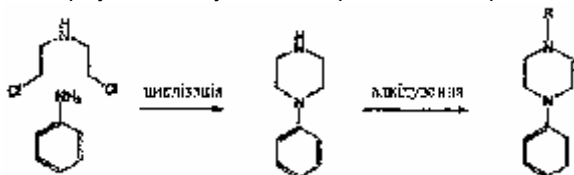
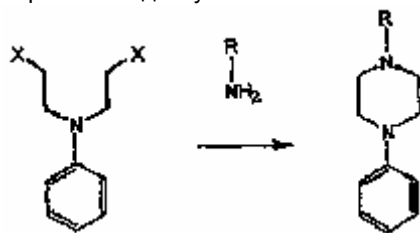


Даний винахід відноситься до способів синтезу хіральних заміщених N-арилпіперазинів для отримання сполук, які зв'язуються з 5HT рецепторами центральної нервової системи, і їх проміжних продуктів.

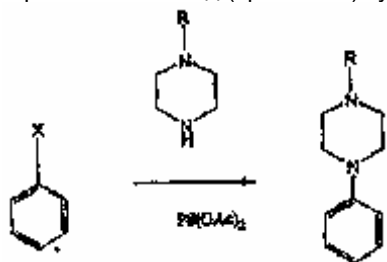
Деякі N,N'-дизаміщені піперазини, зокрема такі, що містять N-арилзамісник, впливають на центральну нервову систему (наприклад, зв'язуються з 5HT рецепторами). [У публікаціях J. Med. Chem. (1995), 38(20), 4044-55 і JP 61152655] описується традиційний підхід до синтезу арилпіперазинового ядра, який включає взаємодію анілінів з біс(дихлоретил)аміном. Піперазини, що являють собою продукт такої взаємодії, далі модифікують алкілюванням отриманого вторинного аміну.



Можливий також "перевернений" варіант даного хімічного рівняння. У такому підході аніліновий аналог іприту взаємодіє з алкіламіном, як показано, [наприклад в публікації J. Labeled Compounds and RadioPharm. (1986) Vol.XXIV, №4, 351]. Однак велика комерційна доступність гідрохлориду біс(2-хлоретил)аміну в порівнянні з доступністю анілінових похідних іприту робить даний підхід менш привабливим.



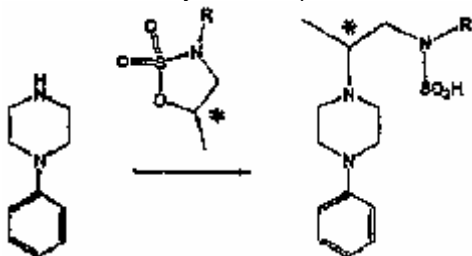
Асиметричні арилпіперазини також отримують поєднанням піперазинів з арилтрифлатами або -бромідами. [У публікації Tetrahedron Letters (1998), 39, 2219] вказується, що виходи в даному способі значною мірою залежать від (арильного) субстрату і звичайно є низькими.



Головним об'єктом даного винаходу є отримання піперазинів, в яких хіральний центр знаходиться на атомі азоту. Деякі способи отримання хіральних N-піперазинів описані в літературі. Одним з таких відомих способів є розділення рацемічної суміші, недоліком якого є те, що половина речовини є відходом процесу.

Іншим відомим способом є заміщення арилпіперазином відхідної групи, приєднаної до хіального центра. Однак одним з недоліків такого способу є те, що заміщення відхідної групи просторово ускладнене. Підвищення реакційної здатності відхідної групи створює інші труднощі при здійсненні даного способу: [в публікації JP 01125357] вказується, що бензил-(S)-бромпропіонат взаємодіє з 1-бензилпіперазином з отриманням як очікуваного продукту заміщення (R)-ізомеру. Карбонільна група при активації процесу заміщення підвищує також схильність сусіднього хіального центра до рацемізації в умовах реакції.

