



УКРАЇНА

(19) UA (11) 53607 (13) C2

(51) 7 A61K31/495, C07D241/08,

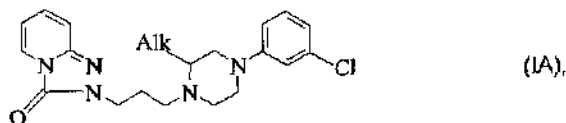
471/04, 249/00, 221/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ФАРМАКОЛОГІЧНО АКТИВНІ ЕНАНТІОМЕРИ, СПОСІБ ЇХ ОТРИМАННЯ, ПРОМІЖНА СПОЛУКА ДЛЯ
ЇХ ОТРИМАННЯ ТА СПОСІБ ЇЇ ОТРИМАННЯ

1

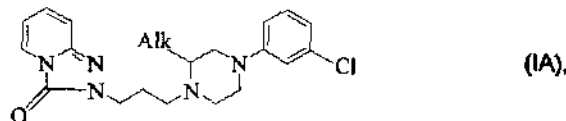
2

- (21) 96010331
(22) 21.06.1994
(24) 17.02.2003
(86) PCT/EP94/02061, 21.06.1994
(31) M 193A001418
(32) 01.07.1993
(33) IT
(46) 17.02.2003, Бюл. № 2, 2003 р
(72) Байоккі Леандро, ІТ, Чолі Валеріо, ІТ
(73) АЦЬЕНДЕ КІМІКЕ РІУНІТЕ АНДЖЕЛІНІ
ФРАНЧЕСКО А.ЧІ.Р.А.Ф. С.п.А., ІТ
(56) WO №9314091, 22.07.1993.
(57) 1. (S) или (R) энантиомер соединения формулы



где Alk - это алкил, содержащий от 1 до 3 атомов углерода, и его кислая аддитивная соль физиологически приемлемой кислоты.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что оно представляет собой (R)-2-[3-[4-(3-хлорофенил)-1-(2-метил)-пиперазинил]-пропил]-1,2,4-триазол[4,3-а]-пиридин-3(2H)-он и его кислые аддитивные соли физиологически приемлемых кислот.
3. Соединение по п.1, отличающееся тем, что оно представляет собой (S)-2-[3-[4-(3-хлорофенил)-1-(2-метил)-пиперазинил]-пропил]-1,2,4-триазол[4,3-а]-пиридин-3(2H)-он и его кислые аддитивные соли физиологически приемлемых кислот.
4. Способ получения энантиомера формулы (IA)



где Alk - это алкил, содержащий от 1 до 3 атомов углерода, или его кислых аддитивных солей физиологически приемлемой кислоты, отличающийся тем, что рацемическая смесь формулы (IA) образует соль с (R,R или S,S) винной кислотой, причем пару образованных таким образом диастереоизомерных солей разделяют путем фракционной кристаллизации из подходящего растворителя и, полученный таким образом энантиомер

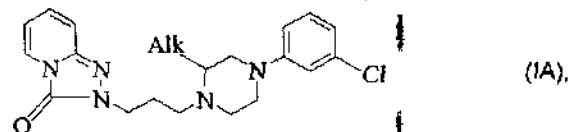
образует соль с физиологически приемлемой кислотой

5. Способ по пункту 4, отличающийся тем, что в качестве растворителя берут низший спирт или воду.

6. Соединение по п.1, отличающееся тем, что оно представляет собой (S,S) тартрат (R)-2-[3-[4-(3-хлорофенил)-1-(2-метил)-пиперазинил]-пропил]-1,2,4-триазол[4,3-а]-пиридин-3(2H)-она.

7. Соединение по п.1, отличающееся тем, что оно представляет собой (R,R) тартрат (S)-2-[3-[4-(3-хлорофенил)-1-(2-метил)-пиперазинил]-пропил]-1,2,4-триазол[4,3-а]-пиридин-3(2H)-она.

