



(19) **UA** (11) **71 590** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07D 263/58, 413/04, A 61K**
31/42

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2001064076, 10.11.1999

(24) Дата начала действия патента: 15.12.2004

(30) Приоритет: 13.11.1998 EP 98203871.3

(46) Дата публикации: 15.12.2004

(86) Заявка РСТ:
РСТ/EP99/08702, 19991110

(72) Изобретатель:

Тоороп Геррит П., NL,
Фенстра Рулоф В., NL,
ван дер Хейден, NL,
Мос Йоганнес, NL,
Лонг Стивен К., NL,
Виссер Гербен М., NL,
Крузе Корнелис Г., NL,
ван Шарренбург Густав Й.М., NL,
Тоороп Анна Г. (наследница умершего
изобретателя), NL

(73) Патентовладелец:

ДЮФАР ИНТЕРНЕШНЛ РИСЕЧ Б.В., NL

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИПЕРАЗИНА И ПИПЕРИДИНА

(57) Реферат:

Изобретение касается группы новых производных пиперазина и пиперидина формулы (I), где S_1 - водород, галоген, алкил (C_{1-3}), CN, CF_3 , OC_3 , SC_3 , алкокси(C_{1-3}), амино-, моно- или диалкил(C_{1-3})замещенное amino- или гидроксигруппа,Z - =C или -N, R_1 и R_2 - независимо H или алкил(C_{1-3}), или R_1 и R_2 вместе образуют мостик с 2 или 3 атомами C, R_4 - водород или алкил(C_{1-3}), Q - метил, этил, этил замещен одним или несколькими атомами фтора, циклопропилметил, возможно замещенный

одним несколькими ли атомами фтора, и их солей и пролекарств. Установлено, что эти соединения проявляют частичный агонизм к D_2 -рецептору допамина и деятельности, вызванной агонизмом рецептора 5-HT_{1A} серотонина.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2004, N 12, 15.12.2004. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **71 590** (13) **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07D 263/58, 413/04, A 61K**
31/42

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 2001064076, 10.11.1999

(24) Effective date for property rights: 15.12.2004

(30) Priority: 13.11.1998 EP 98203871.3

(46) Publication date: 15.12.2004

(86) PCT application:
PCT/EP99/08702, 19991110

(72) Inventor:

Toorop Guerit P., NL,
Fenstra Rulof V., NL,
van der Heiden, NL,
Mos Yohannes, NL,
Long Steven K., NL,
Wisser Gerben M., NL,
Kruse Kornelis G., NL,
van Sharrenburg Gustav Y.M., NL,
Toorop Anna G. (heiress of the died inventor), NL

(73) Proprietor:

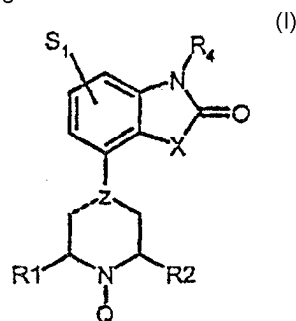
DUPHAR INTERNATIONAL RESEARCH B.V., NL

(54) piperazine and piperidine derivatives

(57) Abstract:

The invention relates to a group of novel piperazine and piperidine derivatives of formula (I), wherein: S_1 is hydrogen, halogen, alkyl (1-3C), CN, CF_3 , OCF_3 , SCF_3 , alkoxy (1-3C), amino or mono- or di-alkyl (1-3C) substituted amino, or hydroxy; X represents NR_3 , S, CH_2 , O, SO or SO_2 , wherein R_3 is H or alkyl (1-3C);Z represents =C or -N; - R_1 and R_2 independently represent H or alkyl (1-3C), or R_1 and R_2 together can form a bridge of 2 or 3 C-atoms; R_4 is hydrogen or alkyl (1-3C); Q is methyl, ethyl, ethyl substituted with one or more fluorine atoms, cyclopropyl - methyl, optionally substituted with one or more fluorine atoms, and salts and prodrugs thereof. It has been found that these compounds have both partial dopamine D_2 -receptor agonism and partial serotonin 5-HT_{1A}-receptor

agonism mediated activities.



Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2004, N 12, 15.12.2004. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **71 590** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07D 263/58, 413/04, A 61K**
31/42

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2001064076, 10.11.1999

(24) Дата набуття чинності: 15.12.2004

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 13.11.1998 EP 98203871.3

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 15.12.2004

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
PCT/EP99/08702, 19991110

(72) Винахідник(и):

Тоороп Герріт П., (помер) , NL,
Фенстра Рулоф В. , NL,
ван дер Хейден Йоганес А.М. , NL,
Мос Йоганнес , NL,
Лонг Стівен К. , NL,
Віссер Гербен М. , NL,
Крузе Корнеліс Г. , NL,
ван Шарренбург Густав Й.М., NL,
Тоороп Анна Г. (спадкоємиця померлого
винахідника), NL

(73) Власник(и):