[У публікації WO 95/33743] описується альтернативний спосіб, в якому усунена проблема рацемізації при активації застосуванням хіального циклічного сульфамата як реакційно-здатного агента алкілювання.



Хоча циклічні сульфамати легко взаємодіють з піперазинами, отримання самих сульфаматів є багатостадійним процесом. Наприклад, коли R являє собою 2-піридил, необхідно здійснити чотири стадії хімічного розділення або перетворення.

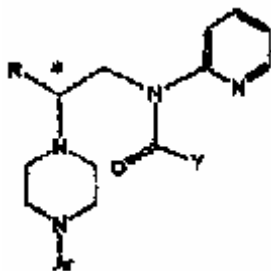
[У публікації Acta Pol. Pharm., 56 (1), 41-47; 1999] повідомляється, що хіральні амінокислоти взаємодіють з N-метил-N-біс(2-хлоретаном). Функціональна група карбонової кислоти робить хіральний центр схильним до рацемізації як при проведенні реакції, так і на подальших стадіях виконання синтезу.

Відповідно до іншого підходу, [в публікації J. Med. Chem. 30 (10), 1779-87; 1987] описується, що хіральні бензиламіни взаємодіють з різними похідними іприту, як N-алкіл-, так і N-арилпохідними. Застосовні хіральні аміни були отримані розділенням.

[У публікації W094/24115] описується взаємодія β-алкіл (і арил)оксихіральних амінів з іпритом з отриманням піперазинових похідних.

У цей час більшість способів синтезу N-арил-N'-заміщених піперазинів включає попереднє отримання N-арилпіперазинів і їх подальше алкілювання по N'. Такий підхід є ефективним способом отримання сполук багатьох типів. Однак на практиці він обмежено застосовний для введення хірального замісника в α -атом відносно азоту, оскільки оснований на хіральних алкілюючих агентах, для отримання яких необхідно здійснення багатостадійного синтезу.

Даний винахід включає спосіб отримання сполуки формули VII



VII

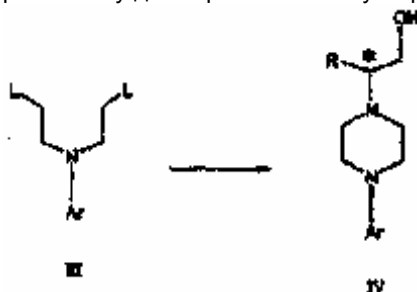
де

R являє собою C₁-C₃алкіл,

Y являє собою C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкіл, C₃-C₇циклоалкіл або C₃-C₇циклоалкокси,

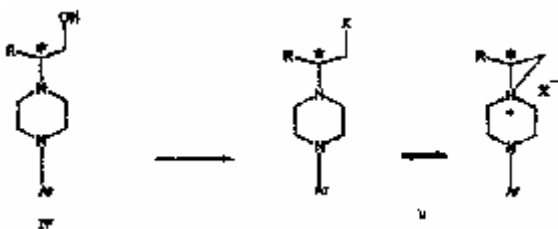
Ag являє собою 2,3-дигідробензодіоксин-5-іл або феніл, необов'язково заміщений і, що містить до трьох замісників, незалежно вибраних з галогену, метокси, галогенметилу, дигалогенметилу і тригалогенметилу, вказаний спосіб включає:

а) взаємодію сполуки формули III з хіральним 2-аміно-1-(C₃-C₅)алканолом в полярному апротонному розчиннику для отримання сполуки формули IV



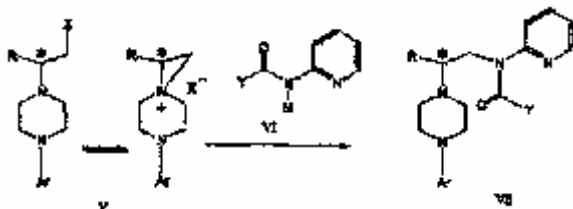
де L являє собою відхідну групу, вибрану з Cl, Br, мезилату і тозилату, і * вказує хіральний центр;