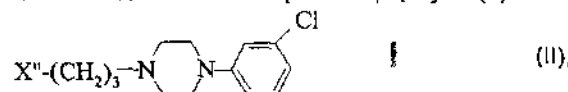
8. Способ получения энантиомера формулы (IA)



где Alk - это алкил, содержащий от 1 до 3 атомов углерода, или его кислых аддитивных солей физиологически приемлемой кислоты, отличающийся тем, что соединение формулы (III):



или его соль щелочного металла, вводят в реакцию с соединением пиперазина формулы (II)



где Alk имеет вышеупомянутое значение, а X⁻ является группой, которая удаляется, и выбрана из группы, включающей хлор, бром и -O-SO₂-Z, где Z - это алкил или арил, а соединение (II) имеет абсолютные (R) или (S) конфигурации, в присутствии подходящего органического растворителя или смеси органических растворителей при температуре от 40°C до температуры кипения реагирующей смеси и, полученный таким образом энантиомер образует соль с физиологически приемлемой кислотой.

(13) C2

(11) 53607

(19) UA

9. Способ по п.8, отличающийся тем, что Z - это метил, фенил, толил и p-бромфенил.

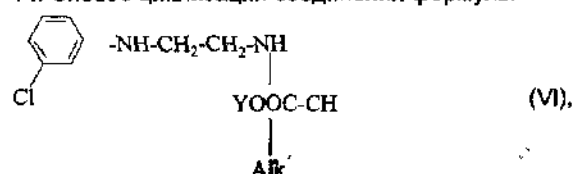
10. Способ по п.8 или 9, отличающийся тем, что в качестве органического растворителя берут ароматический углеводород, алифатический спирт или амид

11. Способ по пп.8 - 10, отличающийся тем, что ароматическим углеводородом является бензол, толуол или ксилол.

12. Способ по пп.8-11, отличающийся тем, что алифатическим спиртом является бутанол, t-бутанол, s-бутанол, изобутанол, пентанол и t-пентанол.

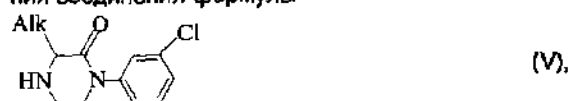
13. Способ по пп.8-10, отличающийся тем, что амидом является диметиламид.

14. Способ циклизации соединения формулы



где Y и Alk, одинаковые или различные, являются алкилом, содержащим от 1 до 3 атомов углерода.

имеющим (R) или (S) конфигурацию, для получения соединения формулы



с такой же абсолютной конфигурацией, что и соединение (VI), отличающееся тем, что реакцию кристаллизации выполняют в присутствии водного раствора сильной кислоты и, что требуемое соединение (V) получают после кратковременного нагрева путем подщелачивания полученного раствора.

15. Способ по п.14, отличающийся тем, что сильной кислотой является соляная кислота.

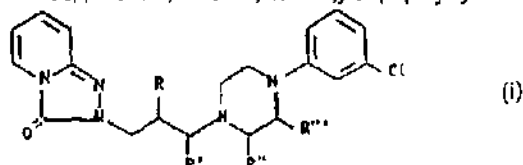
16. (S) или (R) промежуточное соединение формулы (V)



для получения соединения по п.1, где Alk - это алкил, содержащий от 1 до 3 атомов углерода.

Настоящее изобретение относится к фармакологически активным оптическим антиподам - энантиомерам, их солям физиологически приемлемых кислот, способу их получения, а также к содержащим их фармацевтическим композициям.

В заявке PCT/EP93/00080 описывается класс новых соединений, имеющих общую формулу:



где только один радикал из R, R', R'' и R''' является алкилом, содержащим от 1 до 3 атомов углерода, тогда как все другие являются водородом.

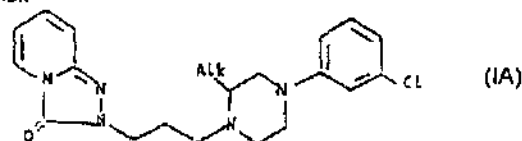
Приведенные в вышеупомянутой заявке фармакологические данные показывают, что соединения формулы (I) обладают показателем фармакологического профиля, подобным показателю тразодона (I, R=R'=R''=R'''=H), но обладают также некоторыми преимуществами, такими, например, как пониженное сродство в отношении адренергических рецепторов.

В ходе исследований было обнаружено, что как (S), так и (R) энантиомеры соединений формулы (I), в которых R, R', R'' являются водородом, а R''' является алкилом, содержащим от 1 до 3 атомов углерода, имеют улучшенную анальгезирующую активность по сравнению с их рацематами.