ДЮФАР ІНТЕРНЕТНЛ РІСЬОЧ Б.В., NL

(54) ПОХІДНІ ПІПЕРАЗИНУ ТА ПІПЕРИДИНУ

(57) Реферат:

Винахід стосується групи нових похідних
піперазину та піперидину формули (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 утворюють місток з

2 чи 3 атомів C, R₄ - водень або алкіл(C₁₋₃), Q -
метил, етил, етил заміщений одним чи кількома
атомами фтору, циклопропілметил, можливо
заміщений одним чи кількома атомами фтору, та
їхніх солей та проліків. Встановлено, що ці
сполуки проявляють частковий агонізм до
D₂-рецептора допаміну та діяльності, спричиненої
агонізмом рецептора 5-HT_{1A} серотоніну.

Опис винаходу

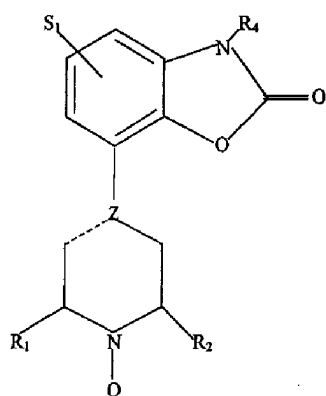
Винахід стосується нової групи похідних піперазину та ді-дегідропіперидину, які посідають цікавих фармакологічних властивостей завдяки сполученню медіації часткового агонізму рецептора D₂-допаміну та часткового агонізму рецептора 5-HT_{1A}. Крім того, має місце спорідненість до адренергічних D₂-рецепторів.

З Європейської заявки 0189612 відомо, що похідні піперазину, в яких один атом азоту заміщено 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 заміщено 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)2H-індол-2-один та подібні сполуки мають беззаспокійливі властивості.

Нині несподівано встановлено, що невеличка група похідних піперазину та піперидину 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]-спіроперідол-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 аденілатциклази, Anal. Biochem., 1974, 58: 541-548 та Weiss S., Sebben M., Bosckaert 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, Moléwijk 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 атипівих 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 набута 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, р-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 О-(ацілоксиметилу-карбамату), карбамат або енамін.

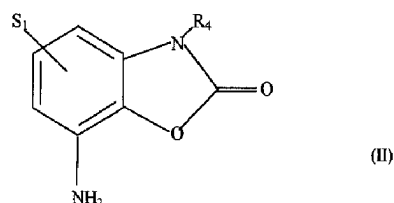
Ці сполуки та їхні солі можуть вводитися до організму звичайними способами із застосуванням допоміжних речовин, наприклад, рідких та твердих носіїв.

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

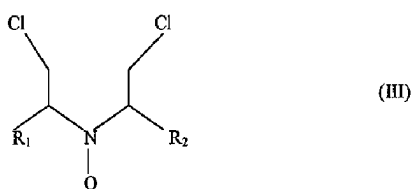
Сполуки формули (I) можна одержати реакцією відповідної сполуки, де Q - водень, зі сполукою, Q-Гал, де Q - метил (можливо фторований), етил або (можливо фторований) циклопропілметил, а Гал - галоген, переважно йод. Цю реакцію можна провадити у розчиннику, наприклад, ацетонітрилі, у присутності основи,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

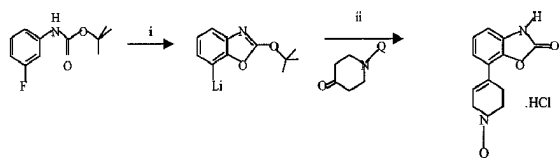


зі сполукою формули (III)



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:



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-H.HCl суспендують у 25мл ацетонітрилу та 0,34мл (4,4ммоль) етилідиду 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 SiO_2 . Одержану суспензію концентрують у вакуумі до порошку, який засипають догори хроматографічної колонки, після чого провадять цикл хроматографії (SiO_2 , елюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5), одержуючи 0,55г білої твердої маси. Останню викристалізують з EtOAc/Еон (приблизно 1/1), до якої додають 1,1 еквіваленту 1М HCl/EtOH. Кристали відфільтровують, промивають відповідно EtOAc та діетиленфіром і після сушки одержують 0,5г (вихід 42%) цільової солі HCl сполуки, де S_1 , R_1 , R_2 та R_4 - водень, X - кисень, ...Z є -N, а Q - етил, з точкою топлення 280-282°C.

Приклад 2

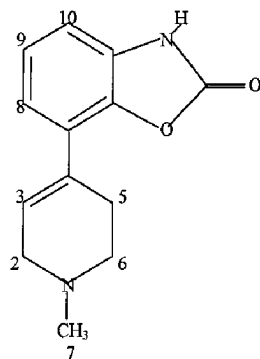
6,0г (40ммолів) сполуки формули (II), де S_1 та R_4 - водень, а X - кисень, розчиняють у 150мл хлорбензолу, після чого додають 8,47г (44ммоль) N-метил-біс(хлоретил)амінмоногідрохлориду. Реакційну суміш перемішують та нагрівають зі зворотним холодильником. Воду, присутню у вихідних матеріалах, видаляють 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 (SiO_2 , елюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ = 97/2,5/0,5). Одержують 4,5г твердої маси, яку розчиняють у 96% EtOH (біля 300мл), 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 S_1 , R_1 , R_2 та R_4 - 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 нагрітиса до кімнатної температури та перемішують ще протягом 16 годин. Після того до суміші повільно додають розчин 1,5мл (83ммоль) H_2O у 50мл MeOH, а потім додають 100мг SiO_2 . Суспензію випарюють насуху, одержаний порошок висипають догори хроматографічної колонки й виконують цикл "миттєвої" хроматографії (SiO_2 , перший елюент EtOAc, другий елюент MeOH/EtOAc/триетиламін 15/85/1), одержуючи 12,4г темно-жовтої олії.

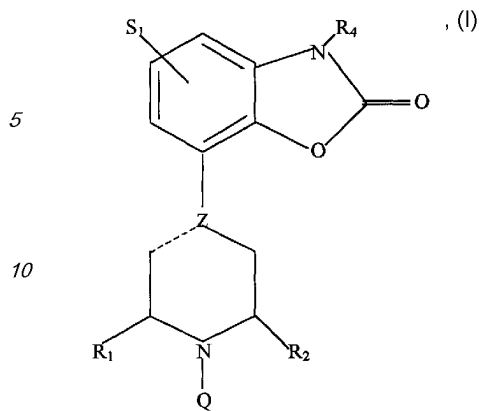
При перемішуванні 4,7г (15,5ммоль) одержаного продукту розчиняють у 100мл діоксану, після чого додають 100мл концентрованої HCl й нагрівають одержану суміш зі зворотним холодильником 1 годину. Суміші дають дійти до кімнатної температури, а потім концентрують у вакуумі, одержуючи тверду масу. Її суспендують та перемішують в ізопропанолі, відфільтровують твердий продукт і промивають його послідовно EtOAc, діетиленфіром 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 S_1 , R_1 , R_2 та R_4 - водень, X - кисень, ...Z є =C, а Q - метил, ^1H -ЯМР (400МГц, D_2O):

^1H -ЯМР (400МГц, D_2O): 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:



Формула винаходу

1. Похідні піперазину та піперидину формули (I)



де S_1 - водень, галоген, алкіл(C_{1-3}), CN, CF_3 , OCF_3 , SCF_3 , алкокси(C_{1-3}), аміно-, моно- або діалкіл(C_{1-3})заміщена аміно- або гідроксигрупа,

-Z - =C або -N,

R_1 та R_2 - незалежно H або алкіл(C_{1-3}), або R_1 та R_2 разом можуть утворювати місток з 2 чи 3 атомів C,

R_4 - водень або алкіл(C_{1-3}),

Q - метил, етил, етил заміщений одним чи кількома атомами фтору, циклопропілметил, можливо заміщений одним чи кількома атомами фтору, та їхні солі й проліки.

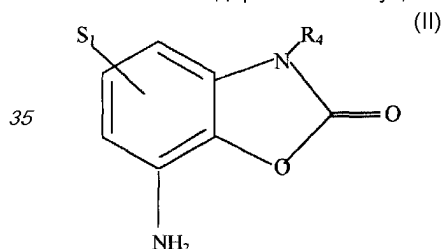
2. Сполуки за п. 1, які відрізняються тим, що S_1 , R_1 , R_2 та R_4 - водень, Q - метил або етил,Z має ті самі значення, що наведені у п. 1.

3. Сполуки за п. 2, які відрізняються тим, щоZ є -N.

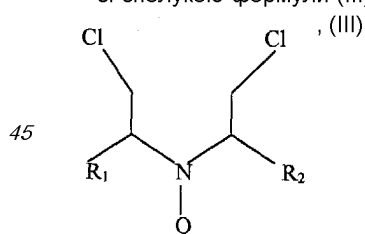
4. Сполуки за п. 3, які відрізняються тим, що Q - метил.

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, деZ є -N, при якому проводять реакцію сполуки формули (II)

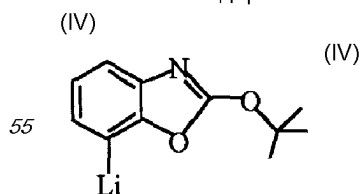


зі сполукою формули (III)



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

7. Спосіб одержання сполук, вказаних у п. 1, деZ є =C, при якому проводять реакцію сполуки формули



з похідним піперидону, можливо заміщеним R_1 та/або R_2 , яке містить групу Q, з наступним зневоднюванням та зняттям захисту.

8. Фармацевтична композиція, яка містить принаймні одну сполуку, вказану у п. 1, як діючу речовину.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2004, N 12, 15.12.2004. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.