б) перетворення сполуки формули IV в сполуку формули V



де X являє собою Cl, Br, трифлат, тозилат або мезилат; і

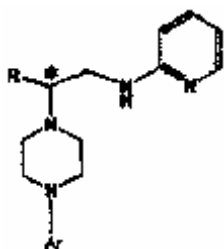
с) обробку сполуки формули V сполукою формули VI в апротонному розчиннику



де M являє собою лужний метал (наприклад, Na, Li, K), і Y являє собою фрагмент, вибраний з групи, що включає C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкіл, C₃-C₇циклоалкіл і C₃-C₇циклоалкокси.

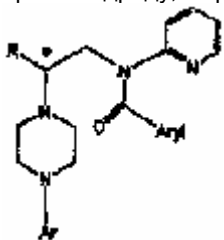
Даний винахід включає також спосіб отримання сполуки формули IX, що включає стадії (a), (b) і (c), описані вище, а також додаткові стадії:

(d) обробку сполуки формули VII протонною кислотою з отриманням сполуки формули VIII



VIII

(e) обробку сполуки формули VIII ароїльною сполукою, вибраною з ароїлхлориду, ароїлброміду і ароїлангідриду, в присутності основи для отримання сполуки формули IX

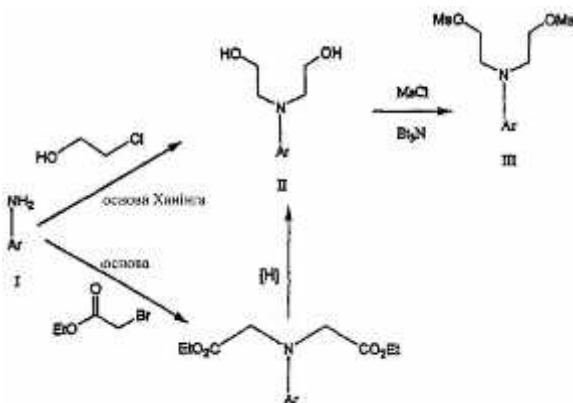


IX

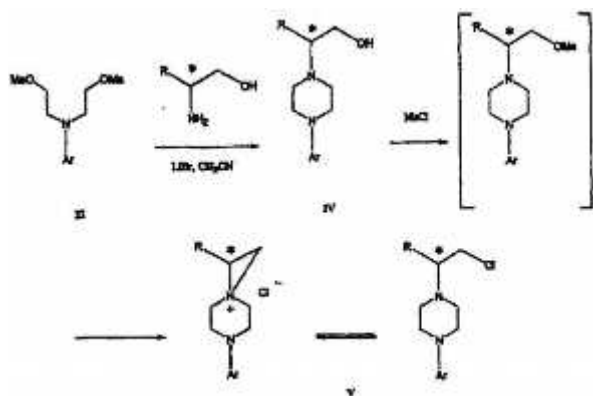
де Ar' являє собою C_6 - C_{12} ароматичну групу, необов'язково заміщену і, що містить до трьох замісників, незалежно вибраних з групи, що включає атоми галогенів, алкіл, алкокси, алкоксикарбоніл, нітро, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, галогеналкіл, дигалогеналкіл, тригалогеналкіл, нітрил і амідозамісники, кожний з яких містить не більше шести атомів вуглецю.

Переважає втілення даного винаходу являє собою спосіб отримання N-арилпіперазинів з хіральними N'-1-[бензоіл(2-піридил)аміно]-2-пропановими бічними ланцюгами, які зв'язують 5HT рецептор. Інше втілення даного винаходу являє собою спосіб отримання їх проміжних продуктів. У способі даного винаходу хіральний замісник вводиться на стадії утворення піперазинового кільця.