При этом оказалось, что оба эти энантиомера имеют пониженную альфа-адренергическую активность и, следовательно, оказывают меньше нежелательных воздействий по сравнению с соответствующими рацематами.

Следовательно, первой задачей настоящего изобретения является создание (S) и (R) оптиче-

ских антиподов - энантиомеров соединений формулы:



где Alk - это алкил, имеющий от 1 до 3 атомов углерода, а также их аддитивных солей физиологически приемлемых кислот.

Примерами подходящих кислот являются хлористый водород, бромистый водород, фосфорная кислота, серная кислота, молочная кислота, янтарная кислота, уксусная кислота, винная кислота, яблочная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, адипиновая кислота и пимелиновая кислота.

Хотя как (R), так и (S) энантиомеры являются более активными, чем соответствующие им рацематы, все же (S) энантиомеры имеют большую активность, чем (R) энантиомеры. Поэтому, предпочтительными являются (S) энантиомеры.

Что касается значения Alk, то предпочтительным является метил.

Таким образом, предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения является соединение, представляющее собой (S) энантиомер формулы (IA), в котором Alk является метилом.

Анальгезирующая активность предлагаемых соединений была подтверждена опытами на мышах с помощью фенилхинонового теста при подкожном введении препаратов (Pharmacol. Exp. Ther., 125, pp. 237-240, 1959). Каждый препарат вводили тридцати животным. Полученные в ходе эксперимента результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Соединение IA		Анальгезирующая активность
Форма	Alk	Фенилхинон, ED ₅₀ (мг/кг)
Рацемат	CH ₃	>12,50
(R)	CH ₃	9,02
(S)	CH ₃	7,80

Приведенные в таблице 1 результаты показывают, что для достижения одинакового анальгезирующего действия для рацемического соединения требуется более высокая доза. Это означает, что рацемическое соединение обладает меньшей анальгезирующей активностью по сравнению с одним из энантиомеров. Приведенные в таблице 1 данные показывают также, что (S) энантиомер является более активным, чем (R) энантиомер.

Поскольку взаимодействие с адренергической системой является показателем нежелательных воздействий, то была выполнена оценка как способности связывания с адренергическим рецептором альфа 1, таким как IC₅₀ (Таблица 2), так и альфалитической активности (Таблица 3) одних и тех же соединений.

Что касается теста связывания рецептора, то он выполнялся в соответствии с методикой, изложенной в работе "Molecular Pharmacology", 20, 295-301, (1981).

В свою очередь, оценка альфалитической активности выполнялась на изолированном органе (сосуд крысы) в соответствии с методом, описанным в работе "Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology", 6, 275-279, (1979).

Полученные экспериментальные результаты приведены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2

Соединение IA		Сродство для адренергических рецепторов альфа 1, (IC ₅₀)
Форма	Alk	
Рацемат	CH ₃	471
(R)	CH ₃	533
(S)	CH ₃	981

Таблица 3

Соединение IA		Альфалитическая активность pA ₂
Форма	Alk	
Рацемат	CH ₃	7,70 ± 0,7
(R)	CH ₃	6,75 ± 0,2
(S)	CH ₃	5,40 ± 0,7

Приведенные в таблице 2 данные показывают, что сродство адренергических рецепторов альфа 1 тем выше, чем ниже значение IC₅₀. Тогда как представленные в таблице 3 данные говорят о том, что альфалитическая активность тем выше, чем выше значение pA₂. Кроме того, данные в таблицах 2 и 3 оказались совершенно неожиданными, поскольку они показывают, что как степень взаимодействия с адренергическим рецептором, так и альфалитическая активность и, вследствие этого, нежелательные воздействия обоих (S) и (R) энантиомеров являются ниже, чем эти же показате-

тели у рацематов, в то время как альфалитическая активность (S) энантиомера ниже, чем альфалитическая активность (R) энантиомера.

Таким образом, для энантиомеров и рацемата с формулой (IA) анальгезирующая активность тем выше, чем ниже нежелательная альфалитическая активность.

Предлагаемые соединения можно получать с помощью фракционной кристаллизации их солей с оптически активными кислотами, а также путем стереоспецифического синтеза.

