



УКРАЇНА

(19) UA (11) 71590 (13) C2

(51) 7 C07D263/58,413/04,A61K31/42

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

(54) ПОХІДНІ ПІПЕРАЗИНУ ТА ПІПЕРИДИНУ

1

2

(21) 2001064076

(22) 10.11.1999

(24) 15.12.2004

(86) РСТ/ЕР99/08702, 10.11.1999

(31) 98203871.3

(32) 13.11.1998

(33) EP

(46) 15.12.2004, Бюл. № 12, 2004 р.

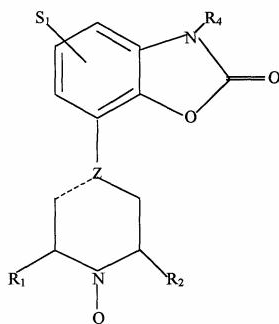
(72) Тоороп Герріт П., NL, Фенстра Рулоф В., NL,
Ван Дер Хейден, NL, Мос Йоганнес, NL, Лонг Сті-
вен К., NL, Віссер Гербен М., NL, Крузе Корнеліс
Г., NL, Ван Шарренбург Густав, NL, Тоороп Анна
Г., NL

(73) ДЮФАР ІНТЕРНЕТНЛ РІСЬОС Б.В., NL

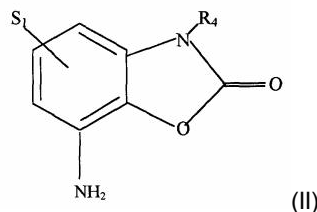
(56) EP 0 900 792 A1

EP 0 169 148 A1

WO 9736893

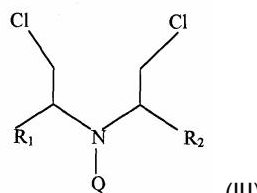
(57) 1. Похідні піперазину та піперидину формули
(I)

(I)

де S₁ - водень, галоген, алкіл(C₁₋₃), CN, CF₃, OCF₃,
SCF₃, алкокси(C₁₋₃), аміно-, моно- або діалкіл(C₁₋₃)
заміщена аміно- або гідроксигрупа,
- ...Z - =C або -N,R₁ та R₂ - незалежно H або алкіл(C₁₋₃), або R₁ та
R₂ разом можуть утворювати місток з 2 чи 3
атомів C,R₄ - водень або алкіл(C₁₋₃),Q - метил, етил, етил заміщений одним чи кілько-
ма атомами фтору, циклопропілметил, можливо
заміщений одним чи кількома атомами фтору,
та їхні солі й проліки.2. Сполуки за п. 1, які відрізняються тим, що S₁,
R₁, R₂ та R₄ - водень, Q - метил або етил, Z має ті
самі значення, що наведені у п. 1.3. Сполуки за п. 2, які відрізняються тим, що
...Z є -N.4. Сполуки за п. 3, які відрізняються тим, що Q -
метил.5. Спосіб одержання сполук, вказаних у п. 1, при
якому проводять реакцію сполуки формули (I), де
Q - водень, зі сполукою формули Q-Гал, де Q -
метил або можливо фторований етил, можливо
фторований циклопропілметил, а Гал - галоген.6. Спосіб одержання сполук, вказаних у п. 1, де Z є
-N, при якому проводять реакцію сполуки формули
(II)

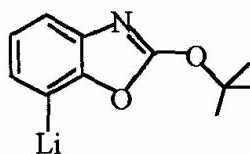
(II)

зі сполукою формули (III)



(III)

де радикали мають такі самі значення, як у п. 1.

7. Спосіб одержання сполук, вказаних у п. 1, де Z є
=C, при якому проводять реакцію сполуки форму-
ли (IV)

(IV)

з похідним піперидину, можливо заміщеним R₁
та/або R₂, яке містить групу Q, з наступним знево-
днюванням та зняттям захисту.8. Фармацевтична композиція, яка містить при-
наймні одну сполуку, вказану у п. 1, як діючу речо-
вину.