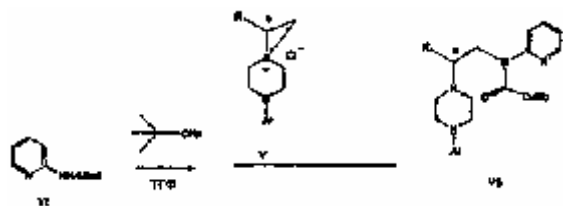
У переважному втіленні даного винаходу синтез починається з отримання димезилатного похідного формули III спочатку діалкілюванням аніліну формули I хлоретанолом для отримання діолу формули II. Альтернативно, діол формули II отримують діалкілюванням аніліну алкілгалогенацетатом з подальшим відновленням. Дві гідроксильні групи звичайно перетворюються у відповідні групи, що видаляються, такі як мезилатні групи, що видаляються:



Димезилат взаємодіє з хіральним 2-аміно-1-пропанолом (аланінол) для отримання цільового піперазину. В інших втіленнях даного винаходу хіральне амінопохідне являє собою 2-аміно-1-бутанол, 2-аміно-1-пентанол або 2-аміно-3-метил-1-бутанол. Групи, що видаляються, які можуть використовуватися при практичному здійсненні даного винаходу, не є мезилатними групами, і являють собою тозилат, хлор або бром. Хіральність амінного компонента залишається незмінною в даному способі. Спиртова група, яка не вимагає захисту в процесі циклізації, зберігається для подальших структурних перетворень. Отриманий первинний спирт потім активується для заміщення, наприклад, обробкою метансульфонілхлоридом або - бромідом. Вважається, що дана реакція приводить, до отримання мезилату, який є перехідним проміжним продуктом і приводить до отримання сполуки формули V.

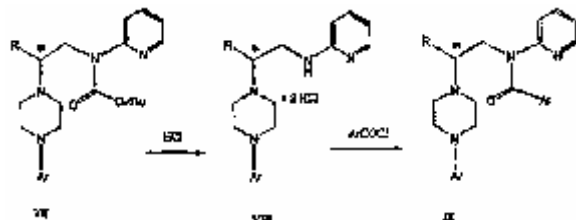


У переважному втіленні даного винаходу сполука формули V взаємодіє з аніоном, отриманим з 2-(t-Вос)-амінопіридину, для введення амінофенільного бічного ланцюга і отримання сполуки формули VII.

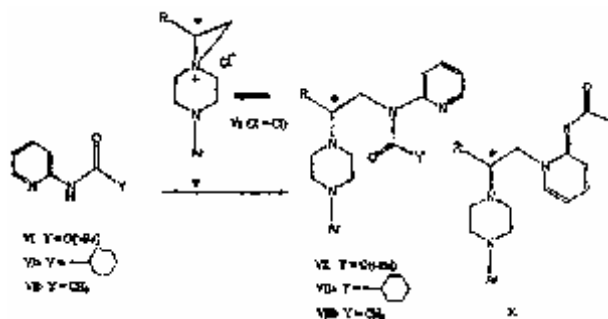


Даний винахід включає також застосування замість третбutoксигрупи інших груп; відповідними групами є C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкіл, C₃-C₇циклоалкіл і C₃-C₇циклоалкокси. Коли така група являє собою одну із згаданих вище циклічних груп, один або декілька атомів вуглецю можуть знаходитися поза кільцем, і вказана група може являти собою, наприклад, циклогексилметокси або етил цикл опентил.

Сполука формули VII може далі реагувати з отриманням сполук формул VIII і IX. Переважно, захисна t-Вос-група видаляється за допомогою HCl/EtOH для отримання аміну формули VIII у вигляді HCl солі. Сіль може використовуватися відразу для введення вільної функціональної NH групи. Хоча у втіленні, наведеному нижче, показано ацилювання ароїлхлоридами, в практиці даного винаходу можуть використовуватися і інші ацилпохідні.