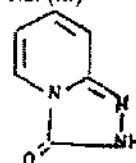
При получении препаратов по первому способу особенно полезными являются соли винной кислоты.

Следовательно, второй задачей данного изобретения является создание способа получения энантиомеров формулы (IA), отличающегося тем, что рацемическое соединение формулы (IA) образует соли (R,R или S,S) винной кислоты, причем пара полученных таким образом диастереоизомерных солей отделяется от подходящего растворителя с помощью фракционной кристаллизации, и, при желании, полученный таким образом энантиомер образует соль с физиологически приемлемой кислотой.

Примерами подходящих растворов являются низшие спирты и вода.

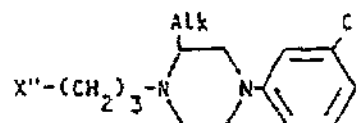
Соли (R,R или S,S) винной кислоты предлагаемых энантиомеров являются также новыми и поэтому являются третьей задачей настоящего изобретения.

Еще одной задачей этого изобретения является создание способа стереоспецифического синтеза энантиомеров формулы (IA) и их аддитивных солей физиологически приемлемых кислот, отличающегося тем, что соединение формулы (III)



(III)

или его соль щелочного металла взаимодействует с соединением пиперазина с формулой (II):



(II)

где Alk имеет вышеупомянутое значение, и

X'' - группа, которая удаляется, выбираемая из группы, состоящей из хлора, брома и -O-SO₂-Z, где Z - это алкил или арил, а соединение (II) имеет абсолютную (R) или (S) конфигурацию, в присутствии подходящего органического разбавителя или смеси органических разбавителей при температуре от 40°C до температуры кипения реагирующей смеси, и, при желании, полученный таким образом энантиомер образует соль физиологически приемлемой кислоты.

Вышеупомянутая реакция существенно подщелачивает вторичную аминогруппу и может выполняться в соответствии с обычными методами (J. March. Advanced Organic Chemistry. 3-е издание, J. Wiley and Sons, N.Y. с.64, 365).

Предпочтительно, чтобы соединение с формулой (III) взаимодействовало в виде соли щелочного металла, такого, например, как натрий, описанный в US-A-3.381.009.

Типичными значениями Z являются метил, фенил, толил и p-бромфенил.

Реакцию предпочтительно проводят взаимодействием натриевой соли соединения формулы (III) с соединением формулы (II) в присутствии подходящего органического разбавителя или смеси органических разбавителей при температуре от 40°C до температуры кипения реагирующей смеси. Примерами подходящих органических разбавителей являются ароматические углеводороды, алифатические спирты, амиды и их смеси.

Примерами предпочтительных ароматических углеводородов являются бензол, толуол и ксилол. Примерами алифатических спиртов являются бутанол, t-бутанол, s-бутанол, изобутанол, пентанол и t-пентанол. Типичным примером предпочтительного амида является диметиламид.

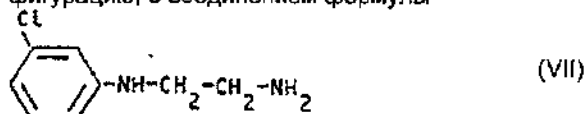
В свою очередь, стереоспецифический синтез соединений формулы (II) может выполняться путем взаимодействия соединения формулы



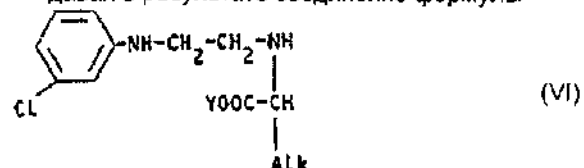
где Alk имеет вышеупомянутое значение,

X¹ - это CH₃-O-SO₂-O- или галоген, и

Y - это алкил, содержащий от 1 до 3 атомов углерода, имеющий абсолютную (S) или (R) конфигурацию, с соединением формулы



давая в результате соединения формулы



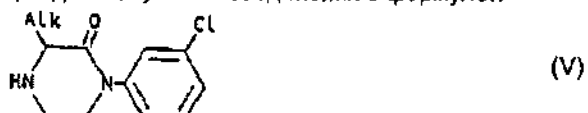
где Y и Alk имеют вышеупомянутые значения с (R) абсолютной конфигурацией в том случае, когда соединение VIII имеет (S) конфигурацию и наоборот.