(13) C2

(11) 71590

(19) UA

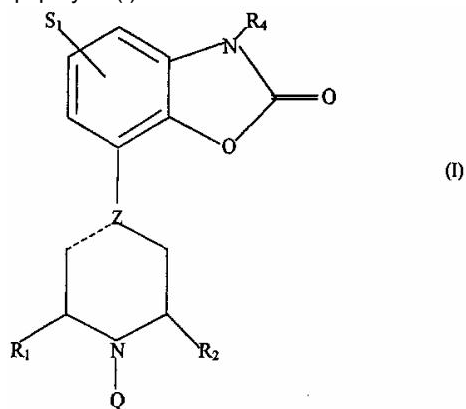
Винахід стосується нової групи похідних піперазину та ді-дегідропіперидіну, які посідають цікавих фармакологічних властивостей завдяки сполученню медіації часткового агонізму рецептора D₂-допаміну та часткового агонізму рецептора 5-HT_{1A}. Крім того, має місце спорідненість до адренергічних D₂-рецепторів.

З Європейської заявки 0189612 відомо, що похідні піперазину, в яких один атом азоту замінено феніл-гетероциклічною групою, а другий атом азоту лишається незаміщеним, посідають психотропну активність.

Далі, з Європейської заявки 0190472 відомо, що бензофуран- та бензодіоксол-піперазинові похідні, в яких замінено другий атом азота піперазинової групи, також посідають психотропну активність.

Нарешті, з Європейської заявки 0169148 відомо, що 1,3-дігідро-4-(1-етил-1,2,3,6-тетрагідропіридин-4-іл)2Н-індол-2-один та подібні сполуки мають болезастойливі властивості.

Нині несподівано встановлено, що невеличка група похідних піперазину та піперидіну формули (I)



де S₁ - водень, галоген, алкіл (1-3C), CN, CF₃, OCF₃, SCF₃, алкокси(1-3C), аміно-, моно- або діалкіл(1-3C)заміщена аміно- або гідроксигрупа,

X - NR₃, S, CH₂, O, SO або SO₂, де R₃ - H або алкіл(1-3C),

...Z- =C або -N,

R₁ та R₂ - незалежно H або алкіл(1-3C), або R₁ та R₂ разом утворюють місток з 2 чи 3 атомів C,

R₄ - водень або алкіл(1-3C),

Q - метил, етил, етил, заміщений одним чи кількома атомами фтору, циклопропілметил, можливо заміщений одним чи кількома атомами фтору,

за умови, що коли S₁, R₁, R₂ та R₄ - водень, ...Z- =C, а Q - етил, X не може представляти CH₂,

та їхні солі й фармацевтичні напівфабрикати мають сполучення медіації часткового агонізму рецептора D₂-допаміну та часткового агонізму рецептора 5-HT_{1A}.

Перевага згідно з винаходом віддається сполукам формули (I), де S₁, R₁, R₂ та R₄ - водень, X - кисень, ...Z та Q мають значення, що наведені вище, та їхнім солям.

Особливу перевагу мають сполуки, де S₁, R₁, R₂ та R₄ - водень, X - кисень, ...Z є -N, а Q - метил або етил, та їхні солі. Найприйнятнішою є сполука, де Q - метил.

Сполуки за винаходом виявляють спорідненість як до D₂-рецептора допаміну (інтервал Kі 7,5-8,5), так і до рецептора 5-HT_{1A} серотоніну (інтервал Kі 7,0-8,0), виміряних відомими методами (див., наприклад, Creese I, Schneider R. and Snyder S.H., [³H]-спіроперидол-рецептори допаміну в слизовій та мозку щурів, Eur. J. Pharmacol. 1997, 46: 377-381; Gozlan H., El Mestikawy S., Pichat L., Glowinsky J., Hamon M., 1983, Виявлення пресинаптичних рецепторів серотоніну за допомогою нового ліганду ³H-PAT, Nature, 1983, 305: 140-142).