Оскільки в даному синтезі хіральний замісник вводиться на стадії утворення піперазину, все що для цього необхідно - це хіральний амін. Реакція несподівано дуже ефективна навіть при наявності розташованої близько вільної гідроксильної групи (наприклад, III IV).



У подальшому гідроксильна група може використовуватися для введення амінопіридинильної функціональної групи реакцією заміщення. На перший погляд і з попереднього рівня відразу важко оцінити, наскільки серйозно побічні реакції, описані вище, можуть ускладнювати таке заміщення. Багато що залежить від специфічного агента алкілювання. [У публікації WO 9703982] описано, що амінопіридин VIa в особливих умовах може зазнавати взаємодії із сполуками загальної формули Va, де X являє собою групу, що видаляється, для отримання VIIa. При розробці даного винаходу заявниками було виявлено, що аніон алкілацїлсполук (тобто VIb) при взаємодії з V (X=Cl) приводить до отримання значної кількості (-20%) небажаного продукту алкілювання азоту піридинільного кільця з отриманням сполуки X. В переважному втіленні

даного винаходу Y являє собою алкоксигрупу.

Даний винахід забезпечує практичне здійснення синтезу N-арилпіперазинів, де хіральний замісник вводиться на стадії утворення піперазинового кільця, а 2-амінопіридинний замісник вводиться за допомогою реакції заміщення.

Застосування t-Вос-2-амінопіридину, VI, як описано в даному винаході, приводить до значного зниження кількості (<7%) побічного продукту і підвищення частки бажаної сполуки VII. Як показано в попередньому розділі, захисна t-Вос-група легко віддається, і після цього вільний амін може зазнавати ацилювання.

У даному описі і в прикладеній формулі винаходу, якщо не вказано іншого значення, термін "галоген" відноситься до F, Cl і Br, терміни "алкіл", "алкан", "алканол" і "алкокси" включають алкільні групи з прямим і розгалуженим ланцюгом.

Приведені далі приклади представлені для ілюстрації деяких втілень даного винаходу, але не повинні розглядатися як такі, що обмежують сферу даного винаходу.

Приклад 1

2-[(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)-(2-гідроксіетил)аміно]етанол (II)

2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-5-іламін (31,1г, 0,2моль) змішують з 2-хлоретанолом (210мл, 3,1моль) і основою Ханіга (105мл, 0,6моль). Отриманий темний розчин нагрівають до 120°C і перемішують при цій температурі при постійному контролі складу реакційної маси за допомогою ВЕРХ. Через 12,5 години реакцію зупиняють. Додають етилацетат (300мл) і розчин промивають розбавленим розчином солі (1×250мл), потім розчином солі (2×75мл). Водні шари об'єднують, значення рН доводять до 7 доданням K₂CO₃ і розчин знову промивають етилацетатом (2×100мл). Органічні шари об'єднують і екстрагують 2N HCl (3×150мл). Отриманий водний розчин нейтралізують твердим K₂CO₃ до pH7 і екстрагують етилацетатом (3×100мл). Органічну фазу сушать MgSO₄ концентрують і додають толуол (2×50) для видалення залишкової кількості хлоретанолу. Отримують 39,6г (80%) неочищеного продукту у вигляді темної олії з чистотою 94% (площ.) (PX-MC). ¹H ЯМР (CDCl₃), δ: 6,88-6,70 (м, 3H), 4,34-4,22 (м, 4H), 3,54 (т, J=7,53 Гц, 4H), 3,18 (т, J=7,5Гц, 4H).

