мас-спектр 281 (M^{+1}), 283. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ 10,29 (1H, с), 7,66 (1H, т), 7,33 (1H, дд).

Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_7\text{H}_3\text{Br}_2\text{FO}$: С 29,82, Н 1,07, знайдено С 30,25, Н 1,03.

ПРИКЛАД ОДЕРЖАННЯ 3

3-(4-хлорбензил)імідазолідин-2,4-діон

В атмосфері азоту у висушеній на полум'ї колбі з магнітною мішалкою, капієву сіль імідазолідин-2,4-діону (1,382г, 10ммоль) і 4-хлорбензилбромід (2,055г, 10ммоль) об'єднують з 15мл безводного N,N-диметилформаміду, та нагрівають до 170 - 175°C протягом 5 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і виливають в 50мл води, одержуючи воскоподібний білий осад. Внаслідок перекристалізації з суміші етилацетат/гексани одержують названий в заголовку продукт у вигляді білої кристалічної речовини, 0,775г (34,5%)

Т плавлення 162 - 163,5°C (з розкладом) ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 8,17 (1H, c), 7,34 (4H, кв), 4,51 (2H, c), 3,98 (2H, c), 3,35 (HOD, c)

У той самий спосіб капієву сіль тiazолідин-2,4-діону (1,0г, 6,45ммоль) перетворюють на 3-(4-хлорбензил)тазолідин-2,4-діон, 0,97г (62%)

^1H ЯМР (CDCl_3 , 250МГц) δ 7,32 (4H, сим м), 4,73 (2H, 2), 3,95 (2H, c)

ПРИКЛАД ОДЕРЖАННЯ 4

4-(3,4-дихлорфеніл)тіоморфолін-3-он

В атмосфері азоту у висушеній на полум'ї колбі, гідрид натрію (72мг, 1,79ммоль, 60% дисперсія у маслі) промивають гексанами, а потім обробляють 6мл безводного ДМФ і охолоджують до 0°C. При перемішуванні додають тіоморфолін-3-он (200мг, 1,71ммоль) відразу всю порцію. По закінченні виділення газу (приблизно 30хв) додають 4-йод-1,2-дихлорбензол (700мг, 2,56ммоль), і через 5 хвилин додають бромід міді (I) (490мг, 3,42ммоль). Після нагрівання при 75°C протягом ночі одержану суміш поділяють між етилацетатом і 1н літійхлоридом, фільтрують крізь діатомову землю і об'єднують з додатковими етилацетатними промивками фільтрувальної лепішки діатомової землі. Органічний шар промивають додатковим 1н літійхлоридом, розсолон (насиченим розчином натрійхлориду) і сушать над сульфатом кальцію (CaSO_4). Після концентрування у вакуумі одержують 363мг світло-коричневого масла, яке обробляють за допомогою флеш-хроматографії (30 - 50% етилацетат у гексанах), одержуючи тверду речовину білого кольору, 108мг

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ 7,44 (1H, д), 7,37 (1H, c), 7,12 (1H, дд), 3,93 (2H, т), 3,43 (2H, c), 3,01 (2H, т)

ПРИКЛАД ОДЕРЖАННЯ 5

4-(4-трифторметилфеніл)тіоморфолін-3-он

Суміш тіоморфолін-3-ону (500мг, 4,27ммоль), 4-трифторметил-1-йодобензолу (1,25мл, 8,5ммоль) і металевої міді (814мг, 12,8ммоль) нагрівають у запаяній скляній ампулі при 185 - 200°C протягом 18 годин. Залишок потім очищають за допомогою флеш-хроматографії, одержуючи 260мг названого у заголовку продукту у вигляді твердої речовини білого кольору

Т плавлення 85 - 87°C. Мас-спектр 262 (M^{+1}) ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ 7,62 (2H, д), 7,37 (2H, д), 3,97 (2H, т), 3,43 (2H, c), 3,01 (2H, т)

У той самий спосіб одержують 4-(3,4-дихлорфеніл)тіоморфолін-3-он, використовуючи мідь-бронзу (Aldrich Chemical Co, Milwaukee, WI) та нагріваючи у круглодонній колбі в атмосфері азоту при 170°C. Вихід 37 - 46%. Т плавлення 79 - 80°C

ПРИКЛАД ОДЕРЖАННЯ 6

4-бензилтіоморфолін-3-он

В атмосфері азоту у висушеній на полум'ї колбі гідрид натрію (4,65г, 0,105ммоль, 54% дисперсія у маслі) додають до 150мл безводного диметилформаміду, і одержану суспензію охолоджують до 0°C. Порціями, за 30 хвилин, при перемішуванні додають тіоморфолін-3-он (11,7г, 0,1ммоль). По закінченні виділення газу (приблизно 30 хвилин) додають бензилхлорид (12,1г, 0,105ммоль) у ДМФ (50мл), та перемішують при кімнатній температурі впродовж ночі. Потім реакційну суміш нагрівають до 80°C протягом 15 хвилин, і охолоджують. Додають воду (250мл), і одержану суміш екстрагують хлороформом, який сушать над сульфатом магнію та концентрують у вакуумі до масла. Це масло ретельно розтирають з етиловим ефіром (Et_2O) і охолоджують сухим льодом, одержуючи продукт, 12,75г у вигляді твердої речовини. Т плавлення 60 - 62°C

Внаслідок перекристалізації 5г з 100мл Et_2O одержують 3,5г продукту, т плавлення 62 - 63°C, разом з другою порцією 0,75г з т плавлення 62 - 63°C

У той самий спосіб одержують 4-(3,4-дихлорбензил)тіоморфолін-3-он з виходом 89% з 3,4-дихлорбензилброміду та тіоморфолін-3-ону у вигляді твердої речовини білого кольору

Т плавлення 86 - 87°C ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ 7,38 (1H, д), 7,33 (1H, д), 7,10 (1H, дд), 4,56 (2H, c), 3,55 - 3,51 (2H, м), 3,37 (2H, c), 2,81 - 2,76 (2H, м)