Взаимодействие между соединением (VIII) и соединением (VII) с целью получения соединения (VI) предпочтительно выполняется в присутствии акцептора кислоты и подходящего растворителя.

Примерами подходящих акцепторов кислоты являются триэтиламин и пиридин.

Примерами подходящих разбавителей являются ароматические углеводороды, такие как толуол и ксилол.

Затем соединение (VI) подвергается циклизации для получения соединения с формулой



с такой же абсолютной конфигурацией, как и соединение (VI).

Циклизация соединения (VI) в соединение (V)

не могла быть выполнена в соответствии с описанным в заявке на патент PCT/EP93/00080 методом в связи с соответствующими рацемическими соединениями, поскольку упомянутый метод вызвал полную рацемизацию. После ряда безуспешных попыток, которые приводили к рацемизации либо к получению неизмененного соединения (VI), было найдено, что требуемая циклизация могла быть выполнена очень просто путем растворения соединения (VI) в водном растворе сильной кислоты и отделения после непродолжительного нагрева требуемого соединения (V) с помощью подщелачивания и я полученного в результате раствора.

Типичным примером предпочтительной сильной кислоты является соляная кислота.

Полученное таким образом соединение (V) восстанавливается способом, подобным описанному в вышеупомянутой заявке на патент PCT/EP93/00080 для реакции, проводимой по схеме 3.

Затем этот препарат обрабатывается способом, подобным описанному в вышеупомянутой заявке на патент в отношении реакции, проводимой по схеме 2.

На этапе циклизации (VI → V) и на протяжении всех последующих этапов не наблюдалась инверсия конфигурации и полученное таким образом окончательное соединение формулы (IA) имеет такую же абсолютную конфигурацию, как и соединение (V). Возможность рацемизации, как таковой, является весьма малой.

Для практических целей предлагаемые соединения могут применяться сами по себе, но предпочтительным является их применение в виде фармацевтических композиций.

Эти композиции являются еще одной задачей настоящего изобретения и содержат терапевтическое количество, по крайней мере, одного энантиомера формулы (IA) или его аддитивной соли физиологически приемлемой кислоты, совместно с жидкими или твердыми фармацевтическими носителями.

Предлагаемые фармацевтические композиции могут быть твердыми, такими как таблетки, покрытые сахаром драже, капсулы, порошки и формы с контролируемым высвобождением, или полужидкими, такими как кремы и мази, или жидкими, такими как растворы, суспензии и эмульсии.

Кроме обычных носителей предлагаемые композиции могут содержать другие подходящие фармацевтические добавки, такие как консерванты, стабилизаторы, эмульгаторы, соли для коррекции осмотического давления, буферы, красители и ароматизаторы.

Если это требуется для конкретного терапевтического воздействия, то предлагаемые композиции могут также содержать другие совместимые активные компоненты, одновременное применение которых оказывается полезным с терапевтической точки зрения.

С терапевтической точки зрения эффективное количество применяемого энантиомера формулы (IA) может изменяться в широких пределах в зависимости от различных факторов, таких как требуемое конкретное терапевтическое воздействие,

фармацевтическая композиция, способ применения и эффективность используемого особого энантиомера, изготовленного в соответствии с этим изобретением. Тем не менее, с помощью простых обычных процедур можно выбрать оптимальное эффективное количество препарата.

В общем случае ежедневная предпочтительная доза энантиомера формулы (IA) лежит в диапазоне от 0,1 до 10 мг/кг.

Предлагаемые фармацевтические композиции могут изготавливаться в соответствии с обычными известными фармацевтическим химикам методами, которые состоят из добавления, грануляции и сжатия при необходимости, или разнообразного смешивания и разбавления компонентов, для получения требуемого результата.

Нижеследующие примеры приведены здесь только для иллюстрирования настоящего изобретения и никоим образом не ограничивают его.

Пример 1

Смесь, состоящую из 12,5 г (0,032 моль) рацемата (I, $R=R'=R''=H$; $R'''=CH_3$) в качестве основания и 4,8 г (0,032 моль) натуральной (R,R) винной кислоты в 125 мл абсолютного этилового спирта, кратковременно нагревают при температуре, близкой к температуре кипения, до полного растворения.