Приклад 2

2-[(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)-(2-метансульфонілоксіетил)аміно]етилловий ефір метансульфонової кислоти (III)

До розчину сполуки II (39,6г, 0,165моль) і триетиламіну (69мл, 0,5моль) в метилехлориді (250мл), що охолоджується на крижаній бані до 5°C, додають розчин мезилхлориду (38мл, 0,5моль) в метилехлориді (50мл). Додання проводять протягом 0,5 години при температурі не більше 18°C. Крижану баню видаляють і отриману суспензію перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. У цей час ТШХ і ВЕРХ показують зникнення початкових речовин. Реакційну суміш промивають водою (1×150мл) і 5% водним розчином NaHCO₃ (1×150мл), сушать MgSO₄ і концентрують з отриманням III у вигляді олії червоного кольору, вихід неочищеного продукту становить 67,0г (102%). ¹H ЯМР (CDCl₃), δ: 6,85 (м, 1H), 6,63 (м, 2H), 4,28 (м, 8H), 3,55 (т, J=7,5Гц, 4H), 2,97 (с, 6H).

Приклад 3

2-[(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]пропан-1-ол (IV)

Димезилат III (67,0г, 0,17моль), D-аланінол (14,0г, 0,19моль), бромід літію (31,0г, 0,35моль) і карбонат калію (74,8г, 0,54моль) змішують з ацетонітрилом (750мл). Отриману суспензію кип'ятять із зворотним холодильником (82°C) протягом 27 годин, контролюючи склад реакційної суміші ВЕРХ. Реакційну суміш охолоджують, фільтрують і виділений осад промивають ацетонітрилом. Маточну рідину концентрують до невеликого об'єму, фільтрують через 200 см³ силікагелю і елюють 1,5л 10% MeOH в EtOAc. Розчинник видаляють на ротормному випарнику, залишок знов розчиняють в EtOAc (200мл). Отриманий розчин промивають водою (2×50мл), сушать MgSO₄ і концентрують з отриманням IV у вигляді густої золотистої олії, яка поступово кристалізується; вихід 29,4г (63%), чистота 88,3% (площ.) (PX-MC). Температура плавлення 91-92°C. ¹H ЯМР (CDCl₃), δ: 6,78 (т, J=7,5Гц, 1H), 6,55 (м, 2H), 4,29 (м, 4H), 3,45 (дд, J=11,5Гц, 1H), 3,38 (т, J=11Гц, 1H), 3,10 (уш.м, 4H), 2,86 (м, 3H), 2,63 (м, 2H), 0,96 (д, J=7,5Гц, 3H).

Приклад 4

6-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)-1-метил-6-аза-3-оніаспіро[2,5]октанхлорид (V)

Неочищений продукт IV (29,4г, 0,106моль) і триетиламін (16,2мл, 0,116моль) розчиняють в CH₂Cl₂ (150мл) і до отриманого розчину додають розчин мезилхлориду (8,6мл, 0,111моль) в CH₂Cl₂ (50мл) при охолодженні до 5-15°C протягом 0,5 години. Перемішування продовжують при кімнатній температурі протягом ночі, отримуючи прозорий червоний розчин. Отриманий розчин промивають водою (1×100мл) і 5% води. NaHCO₃ (1×100мл). Об'єднані водні шари знов промивають CH₂Cl₂ (2×50мл). Органічні шари сушать MgSO₄ і концентрують, отримуючи 31,6г (101%) продукту V у вигляді густої червоної олії. ¹H ЯМР (CDCl₃), δ: 6,76 (т, J=7,5Гц, 1H), 6,55 (м, 2H), 4,27 (м, 4H), 4,11 (м, 1H), 3,10 (м, 4H), 2,8-2,64 (м, 5H), 2,54. (дд, J=7,5, 15Гц, 1H), 1,55 (д, 3H).

