



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 125 566** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁶ **C 07 D 405/02, 411/02, 413/02, 295/10, 319/18**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 94030476/04, 01.12.1992
(30) Приоритет: 05.12.1991 GB 9125900.2
(46) Дата публикации: 27.01.1999
(56) Ссылки: EP A, 0138280, 1985. EP A, 04 81744, 22.04.92. GB A, 2230781, 1990. SU, 534071, 1980.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 03.06.94
(86) Заявка РСТ: GB 92/02228 (01.12.92)
(87) Публикация РСТ: WO 93/11122 (10.06.93)
(98) Адрес для переписки: 103735 Москва, ул.Ильинка 5/2 Союзпатент

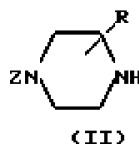
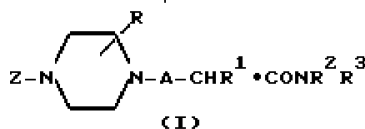
(71) Заявитель:
Джон Вайс энд Бразер Лимитед (GB)
(72) Изобретатель: Ян Энтони Клифф (GB)
(73) Патентообладатель:
Джон Вайс энд Бразер Лимитед (GB)

(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ ПИПЕРАЗИНА, СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ**

(57) Реферат:

Производные пиперазина общей формулы I, в которой А - алкиленовая цепь с 1 или 2 атомами углерода; Z - дигидробензодиоксинильный радикал, возможно замещенный дигидрокси(C₁₋₄)алкилом; R - водород; R¹ - фенил; R² и R³ вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют насыщенное C₃₋₁₀ гетероциклическое кольцо, или их фармацевтически приемлемые соли, получают алкилированием соединения формулы II алкилирующим агентом формулы X - A - CHR¹CONR²R³, в которой X - уходящая группа, такая, как галоген, или алкил- или арилсульфонилокси

группа. Соединения формулы I воздействуют на центральную нервную систему путем связывания с рецепторами 5-HT_{1A} и могут использоваться для лечения заболеваний ЦНС. 3 с. и 3 з.п. ф-лы.





(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 125 566** ⁽¹³⁾ **C1**
 (51) Int. Cl.⁶ **C 07 D 405/02, 411/02, 413/02, 295/10, 319/18**

RUSSIAN AGENCY
 FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

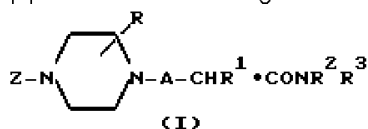
(21), (22) Application: 94030476/04, 01.12.1992
 (30) Priority: 05.12.1991 GB 9125900.2
 (46) Date of publication: 27.01.1999
 (85) Commencement of national phase: 03.06.94
 (86) PCT application:
 GB 92/02228 (01.12.92)
 (87) PCT publication:
 WO 93/11122 (10.06.93)
 (98) Mail address:
 103735 Moskva, ul. Il'inka 5/2 Sojuzpatent

(71) Applicant:
 Dzhon Vajs ehnd Brazer Limited (GB)
 (72) Inventor: Jan Ehntoni Kliff (GB)
 (73) Proprietor:
 Dzhon Vajs ehnd Brazer Limited (GB)

(54) PIPERAZINE DERIVATIVES, METHODS OF THEIR SYNTHESIS

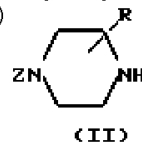
(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry. SUBSTANCE: invention relates to derivatives of piperazine of the general formula (I) where A is



an alkylene chain with 1 or 2 carbon atoms; Z - dihydrobenzodioxynyl radical possibly substituted with dihydroxy-(C₁₋₄)-alkyl; R - hydrogen; R¹ - phenyl; R² and R³ together with nitrogen atom to which they both bound form saturated C₃₋₁₀-heterocyclic ring, or their pharmaceutically acceptable salts.

Compounds are synthesized by alkylation of compound of the formula (II) with

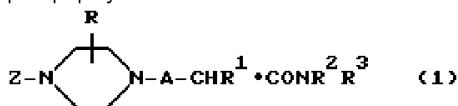


an alkylating agent of the formula X-A-CHR¹CONR²R³ where X - halogen, or alkyl-, or arylsulfonylhydroxy-group to be removed. Compounds of the formula (I) show effect on central nervous system by binding with 5-HT_{1A} receptors and can be used for treatment of patients with CNS disorders. EFFECT: improved method of synthesis, enhanced effectiveness of compounds. 6 cl, 9 ex

Изобретение относится к производным пиперазина и к способам их получения. Описываются также их применение и фармацевтические композиции, содержащие данные соединения. Новые соединения воздействуют на центральную нервную систему путем связывания с 5-HT рецепторами (как будет более подробно объяснено ниже) и могут, таким образом, применяться как медикаменты для лечения людей и других млекопитающих.