Ці сполуки виявляють перемінну активність як часткові антагоністи D₂-рецепторів допаміну та, на подив, рецепторів 5-HT_{1A}. Ця активність замірювалася при утворенні аденілатциклази у клітинних лініях, що виражають ці клоновані рецептори (наприклад, D₂-рецептори людини та рецептори 5-HT_{1A} у клітинній лінії CHO за методиками, описаними у Solomon Y., Landos C, Rodbell M., 1974, Високоселективний аналіз аденілілциклази, Anal. Biochem., 1974, 58: 541-548 та Weiss S., Sebben M., Bockaert J.J., 1985, Регулювання за допомогою кортикотропін-пептиду вироблення міжклітинного циклічного АМФ у кортикальних нейтронах у первинній культурі, J. Neurochem., 1985, 45: 869-874).

Оригінальне сполучення часткового агонізму D₂-рецептора допаміну та часткового агонізму рецептора 5-HT_{1A} серотоніну призводить до несподівано широкої активності у кількох тваринних моделях, що дозволяє прогнозувати лікувальний ефект для психіатричних та/або неврологічних розладів.

Ці сполуки показують несподівано високу ефективність у терапевтичній моделі для анксиолітиків/антидепресантів: моделі умовної ультразвукової вокалізації у щурів (див., наприклад, Molewijk H.E., Van der Poel A.M., Mos J., Van der Heyden J.A.M., Olivier B. (1995), Обумовлені ультразвукові вокалізації у дорослих щурів як парадигма для скринінгу ліків проти панічних станів, Psychopharmacology, 1995, 117: 32-40). Активність цих сполук у даній моделі складала кілька мкг/кг, тобто набагато більша (у 100-3000 разів) порівняно зі сполуками, описаними у Європейських заявках 0190472 та 0398413.

Крім того, ці сполуки також виявляються ефективними у моделях, що прогнозують антидепресивну дію у збільшених дозах (випробування примусовим плаванням, див., наприклад, Porsolt R.D., Anton G., Blavet N., Jalfre M., 1978, Поведінка відчаю у щурів: Нова модель, чутлива до фармакологічних антидепресантів, Eur. J. Pharmacol., 1978, 47: 379-391 та диференційоване підсилення низьких рівнів реагування в моделях у щурів, наприклад, McGuire P.S., Seiden L.S., Вплив трициклічних антидепресантів на ефективність за умов моделі диференційованого підсилення низького рівня реакції в щурів, J. Pharmacol. Exp. Ther.,

1980, 214: 635-641).

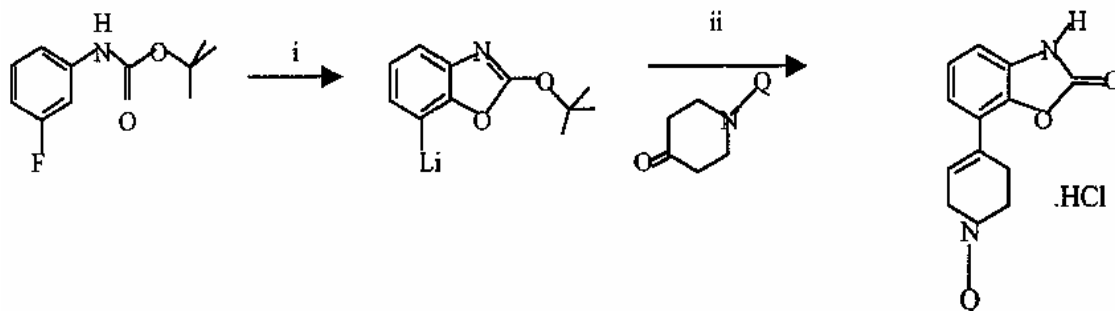
У більш високих дозах спостерігалася також дія на зразок антагоніста допаміну (антагонізм до спричиненого апоморфіном скакання в мишів, (A) Costall B., Naylor R.J., Nohria V., Диференційована дія типових та атипових агентів на два види поведінки, спричинені апоморфіном у мишів, (B) Brit. J. Pharmacol., 1978, 63: 381-382; придушення локомоторної активності див. File S.E., Hyde J.R.G., Випробування неспокою, при якому розрізняються дія бензодіазепінів та дія інших другорядних транквілізаторів і стимуляторів, Pharmacol. Biochem. Behav., 1979, 11: 65-79, та інгібування зумовленої реакції уникання в щурів: Van der Heyden J.A.M., Bradford L.D., Швидко набула зумовлена поведінка однобічного уникання в щурів та первинний скринінг-тест для антипсихотиків: вплив інтенсивності шоку на характер уникання, Behav. Brain Res., 1988, 31: 61-67). Про перші два види активності, A та B, вже повідомляли для часткових агоністів D₂-рецептора допаміну Mewshaw et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 8 (1998) 2675.