Приклад 5

трет-Бутиловий ефір {2-[4-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]пропіл}піридин-2-ілкарбамінової кислоти (VII)

t-Вос-2-амінопіридин (24,7г, 0,127моль) і трет-бутоксид натрію (19,3г, 0,2моль) змішують з ТГФ (250мл) і перемішують протягом 0,5 години при кімнатній температурі. До суміші додають хлорид V (31,6г, 0,106моль) в ТГФ (100мл), потім твердий K₂CO₃ (23,4г, 0,17моль). Реакційну суміш нагрівають до температури кипіння (68°C) і кип'ятять із зворотним холодильником, контролюючи склад суміші ТШХ (EtOAc/гексан 3:2об./об.). Початкові речовини повністю зникають через 97 годин. Реакційну суміш охолоджують, розбавляють EtOAc (400мл), промивають водою (3×150мл) і розчином солі (1×100мл). Водні шари піддають зворотній екстракції EtOAc (2×75мл). Об'єднаний органічний розчин сушать MgSO₄ і концентрують, отримуючи 49г неочищеної олії, що містить (PX-MC) 67,9% VII (вихід - 69%) і 10,8% V. ¹H ЯМР (CDCl₃), δ: 8,35 (м, 1H), 7,66-7,45 (м, 2H), 7,00 (м, 1H), 6,75 (т, J=7,5Гц, 1H), 6,55 (уш.д, 1H), 6,4 (уш.д, 1H), 4,3-4,15 (м, 6H), 3,82 (дд, J=7,14Гц, 1H), 2,88 (м, 2H),

2,70 (м, 4H), 2,50 (м, 2H), 1,50 (с, 9H), 0,94 (д, J=7,5Гц, 3H).

Приклад 6

{2-[4-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]пропіл}піридин-2-іламін (VIII)

Сполуку VII у вигляді неочищеної олії (49,0г, 0,106 моль) розчиняють в етанолі (150 мл) і до отриманого розчину додають 1N розчин HCl в етанолі (212мл). Отриманий розчин кип'ятять із зворотним холодильником протягом 18 годин, потім концентрують у вакуумі до невеликого об'єму (~100мл) доти, поки не починає кристалізуватися продукт. До отриманої суспензії повільно невеликими порціями додають ефір (100мл) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Біло-сірі кристали фільтрують і промивають сумішшю етанол/ефір (50:50), отримуючи 22,2г сполуки VIII (49% для трьох стадій). Чистота (PX-МС) дорівнює 97,9%. Продукт перекристалізовують з метанолу (150мл) і ефіру (200мл) з отриманням 19,3г VIII з чистотою 99%. ¹H ЯМР (CD₃OD), δ: 8,01 (м, 2H), 7,30 (д, J=9Гц, 1H), 7,08 (т, J=7,4Гц, 1H), 6,82 (т, J=8,1Гц, 1H), 6,63 (м, 2H), 4,30 (м, 4H), 4,10 (м, 1H), 3,80-2,90 (м, 9H), 1,55 (д, J=6,2Гц, 3H). Т пл.=245-248°C.

Приклад 7

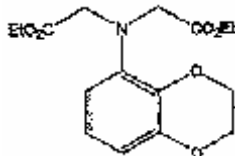
4-Ціано-N-{2-[4-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-5-іл)піперазин-1-іл]пропіл}-N-піридин-2-ілбензамід (IXa)

Сполуку VIII (18,7г, 0,044моль) додають до розчину K₂CO₃ (21,2г, 0,15моль) в 75мл води, змішаної з 90мл EtOAc, при 0-5°C. Отриману двофазну систему перемішують протягом 0,5 години до розчинення всіх твердих речовин. Потім протягом 15 хвилин додають розчин п-ціанобензоїлхлориду (8,0г, 0,048моль) в EtOAc (35мл) при 5-7°C. Охолоджуючу баню видаляють і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Повноту протікання реакції визначають за допомогою ТШХ.

Органічний шар відділяють і промивають водою (1×50мл) і розчином солі (1×50мл). Об'єднані водні шари знов промивають EtOAc (1×60мл). Об'єднані EtOAc фракції сушать MgSO₄ і фільтрують, потім кип'ятять із зворотним холодильником протягом 0,5 години з деревним вугіллям Darco (2г) і фільтрують через целіт. Маточну рідину розбавляють гептаном (90мл), змішують з силікагелем (20г) і залишають на 2 години. Силікагель відфільтровують, фільтрат концентрують, отримуючи вільну основу IXa у вигляді густої олії з чистотою (PX) 94,5%.