Выделенную путем охлаждения твердую фазу отфильтровывают и подвергают рекристаллизации из абсолютного этилового спирта до получения постоянной точки плавления (т.п.)

т.п. 151-152°C $[\alpha]_D^{20} = +13,2 \pm 0,3$ (1% в воде)

Соответствующее основание получают путем суспендирования соли в воде и подщелачивания при перемешивании с помощью порошкообразного карбоната калия.

Остаток экстрагирования с дихлорметаном плавится при температуре 63-65°C (гексан), $[\alpha]_D^{20} = +32,0 \pm 0,3$ (1% в абсолютном этиловом спирте).

гидрохлорид, т.п. 122-124°C (из этилового спирта, гигроскопичный);

Сульфат, т.п. 204-205°C;

Малеат, т.п. 142-143°C.

(R) основание получают из отфильтрованного раствора, из которого ранее была отделена (S) (R,R) соль, и растворяют в абсолютном этиловом спирте.

Затем к этому раствору добавляют эквивалентное количество винной кислоты (S,S). Соль (R) (S,S) отделяют путем охлаждения. Эта соль имеет такую же точку плавления (151-152°C), что и соль (S) (R,R), $[\alpha]_D^{20} = -13,2 \pm 0,3$ (1% в этиловом спирте).

Соответствующее основание плавится при температуре 63-65°C; $[\alpha]_D^{20} = -32,0 \pm 0,3$ (1%

в этиловом спирте).

гидрохлорид, т.п. 122-124°C (гигроскопический).

Пример 2

а) (R)-1-(3-хлорофенил)-3-метил-пиперазин-2-он

(формула V, $Alk=CH_3$)

Раствор 18,4 г (0,108 моль) M-(3-хлорофенил)-этандиамина (J. Med. Chem., 9, 858-860 (1966)), 19,3 мл (0,119 моль) этилового эфира (3)-метансульфанилмолочной кислоты и 22,8 мл (0,163 моль) триэтиламина в 200 мл толуола кипятят и дифлегмируют в течение ночи.

Реагирующую смесь промывают водой и экстрагируют раствором 1N соляной кислоты. Водную фазу подщелачивают порошкообразным карбонатом калия и экстрагируют хлористым метиленом.

Полученное таким образом основание подвергают очистке с помощью тонкослойной хроматографии (силикагель, гексан-этилацетат 1:1)

Полученный после испарения раствора маслянистый осадок растворяют в 10 частях (по массе) 2N HCl, а полученный в результате раствор кипятят до исчезновения начального материала (ТСХ).

Требуемый продукт $[\alpha]_D^{20} = +50,0$, отделяют путем подщелачивания щелочным карбонатом (натрия или калия);

б) (R)-2-[3-[4-(3-хлорофенил)-1-(2-метил)-пиперазинил]-пропил]-

1,2,4-триазол[4,3-а]-пиридин-3(2H)-он

(формула IA, $Alk=CH_3$)

Приготовление этого препарата начинается с соединения, полученного на предыдущем этапе (а), способом, подобным описанному в заявке на патент PCT/EP93/00080.

Основание, $[\alpha]_D^{20} = -31,8$ (1% в этиловом спирте).

гидрохлорид, т.п. 122-124°C (также в примеси с пробой, приготовленной согласно Примеру 1).

Промежуточный препарат (R)-1-(3-хлорофенил)-3-метилпиперазин (формула IV, $Alk=CH_3$) вращает плоскость поляризации $[\alpha]_D^{20} = +15,0$ (1% в этиловом спирте).

Пример 3

(S)-2-[3-[4-(3-хлорофенил)-1-(2-метил)-пиперазинил]-пропил]-1,2,4-триазол [4,3-а]-пиридин-3(2H)-он

(формула IA, $Alk=CH_3$)

Данное соединение получают способом, подобным вышеописанному в Примере 2, за исключением замещения этилового эфира (S)-метансульфанилмолочной кислоты эквивалентным количеством этилового эфира (R)-2-бромпропионовой кислоты.

Основание т.п. 63-65°C, $[\alpha]_D^{20} = +32,0 \pm 0,3$ (1% в этиловом спирте).

1

2

3

4

5

6