Ці сполуки здаються придатними для лікування розладів або захворювань центральної нервової системи, спричинених розладами допамінергічної та/або серотонергічної систем, як от неспокійливі стани (всеосяжний неспокій, панічні стани, нав'язливі примусові розлади), депресія, аутизм, шизофренія, хвороба Паркінсона, розлади мислення та пам'яті.

Придатними кислотами, з якими сполуки за винаходом можуть утворювати кислі додаткові солі, є, наприклад, соляна, сірчана, фосфорна, азотна, а також органічні кислоти:

цитринова, фумарова, малеїнова, винна, оцтова, бензойна, p-толуолсульфонова, метансульфонова та нафталінсульфонова.

Напівфабрикати являють собою сполуки формули (I), де R₄ - група, яка легко видаляється після прийому. Придатними є, наприклад, напівфабрикати, де N-R₄ - одна з наступних груп: амідін, енамін, основа Манніха, похідне гідроксиметилу, похідне O-(ацілоксиметилу-карбамату), карбамат або енамін.



Вихідну сполуку для стадії (i) можна одержати за методикою, описаною в J. Org. Chem., 45 (1980), 4789, а стадію (ii) провадити за описом у J. Org. Chem., 47 (1982), 2804.

Стадію (ii) провадять способом, відомим для хімічних реакцій цього типу, який роз'яснено у прикладі 3.

Винахід пояснюється наступними прикладами.

Приклад 1

1,28г (5ммолів) I-HCl суспендують у 25мл

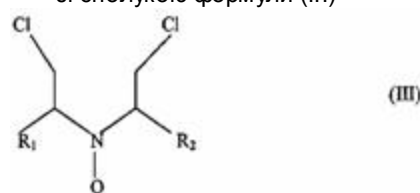
Ці сполуки та їхні солі можуть вводитися до організму звичайними способами із застосуванням допоміжних речовин, наприклад, рідких та твердих носіїв.

Сполуки згідно з винаходом можна одержувати способами, відомими для синтезу аналогічних сполук.

Сполуки формули (I) можна одержати реакцією відповідної сполуки, де Q - водень, зі сполукою, Q-Гал, де Q - метил (можливо фторований), етил або (можливо фторований) циклопропілметил, а Гал - галоген, переважно йод. Цю реакцію можна провадити у розчиннику, наприклад, ацетонітрилі, у присутності основи, наприклад, етилдїізопропіламіну або триетиламіну.

Вихідні сполуки, де Q - водень, а ...Z є -N, відомі або можуть бути одержані, як описано у Європейській заявці 0189612. Вихідні сполуки, де Q - водень, а ...Z є =CH₂, одержуються наступним чином.

Сполуки за винаходом, де ...Z є -N, можна також одержувати реакцією сполуки формули (II)



де значення позначок такі самі. Цю реакцію можна провадити в органічному розчиннику, наприклад, хлорбензолі.

Сполуки формули (I), де ...Z є =C, можна також одержувати за наступною схемою:

ацетонітрилу та 0,34мл (4,4ммоль) етиліодиду й додають 5мл діізопропілетилу. Одержану реакційну суміш перемішують та нагрівають із зворотним холодильником 18 годин в атмосфері азоту. Суміші дають охолонути до кімнатної температури, після чого додають невеличку кількість SiO₂. Одержану суспензію концентрують у вакуумі до порошку, який засипають догори хроматографічної колонки, після чого провадять цикл хроматографії (SiO₂, елюент CH₂Cl₂/MeOH 95/5), одержуючи

0,55г білої твердої маси. Останню викристалізовують з EtOAc/Еон (приблизно 1/1), до якої додають 1,1 еквіваленту 1М HCl/EtOH. Кристали відфільтровують, промивають відповідно EtOAc та діетилефіром і після сушки одержують 0,5г (вихід 42%) цільової солі HCl сполуки, де S₁, R₁, R₂ та R₄ - водень, X - кисень, ...Z є -N, а Q - етил, з точкою топлення 280-282°C.