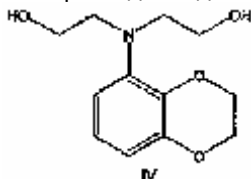
Отриману олію розчиняють в EtOAc (100мл) і обробляють 37мл 1,2N розчином HCl в EtOAc при 20-25°C. Гідрохлорид, що випав в осад у вигляді твердої білої речовини, виділяють фільтруванням і сушать у вакуумі при 50°C, отримуючи 20,8г IX (91% на цій стадії, 19,4% на семи стадіях, починаючи зі). ¹H ЯМР (CD₃OD), δ: 8,59 (м, 1H), 7,72 (м, 1H), 7,66 (д, J=8,3Гц, 2H), 7,53 (д, J=8,3Гц, 2H), 7,36 (м, 1H), 7,03 (д, J=8,3Гц, 1H), 6,83 (м, 1H), 6,66 (м, 2H), 4,52 (м, 1H), 4,30 (м, 5H), 3,90 (м, 1H), 3,72 (м, 4H), 3,61 (м, 4H), 3,45 (м, 1H), 3,20 (м, 2H), 1,50 (д, J=7Гц, 3H).

Приклад 8: Алкілювання бензодіоксананіліну до складного діефіру



Суміш бензодіоксананіліну (3,0г, 20ммоль), етилбромацетату (7,5мл, 68ммоль), основи Ханіга (12,5мл, 72ммоль) і NaI (0,3г, 2,0ммоль) в толуолі (30мл) кип'ятять із зворотним холодильником протягом 23 годин. Після цього реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і додають воду (25мл). Розділяють два шари. Водний шар екстрагують толуолом (25мл). Об'єднані органічні шари сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують у вакуумі, отримуючи 6,5г (100%) складного діефіру у вигляді коричневої олії. ¹H ЯМР (CDCl₃), δ: 6,70 (т, J=8,1Гц, 1H), 6,3-6,6 (м, 2H), 4,1-4,3 (м, 12H), 1,2-1,3 (м, 6H).

Приклад 9: Відновлення бензодіоксанового діефіру до двоатомного спирту



Суміш діефіру (24г, 74,3ммоль) в ТГФ (240мл) охолоджують до 0-5°C, потім повільно додають гранули ЛАН (9,9г, 260ммоль), підтримуючи температуру реакції нижче 10°C. Після додання ЛАН охолоджуючу баню прибирають і перемішування продовжують протягом ночі. Після перемішування протягом 18 годин реакційну суміш охолоджують до 0±5°C на охолоджуючій бані зі сумішшю сухий лід/IPA. До реакційної суміші повільно додають воду (10мл), потім 15% водний розчин гідроксиду натрію (10мл) і знову воду (30мл). Отриману суміш перемішують протягом 30 хвилин і потім фільтрують. Твердий осад промивають ТГФ (100мл). Фільтрат концентрують у вакуумі, отримуючи 14,5г (81%) двоатомного спирту формули IV у вигляді густої прозорої олії з чистотою 98% (площ) (PX-МС). ¹H ЯМР (CDCl₃), δ: 6,88-6,70 (м, 3H), 4,34-4,22 (м, 4H), 3,54 (т, J=7,5Гц, 4H), 3,18 (т, J=7,5Гц, 4H).

Безліч видозмін даного винаходу, не відображених в даному описі, будуть зрозумілі кваліфікованому фахівцеві. Даний винахід не обмежується наведеними в описі ілюстративними втіленнями, але включає всі об'єкти, що входять в об'єм прикладеної формули винаходу, і їх еквіваленти.