В заявках Великобритании 2230781-A и 2230780-A описываются родственные производные пиперазина, которые проявляют сродство к 5-HT_{1A} рецептору.

Новые соединения согласно настоящему изобретению представляют соединения общей формулы



и их фармацевтически приемлемые соли с кислотами и кислотно-аддитивные соли.

В формуле (1):

A - алкиленовая цепь из 1 или 2 атомов углерода, необязательно замещенная одной или более низшими алкильными группами;

Z - дигидробензодиксинильный радикал;

R представляет водород;

R¹ представляет фенил;

R² и R³ вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, представляют насыщенное C₃ - C₁₀ гетероциклическое кольцо, которое может содержать дополнительный гетероатом (например, азетидиновое, пирролидиновое, пиперидиновое, гексагидроазепиновое, гептаметилениминовое, морфолиновое или пиперазиновое кольцо, необязательно замещенное низшим алкилом, арилом или арил(низшим) алкилом).

Используемый здесь термин "низший" означает, что упомянутый радикал содержит 1 - 6 атомов углерода. Предпочтительно такие радикалы содержат 1 - 4 атомов углерода. Примерами алкильных радикалов являются метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил и изопентил.

Примерами предпочтительных соединений являются:

соединения, в которых A - этилен;

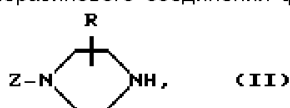
соединения, в которых

NR²R³ представляет пиперидиновое или гексагидроазепиновое кольцо;

соединения, в которых R - водород;

соединения, в которых R¹ - есть фенил.

Соединения по изобретению могут быть получены известными методами из известных исходных веществ или из исходных веществ, которые могут быть получены традиционными методами. Один из способов согласно изобретению включает алкилирование пиперазинового соединения формулы



где Z и R определены выше, алкилирующим агентом, дающим группу -A-CHR¹CONR²R³, (III)

где A, R¹, R² и R³ определены выше.

Алкилирующим агентом является, например, соединение формулы



где A, R¹, R² и R³ определены выше, а X - уходящая группа, такая, как галоген, или алкил- или арил-сульфонилоксигруппа.

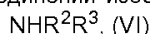
В альтернативном случае алкилирующим агентом может быть ненасыщенное соединение формулы



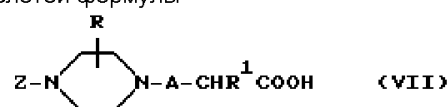
где R¹, R² и R³ определены выше, тогда соединение формулы (V) подвергают взаимодействию с пиперазином формулы (II) по реакции Михаэля.

Исходный пиперазин формулы (II) может быть получен, например, по способам, описанным в EP-A-138280 и EP-A-373657.

По альтернативному способу получения соединений изобретения амин формулы



(где R² и R³ определены выше) ацилируют кислотой формулы



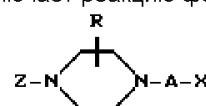
(где Z, A, R и R¹ определены выше) или ее ацилирующим производным. Примерами ацилирующим производных являются галоидангидриды (например, хлорангидриды), азиды, ангидриды, имидазолиды (например, полученные из карбонилдиимидазола), активированные сложные эфиры кислот или O-ацильные производные мочевины, полученные из карбодиимида, такого, как диалкилкарбодиимид, в частности, из дициклогексилкарбодиимида. Предпочтительно амин ацилируют кислотой в присутствии агента сочетания, такого, как 1,1'-карбонилдиимидазол, изо-бутилхлорформиат или дифенилфосфинилхлорид.

Кислоты формулы (VII) могут быть получены известными методами, например, из производных пиперазина формулы (II). Например, производное пиперазина формулы (II) подвергают взаимодействию с кислотой формулы



по реакции Михаэля.

Следующий способ согласно изобретению включает реакцию формулы



(где Z, A и R определены выше и X - уходящая группа, такая, как галоген (например, хлор) с анионом амида формулы R¹CH₂CONR²R³

(где R¹, R² и R³ определены выше, и R² предпочтительно не является водородом). Анион может быть получен реакцией амида с сильным основанием, например с бутиллитием, гидридом калия или диизопропиламидом лития.

Описанные выше способы могут быть использованы для получения соединения изобретения в форме свободного основания или в форме соли с кислотой. Если соединения изобретения получают в виде

соли с кислотой, свободное основание может быть получено путем подщелачивания раствора аддитивно-кислотной соли. Наоборот, если продукт процесса является свободным основанием, соль кислоты, в частности, фармацевтически приемлемая соль кислоты, может быть получена растворением свободного основания в подходящем органическом растворителе и обработкой раствора кислотой в соответствии с обычной процедурой получения кислотно-аддитивных солей из соединений в виде оснований.

Примерами аддитивных солей кислот являются соли, полученные из органических и неорганических кислот, таких, как серная, хлористоводородная, бромистоводородная, фосфорная, винная, фумаровая, малеиновая, лимонная, уксусная, муравьиная кислоты, метансульфокислота, п-толуолсульфокислота, щавелевая и янтарная кислоты.

Соединения изобретения содержат один или более асимметричный атом углерода, поэтому соединения могут существовать в различных стереоизомерных формах. Все стереоизомерные формы охватываются изобретением. Эти соединения, например, могут быть рацематами или оптически активными. Оптически активные формы могут быть получены путем разделения рацематов или с помощью асимметричного синтеза.

Соединения данного изобретения обладают фармакологической активностью. В частности, они воздействуют на центральную нервную систему путем связывания с рецепторами 5-НТ, в частности, с рецепторами типа 5-НТ_{1A}. В общем, эти соединения селективно связываются с рецепторами типа 5-НТ в гораздо большей степени, чем с иными рецепторами, такими, как α_1 . Соединения обладают антагонистической активностью по отношению к 5-НТ_{1A}. Соединения могут быть использованы для лечения заболеваний ЦНС, таких, как тревожность (страх) у млекопитающих, в частности у человека. Они также могут быть полезны в качестве антидепрессантов, гипотензивных средств, регуляторов цикла сон/бодрствование, режима питания и/или половой функции, а также для лечения расстройств умственного восприятия.

Соединения изобретения испытывались на активность связывания с рецептором 5-НТ_{1A} в гомогенате из мембраны гиппокампа крыс по методу В.С. Александера и М.Д. Вуда (J. Pharm. Pharmacol., 1988, Vol. 40, стр. 888 - 891). Для соединения примера 8, являющегося типичным соединением данного изобретения, в данном испытании величина IC₅₀ = 0,6 nM.

Соединения испытывались на антагонизм к 5-НТ_{1A} рецептору с помощью теста, использующего антагонизм 5-карбоксиамидо-триптамина в подвздошной кишке морской свинки in vitro (на основе методики Фоцарда и др., Br.J. Pharmacol., 1985, Vol. 86, 601P). В этом тесте для соединения примера 8 величина pA₂ = 9,4.

Согласно изобретению также предлагается фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль с

кислотой, в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем. Для приготовления фармацевтической композиции пригоден любой подходящий известный носитель. В такой композиции носитель обычно является твердым или жидким, или представляет собой смесь твердых или жидких веществ.

Твердые композиции включают порошки, гранулы, таблетки, капсулы (например, жесткие и мягкие желатиновые капсулы), суппозитории и пессарии. Твердый носитель может, например, состоять из одного или более соединений, которые также могут выступать в роли ароматизаторов, смазок, средств, повышающих растворимость, суспендирующих агентов, наполнителей, агентов, облегчающих проскальзывание, средств, способствующих сжатию, связующих или разрушающих таблетки агентов, а также инкапсулирующего материала. В порошках носителем является тонкоразмельченное твердое вещество, которое смешивается тонкоразмельченным активным ингредиентом. В таблетках активный ингредиент смешан с носителем, обладающим необходимыми для сжатия свойствами, в подходящем соотношении и спрессован в необходимую форму соответствующего размера. Порошки и таблетки предпочтительно содержат до 99%, например, от 0,03 до 99%, предпочтительно от 1 до 80% активного ингредиента. Подходящие твердые носители включают, например, фосфат кальция, стеарат магния, тальк, сахара, лактозу, декстрин, крахмал, желатину, целлюлозу, метилцеллюлозу, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, поливинилпирролидин, парафины с низкой температурой плавления и ионообменные смолы.

В используемом здесь смысле термин "композиция" включает композиции активного ингредиента и инкапсулирующего материала в качестве носителя для получения капсулы, в которых активный ингредиент (в присутствии или в отсутствии иных носителей) окружен носителем, который таким образом связан с ним. Аналогично, в объем изобретения включаются крахмальные облатки.

Жидкие композиции включают, например, растворы, суспензии, эмульсии, сиропы, эликсиры и герметизированные композиции. Активный ингредиент, например, может быть растворен или суспендирован в фармацевтически пригодном жидком носителе, таком как вода, органический растворитель, их смеси, а также в фармацевтически пригодных маслах или жирах. Жидкий носитель может содержать иные подходящие фармацевтические добавки, такие, как вещества, повышающие растворимость, эмульгаторы, буферы, антикоагулянты, подсластители, ароматизаторы, суспендирующие агенты, загустители, красящие вещества, регуляторы вязкости, стабилизаторы или осморегуляторы. Подходящие примеры жидких носителей для перорального и парентерального введения включают воду (в частности, содержащую вышеупомянутые добавки, например, производные целлюлозы, предпочтительно раствор натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы), спирты, например, глицерин и гликоли, и их производные, а также масла (например,

фракционированное кокосовое масло и арахисовое масло). Для парентерального введения в качестве носителя можно также использовать сложный эфир жирной кислоты, такой, как этилеолеат и изопропилмиристит. Стерильные жидкие носители применяют в стерильных жидких композициях для парентерального введения.

Жидкие фармацевтические композиции в виде стерильных растворов или суспензий могут быть использованы, например, для внутримышечных, внутривенных или подкожных инъекций. Стерильные растворы также могут быть введены внутривенно. Когда соединение активно, при оральном приеме, его можно назначать орально в форме как жидкой, так и твердой композиции.

Предпочтительно использовать фармацевтические композиции в форме единичных доз, например, в виде таблеток или капсул. В такой форме композицию разделяют на единичные дозы, содержащие необходимые количества активного ингредиента, формы единичной дозы могут быть упакованными композициями, например, в виде запечатанных порошков, пузырьков, ампул, наполненных шприцев, или саше, содержащих жидкость. Форма единичной дозы может быть, например, одной капсулой или таблеткой или включать необходимое количество композиции в форме упаковок. Количество активного ингредиента в единичной дозе композиции может меняться или регулироваться от 0,5 мг или менее до 750 мг или более, в зависимости от конкретных нужд и активности активного ингредиента.

Изобретение иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1.

5-Нитро-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин.

1,2-Дибромэтан (12,0 г, 0,064 моль), карбонат калия (17,6 г, 0,127 моль) и бромид тетра-н-бутиламмония (1,37 г, 0,0043 моль) добавляли к перемешиваемому раствору 3 - нитропирокатехина (6,59 г 0,043 моль) в толуоле (210 мл). Раствор нагревали с обратным холодильником с азеотропной отгонкой воды в течение 23 ч, охлаждали до комнатной температуры, промывали 2 раствором гидроксида калия (150 мл), сушили над Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме до получения оранжевого масла. После очистки колоночной хроматографией (окись алюминия, эфир) получили 2,55 г продукта, (т.пл. 55 - 59°C).

Пример 2.

2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксин-5-амин.

Формиат аммония (3,40 г, 0,054 моль) и уголь с 10% нанесенного палладия (1,44 г) добавляли к перемешиваемому раствору продукта, полученного в примере 1 (2,45 г, 0,135 моль), в метаноле (15 мл). После того, как значительное выделение газа прекращалось, смесь отфильтровывали, выпаривали в вакууме и растирали в порошок с ацетонитрилом. Осадок очищали хроматографически (окись алюминия, эфир), получено 1,51 г продукта.

Пример 3.

1-(2,3-Дигидро-1,4-бензодиоксин-5-ил)пиперазин.

Раствор продукта примера 2 (1,50 г, 0,010 моль) и гидрохлорида бис (2-хлорэтил) амина (1,77 г, 0,01 моль) в хлорбензоле (20 мл)

нагревали с обратным холодильником в течение 24 ч, охлаждали до комнатной температуры и выпаривали в вакууме. Белое твердое вещество растворяли в водном растворе гидроксида натрия (100 мл) и проводили экстракцию этилацетатом (3 до 50 мл). Экстракты сушили (MgSO_4) и выпаривали в вакууме с получением продукта (2,00 г).

Пример 4.

1-(2-Хлорэтил)-4-[5-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксинил)]пиперазин.

Раствор продукта примера 3 (0,1 моль), 2-бромхлорэтана (0,1 моль) и диизопропилэтиламина (0,1 моль) в диметилформамиде (250 мл) перемешивали в течение 24 ч и выливали в воду (500 мл). Смесь подщелачивали гидроксидом натрия, проводили экстракцию этилацетатом (3 по 250 мл), экстракт промывали водой (2 по 500 мл), сушили (MgSO_4) и выпаривали в вакууме. Осадок очищали хроматографически (окись алюминия, этилацетат) и получали продукт.

Пример 5.

2,3,4,5,6,7-Гексагидро-1-{4-[1-(4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-ил)]пиперазинил]}-2-фенилбутирил-1Н-азепин.

При поддержании температуры ниже 8°C, бутиллитий (5 мл 1,5 М раствора в гексане) в течение более 5 мин добавляли по каплям к перемешиваемому раствору 2,3,4,5,6,7-гексагидро-1-фенилацетил-1Н-азепина (1,48 г, 6,8 ммоль) и диизопропиламина (2,0 мл, 14 ммоль) в сухом толуоле (16 мл) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и к ней добавляли по каплям раствор продукта примера 4 (6,8 ммоль) в сухом толуоле (4 мл). Смесь перемешивали в диапазоне температур от 0 - 20°C в течение 18 ч и добавляли воду (50 мл). Слои разделяли и проводили экстракцию из водной фазы этилацетатом (2 по 50 мл). Объединенные вместе органические фазы концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали хроматографически (окись алюминия, этилацетат) и получали вещество, указанное в заголовке, в виде свободного основания.

Пример 6.

1-(2-Гидроксиэтил)-4-[5-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксинил)]пиперазин.

Раствор продукта примера 3 (6,61 г, 0,03 моль), 2-бромэтана (3,75 г, 0,03 моль) и триэтиламина (3,53 г, 0,35 моль) в диметилформамиде (20 мл) перемешивали в течение 18 ч и выливали в воду (300 мл). Смесь подщелачивали гидроксидом натрия, проводили экстракцию дихлорметаном (3 по 100 мл), и экстракт промывали водой (2 по 500 мл), осушали (MgSO_4) и выпаривали в вакууме до получения масла. Раствор масла в этилацетате подкисляли эфирным раствором хлористого водорода. Осадок отфильтровывали и растирали в порошок с ацетонитрилом, получая хлористоводородную соль продукта (4,03 г) в виде белого твердого вещества.

Пример 7.

1-(2-Хлорэтил)-4-[5-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксинил)]пиперазин.

В раствор продукта примерно 6 (4,03 г, 0,012 моль) в хлороформе (100 мл) по каплям вводили тионилхлорид (6,52 г, 0,05 ммоль),

перемешивали в течение 60 ч, выпаривали в вакууме, и остаток растворяли в воде (200 мл). Раствор подщелачивали гидроксидом натрия, проводили экстракцию дихлорметаном (3 по 100 мл), экстракты сушили (MgSO₄) и выпаривали в вакууме с получением продукта (2,70 г) в виде коричневого масла.

Пример 8.

2,3,4,5,6,7-Гексагидро-1-{4-[1-[4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-ил)]пиперазинил]-2-фенилбутирил}-1Н-азепин.

К перемешиваемой суспензии гидрида калия (1,68 г, 0,042 ммоль) в безводном диметилформамиде (ДМФ, 20 мл) по каплям добавляли раствор 2,3,4,5,6,7-гексагидро-1-фенилацетил-1Н-азепина (2,17 г, 0,01 ммоль) в ДМФ (10 мл) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали в течение 1 ч, и по каплям добавляли раствор продукта примера 7 (2,7 г, 0,0096 ммоль) в ДМФ (10 мл). Смесь перемешивали в течение 18 ч, добавляли по каплям воду (10 мл) и выпаривали в вакууме. Остаток помещали в 200 мл 0,1N раствора NaOH и проводили экстракцию этилацетатом (3 по 100 мл). Экстракты сушили (MgSO₄) и выпаривали в вакууме с получением масла, которое очищали хроматографически (окись алюминия, диизопропиловый эфир). Продукт выделяли в виде гидрохлоридной соли путем осаждения белого некристаллического вещества эфирным раствором хлористого водорода (0,39 г, т.пл. 102 - 108°C).

Найдено, %: С 63,7; Н 7,8; N 7,7

для C₂₈H₃₇N₃O₃·HCl·1/2 H₂O

Рассчитано, %: С 63,8; Н 7,8; N 8,0

Пример А.

2,3,4,5,6,7-Гексагидро-1-[4-[1-[4-[5-(2,3-дигидро-2R-

гидроксиметил-[1,4]-бензодиоксинил]пиперазинил]-2-фенил]-бутаноил- 1Н-азепин

(а)

5-[2-[2,3-Дигидро[5-[1-[4-(2,3,4,5,6,7-гексагидро-1Н-азепинил)-4-оксо-3-фенил]бутил]пиперазинил][1,4]- бензодиоксинил]]метилбензоат.

К смеси гидрохлорида [5-(1-пиперазинил)-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-2-ил]метил бензоата (1,514 г, 0,0039 ммоль), иодистого калия 90,65 г, 0,0039 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (1,34 мл, 0,0077 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) в атмосфере аргона добавлялся 1-(4-хлор-2-фенилбутианоил)-2,3,4,5,6,7-гексагидро-азепин (1,08 г, 0,0039 ммоль). После 3 ч нахождения при 80 °С смесь охлаждалась и распределялась между этилацетатом и водой. Органический слой затем промывался водой, сушился (сульфатом магния) и выпаривался. Остаток, полученный таким образом, подвергался хроматографии на колонке из окиси алюминия (этилацетат/гексан, 1 : 3), давая продукт в виде белой пены (0,46 г).

(b)

2,3,4,5,6,7-Гексагидро-1-[4-[1-[4-[5-(2,3-дигидро-2R-

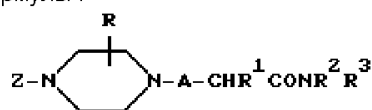
гидроксиметил-[1,4]-бензодиоксинил]пиперазинил]-2-фенил]бутаноил- 1Н-азепин.

Продукт из описанного выше эксперимента (0,46 г, 0,00077 ммоль) помещался в этанол (20 мл) и обрабатывался 1M раствором гидроокиси натрия (1,35 мл,

0,00135 ммоль). Спустя 2 ч, смесь упаривалась, и остаток распределялся между этилацетатом и водой. Водный слой повторно экстрагировался этилацетатом, и объединенные органические соли промывались 1M раствором гидроокиси натрия, соевым раствором, сушились (сульфатом магния) и упаривались, давая сырой продукт. Полученный таким образом остаток подвергался препаративной тонкослойной хроматографии (Al₂O₃, этилацетат в качестве элюента), давая свободное основание продукта (0,27 г). Дихлорметановый раствор продукта растирался с эфирным хлористым водородом, давая моногидрохлорид, 3/4 гидратную соль, в виде белого порошка, т.пл. 137 - 139°C.

Формула изобретения:

1. Производные пиперазина общей формулы I



в которой А - алкиленовая цепь с 1 или 2 атомами углерода;

Z - дигидробензодиоксинильный радикал, который является незамещенным или замещенным гидроксидом (C₁ - C₄)алкилом;

R - водород;

R¹ - фенил;

R² и R³ вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют насыщенное (C₃ - C₁₀) гетероциклическое кольцо,

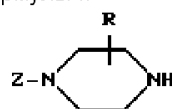
или их фармацевтически приемлемые кислотные-аддитивные соли.

2. Соединение по п.1, в котором А представляет этилен.

3. Соединение по п.1 и 2, в котором -NR²R³ представляет гексагидроазепиновое кольцо.

4. Соединение по п.1, которое представляет 2,3,4,5,6,7-гексагидро-1-{4-[1-[4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-ил)]пиперазинил] -2-фенилбутирил}-1Н-азепин, или его фармацевтически приемлемая кислотная-аддитивная соль.

5. Способ получения соединений общей формулы I, охарактеризованных в п. 1, отличающийся тем, что соединение общей формулы II



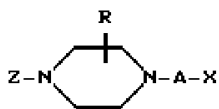
в которой Z и R имеют значения, определенные в п.1, алкилируют алкилирующим агентом общей формулы

X - A - CHR¹CONR²R³,

в которой X представляет уходящую группу, такую, как галоген, или алкил- или арилсульфонилоксигруппу;

A, R¹, R² и R³ имеют значения, определенные в п.1.

6. Способ получения соединений общей формулы I, охарактеризованных в п. 1, отличающийся тем, что пиперазиновое соединение общей формулы VIII



в которой А, Z и R имеют значения, определенные в п.1;

Х представляет уходящую группу, такую, как галоген, подвергают реакции с анионом амида общей формулы $R^1CH_2CONR^2R^3$, в которой R^1 , R^2 и R^3 имеют значения, определенные в п.1.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

RU 2 1 2 5 5 6 6 C 1

RU ? 1 2 5 5 6 6 C 1