Приклад 2

6,0г (40ммолів) сполуки формули (II), де S₁ та R₄ - водень, а X - кисень, розчиняють у 150мл хлорбензолу, після чого додають 8,47г (44ммоль) N-метил-біс(хлоретил)аміногідрохлориду. Реакційну суміш перемішують та нагрівають зі зворотним холодильником. Воду, присутню у вихідних матеріалах, видаляють пристроєм Діна-Старка. За 44 години утворюється тверда маса, і суміш охолоджують до кімнатної температури. Рідку фазу видаляють, залишок промивають толуолом і нагрівають зі зворотним холодильником в етанолі. Після охолодження тверду масу фільтрують і потім очищують миттєвою колоночною хроматографією (SiO₂, елюент CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH = 97/2,5/0,5). Одержують 4,5г твердої маси, яку розчиняють у 96% EtOH (біля 300мг), після чого додають при перемішуванні 2 еквіваленти 1М HCl/MeOH. Починають кристалізацію і після фільтрації та сушки одержують 4,15г (вихід 38%) гідрохлориду цільової сполуки, де S₁, R₁, R₂ та R₄ - водень, X - кисень, ...Z є -N, а Q - метил, який можна видалити, з точкою топлення 301,5-302,5°C.

Приклад 3

В інертній атмосфері 16,5г (78,2ммоль) N-(трет.бутилоксикарбоніл)-мета-фтораніліну розчиняють у 230мл сухого тетрагідрофурану (ТГФ), після чого охолоджують розчин до -75°C (суха крига, ацетон). Повільно додають при перемішуванні готовий розчин 1,5М трет.бутил-літію в гептані (біля 156ммолів, 2моль-еквіваленти), після чого реакційну суміш перемішують 0,5 години при -70°C, а потім ще 2 години при -25°C. Реакційну суміш знов охолоджують до -75°C і додають розчин 9,6мл N-метилпіперидону (78,2ммоль, 1моль-еквівалент) у 25мл сухого ТГФ. Реакційній суміші дають нагрітися до кімнатної температури та перемішують ще протягом 16 годин. Після того до

суміші повільно додають розчин 1,5мл (83ммоль) H₂O у 50мл MeOH, а потім додають 100мг SiO₂. Суспензію випарюють насucho, одержаний порошок висипають догори хроматографічної колонки й виконують цикл "миттєвої" хроматографії (SiO₂, перший елюент EtOAc, другий елюент MeOH/EtOAc/триетиламін 15/85/1), одержуючи 12,4г темно-жовтої олії.

При перемішуванні 4,7г (15,5ммоль) одержаного продукту розчиняють у 100мл діоксану, після чого додають 100мл концентрованої HCl й нагрівають одержану суміш зі зворотним холодильником 1 годину. Суміші дають дійти до кімнатної температури, а потім концентрують у вакуумі, одержуючи тверду масу. Її суспендують та перемішують в ізопропанолі, відфільтровують твердий продукт і промивають його послідовно EtOAc, діетилефіром та гексаном. Після сушки залишається 3,1г продукту, з них 1,5г суспендують в EtOH й нагрівають суспензію 1 годину зі зворотним холодильником. Суміші дають охолонути до кімнатної температури, фільтрують, осад промивають відповідно абсолютним EtOH та діізопропілефіром. Після сушки одержують 1,1г (вихід 53%) цільової сполуки, де S₁, R₁, R₂ та R₄ - водень, X - кисень, ...Z є =C, а Q - метил, ¹H-ЯМР (400МГц, D₂O):

¹H-ЯМР (400МГц, D₂O): δ 2,96 (широкий, 2H, H-5); 3,04 (s, 3H, H-7); 3,3-4,3 (широкий, 4H, H-2, H-6); 6,4 (m, 1H, H-3); 7,14 (d, 1H, H-8 або H-10, J=8Гц); 7,2 (d, 1H, H-9 або H-8, J=8Гц); 7,26 (t, 1H, H-9, J=8Гц), нумерація за нижченаведеною формулою:

