



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 2071/86

(22) Indleveringsdag: 05 maj 1986

(41) Alm. tilgængelig: 07 nov 1986

(44) Fremlagt: 11 jan 1993

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 06 maj 1985 US 731201

(71) Ansøger: *Bristol-Myers Squibb Company; 345 Park Avenue; New York; New York 10154, US

(72) Opfinder: James Stewart *New; US, Joseph P. *Yevich; US

(51) Int.Cl.5

C 07 D 495/04
C 07 D 471/04
C 07 D 491/048
/(C 07 D 495/04,
C 07 D 213:00,
C 07 D 333:00)
(C 07 D 491/048,
C 07 D 213:00,
C 07 D 307:00)
(C 07 D 471/04,
C 07 D 207:00,
C 07 D 213:00)

(74) Fuldmægtig: Th. Ostenfeld Patentbureau A/S

(54) Pyridinylpiperazinderivater med kondenseret ringsystem, fremgangsmåde til fremstilling deraf og farmaceutiske præparater indeholdende forbindelserne.

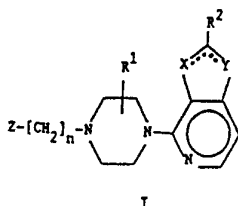
(56) Fremdragne publikationer

US pat. nr. 4305944, 4452799, 4367335, 4456756, 4411901

(57) Sammendrag:

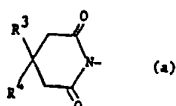
2071-86

Pyridinylpiperazinderivater med den almene formel (I)

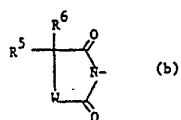


hvor

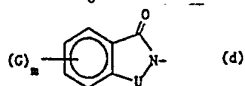
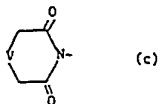
Z er udvalgt blandt følgende grupper:



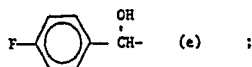
hvor R^3 og R^4 hver især uafhængigt er valgt blandt hydrogen, lavere alkyl eller R^3 og R^4 sammen kan udgøre en C_3 - C_6 alkylenkæde,



hvor R^5 og R^6 hver især uafhængigt er valgt blandt hydrogen, lavere alkyl og A-substitueret phenyl, idet A er hydrogen eller halogen, eller R^5 og R^6 sammen kan udgøre en butylenkæde, og W kan være S eller CH_2 ,



hvor G er valgt blandt hydrogen, lavere alkyl, lavere alkoxy eller halogen, m er et heltal fra 1-4 og U er C=O eller SO_2 , og



idet

n er et heltal fra 2-4 under den forudsætning, at, når Z er (e), er n 3,

enten

X eller Y uafhængigt er valgt blandt CH_2 , O, S eller NR^7 , under den forudsætning, at det andet X eller Y altid skal være $=\text{CH}-$,

R^1 og R^7 uafhængigt er valgt blandt hydrogen eller lavere alkyl, og

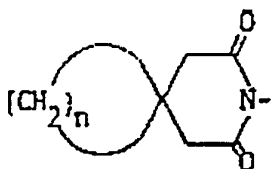
R^2 er valgt blandt hydrogen, lavere alkyl, lavere alkoxy, lavere alkylthio, halogen og hydroxyl, eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf,

fremstilles.

Forbindelserne har antipsykotisk og serotoninantagonistvirkning.

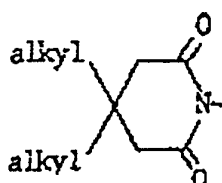
Den foreliggende opfindelse angår antipsykotisk virksomme pyridi-
 nylpiperazinderivater med den i krav 1 angivne almene formel (I), en
 fremgangsmåde til fremstilling deraf og farmaceutiske præparater inde-
 holdende forbindelserne. De omhandlede forbindelser er 1,4-disubsti-
 5 tuerede piperazinderivater, hvor den ene substituent er et kondenseret
 heterocyklisk dobbeltringssystem omfattende furo-, pyrrolo- og thieno-
 pyridinringsystemer, og den anden substituent er en alkylenkæde, for-
 trinsvis en butylenkæde, som for enden er bundet til en cyklisk amidring
 eller en benzylkarbinolrest. Eksempler på sådanne enderesttyper er
 10 anført nedenfor

15



"azaspiroalkandion-type"

20



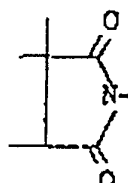
"dialkylglutarimid-type"

25



"thiazolidindion-type"

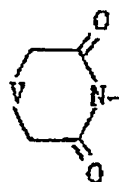
30



"succinimid-type"

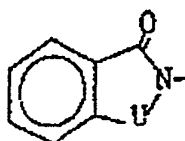
35

5



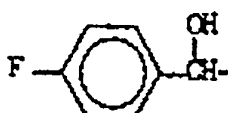
"morpholindion-type"
(V kan være O eller S)

10



"phthalimid-type"
(U kan være C=O eller SO₂)

15

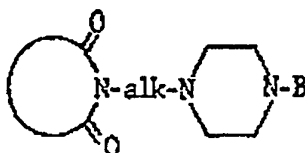


"benzylkarbinol-type"

20

Den kendte teknik inden for området har over de sidste 15 år antaget et anseeligt omfang, idet meget af denne kendte teknik stammer fra forskningsgruppen hos Bristol-Myers Company. Den nærmest beslægtede kendte teknik, som omfatter forbindelser med DNA-aktivitet, kan betragtes i lyset af følgende generelle strukturformel (I)

30



(1)

hvor alk er en alkylenkæde, som forbinder piperazinringen med den cykliske imidgruppe, og B er en heterocyklisk ring, eventuelt indeholdende substituentter.

I US-patent nr. 3.717.634 og 3.907.801 såvel som en tilsvarende publikation Wu, et al., J. Med. Chem., 15, 447-479 (1972), beskrives

forskellige azaspiro[4.5]decandionpsykotropiske forbindelser, hvori B betegner forskellige heterocykliske enkelte ringe, såsom pyridin, pyrimidin eller triazin, der alle eventuelt er substituerede.

US-patentskrift nr. 4.305.944 omhandler beroligende azaspiro[4,5]-
5 decandionforbindelser, hvor B er en 3-cyanopyridin-2-yl- eller 3-methoxypyridin-2-yl-rest.

Beskrivelsen til US-patent nr. 4.361.565 omhandler beroligende dialkylglutarimidforbindelser, hvor B er en 3-cyanopyridin-2-yl-ring, hvortil eventuelt kan være bundet en anden substituent.

10 Beskrivelserne til US-patent nr. 4.367.335 og 4.456.756 omhandler antipsykotiske thiazolidindioner og spirothiazolidindioner, hvor B er en 2-pyridinylring, som enten er usubstitueret eller som indeholder en cyanosubstituent.

US-patentskrifterne nr. 4.411.901 og 4.452.799 omhandler antipsyko-
15 tiske forbindelser med forskellige psykiske imid- og benzylkarbinol-rester, hvor B enten er benzisothiazol- eller benzisooxazolringsystemer.

Der skal også henvises til følgende patentansøgninger.

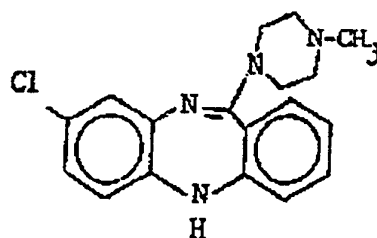
US-patent nr. 4.524.206 omhandler psykotrope forbindelser af succinimid- og phthalimidtypen, hvor B er en 2-pyrimidinylring. Disse
20 forbindelser udviser angst-dæmpende virkning.

En række antipsykotiske 1-fluorphenylcarbonyl-, karbinol-, -ketal-, propyl-4-(2-pyrimidinyl)piperaziner er omhandlet i US-patent nr. 4.605.655.

Endelig omhandler US-patent nr. 4.619.930 en række antipsykotiske
25 forbindelser, som indeholder forskellige psykiske imidrester, og hvor B er et mono- eller disubstitueret pyridinringsystem.

Selvom de ovenfor anførte psykotrope forbindelser generelt er beslægtet med forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse, adskiller de sig ikke desto mindre strukturelt derfra p.g.a. B-resten i
30 strukturformel (I) i krav 1. I alt væsentligt er B i de kendte forbindelser normalt en monocyklisk heteroarylring, idet de eneste eksempler på bicykliske systemer er kondenserede heterocykliske benzoeringssystemer, dvs. benzisothiazol- eller benzisooxazolringsystemer. Dette adskiller disse forbindelser fra forbindelserne ifølge den foreliggende
35 opfindelse, hvor B omfatter andre klasser af kondenserede heterocykliske ringe, dvs. furo-, pyrrolo- eller thienopyridinringsystemer. Forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse adskiller sig også fra de kendte forbindelser med hensyn til psykotrope egenskaber og bivirknings-

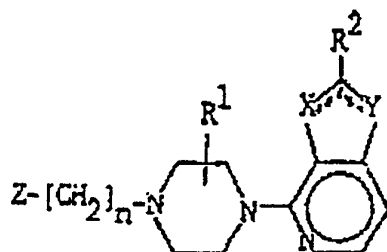
profiler. I denne henseende besidder forbindelserne ifølge opfindelsen selektiv antipsykotisk (neuroleptisk) aktivitet med serotoninantagonisme og har overraskende ringe affinitet med hensyn til dopaminreceptorer, hvilket står i modsætning til de ovenfor beskrevne kendte antipsykotiske midler. I denne henseende ligner forbindelserne ifølge opfindelsen farmakologisk det atypiske standard-neuroleptiske middel clozapin (2), se: The Merck Index, 10. udgave (1983), side 344, samt henvisningerne deri.



(2)

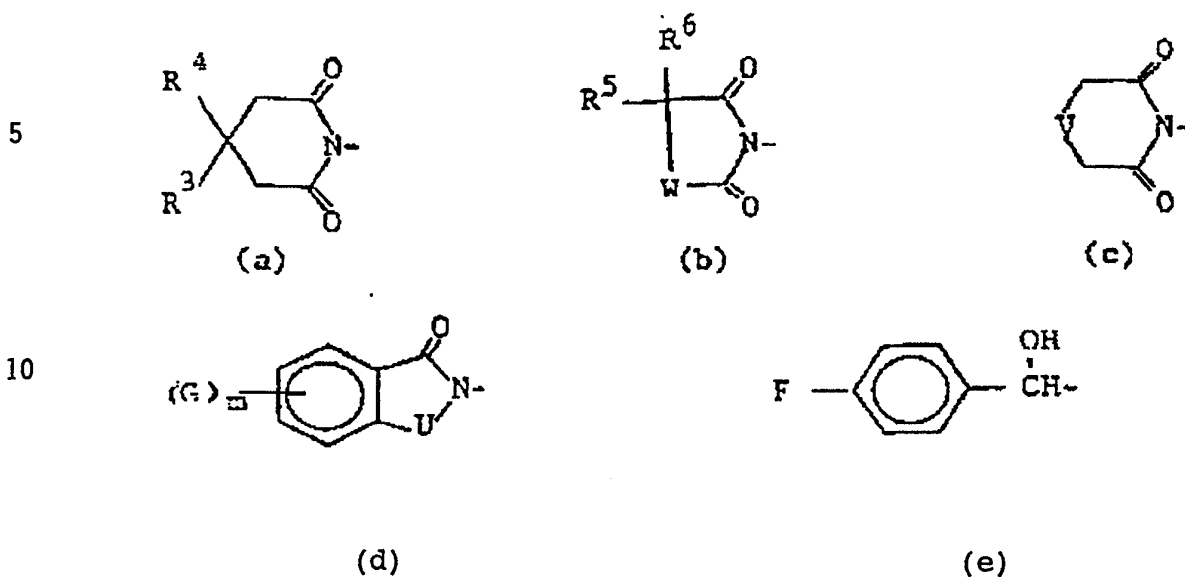
Som det fremgår, tilhører clozapin dibenzodiazepinklassen af psykotrope midler, som kun har ringe strukturel lighed med forbindelserne ifølge opfindelsen. Hertil kommer, at forbindelserne ifølge opfindelsen synes at mangle evnen til at forårsage de skadelige extrapyramidale symptomer, der er forbundet med den kroniske administrering af de antipsykotiske midler, som for øjeblikket finder anvendelse. Udvalgte forbindelser blandt rækken af forbindelser ifølge opfindelsen har ydermere i dyremodeller demonstreret evnen til at reversere katalepsi, der skyldes administrering af trifluorperazin, der er et standard-neuroleptisk middel.

Den foreliggende opfindelse angår således piperazinylderivater med neuroleptiske (antipsykotiske) egenskaber samt farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, hvilke derivater kan angives ved den almene formel (I).



I

I formel (I) betegner Z følgende grupper



15

I gruppen (a) er R^3 og R^4 hver især uafhængigt valgt blandt hydrogen og C_{1-4} alkyl, eller R^3 og R^4 udgør sammen en C_{3-6} alkylenkæde. I gruppen (b) er R^5 og R^6 , hver især uafhængigt valgt blandt hydrogen og C_{1-4} alkyl, eller R^5 og R^6 udgør sammen en butylenkæde, W er S (et svovlatom) eller CH_2 (en methylen gruppe). I gruppen (c) er V et oxygen- eller svovlatom. I gruppen (d) er G valgt blandt hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy og halogen, m er 1-4, og U er C=O eller SO_2 . Hertil kommer, at i formel (I) er $n = 4$, når Z er (a), (b), (c) eller (d), og 3, når Z er (e), R^1 er valgt blandt hydrogen og C_{1-4} alkyl, enten X eller Y er uafhængigt valgt blandt O, S og NR^7 , under den forudsætning, at det andet X eller Y altid er $=CH-$, R^2 er valgt blandt hydrogen, C_{1-4} alkyl og halogen, og R^7 er hydrogen eller C_{1-4} alkyl. Udtrykket C_{1-4} kan også være angivet ved betegnelsen "lavere".

20

25

Foretrukne klasser af forbindelser udgøres af forbindelser med formel (I), hvori Z kan være grupperne (a), (b), hvori R^5 og R^6 sammen udgør en butylenkæde, og hvori W er et svovlatom, (c), hvori V er et oxygenatom, og (e). I disse foretrukne forbindelser er Y enten et oxygen- eller svovlatom, og X er methinyl ($=CH-$), n er 4, bortset fra, når Z er (e), hvor n er 3, og R^2 er hydrogen.

30

Der er to klasser af mest foretrukne forbindelser. Den ene udgøres af de forbindelser, hvor Y er et oxygenatom, og Z enten er (a), (c), hvor V er et oxygenatom, eller (e). Den anden udgøres af forbindelser, hvor Y er et svovlatom, og Z enten er (a), (b) eller (e).

35

De farmaceutisk acceptable syreadditionssalte af forbindelserne ifølge opfindelsen er sådanne, hvor anionen ikke bidrager signifikant til saltets toxicitet eller farmakologiske aktivitet, og disse syreadditionssalte kan derfor betragtes som farmakologiske ækvivalenter af baserne med formel (I). Syreadditionssaltene foretrækkes i almindelighed til medicinsk anvendelse. I nogle tilfælde besidder de fysiske egenskaber, som gør dem mere egnede til farmaceutiske formuleringer. Sådanne egenskaber kan være opløselighed, mangel på hygroskopicitet, kompressionsevne i forbindelse med tabletfremstilling og forenelighed med andre bestanddele, hvormed forbindelserne kan anvendes til farmaceutiske formål. Saltene fremstilles rutinemæssigt ved at blande en base med formel (I) med en udvalgt syre, fortrinsvis ved sammenblanding af opløsninger under anvendelse af et overskud af et almindeligt anvendt inert opløsningsmiddel såsom ether, benzen, ethanol, ethylacetat, acetonitril eller vand. Saltformen kan også dannes ved en af de andre standardmetoder, som omhandles i litteraturen og som er tilgængelig for fagmanden. Nogle eksempler på nyttige organiske syrer er carboxylsyrer, såsom maleinsyre, mælkesyre, vinsyre, propionsyre, fumarsyre, isethionsyre, ravsyre, pamoinsyre, cylohexylaminosvovlsyre og pivalinsyre, og eksempler på nyttige uorganiske syrer er halogenbrintesyre, såsom HCl, HBr og HI, svovlsyrer og phosphorsyrer.

Det er åbenbart, at den foreliggende opfindelse omfatter alle sådanne stereoisomerer, som fremkommer, når fx. Z indeholder et asymmetrisk carbonatom, som i (e) og muligvis (b). Adskillelse af de individuelle stereoisomerer kan opnås ved anvendelse af forskellige metoder, som er velkendte for fagmanden.

Forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse har nyttige psykotrope egenskaber. I denne henseende udviser de selektiv centralnervesystemaktivitet ved ikke-toxiske doser og er af særlig interesse som antipsykotiske (neuroleptiske) midler. Som det er tilfældet med andre kendte antipsykotiske midler, fremkalder forbindelserne med formel (I) visse reaktioner ved undersøgelse under anvendelse af standard in vivo og in vitro farmakologiske testsystemer, som er kendt for at korrelere godt med lindringen af symptomer på akut og kronisk psykose hos mennesket.

Til underklassificering af den psykotrope aktivitet og specificitet af forbindelserne ifølge opfindelsen anvendes den i teknikken kendte in vitro centralnervesystem-receptorbindingsmetodik. Visse for-

bindelser (almindeligvis benævnt ligander), som fortrinsvis binder til specifikke højaffinitetspladser i hjernevæv, der har med psykotrope aktiviteter eller muligheden for bivirkninger at gøre, er blevet identificeret. Inhibering af bindingen af radiomærkede ligander til sådanne
 5 specifikke højaffinitetspladser betragtes som et mål for en forbindelses evne til at påvirke den tilsvarende centralnervesystemfunktion eller til at forårsage bivirkninger in vivo. Dette princip finder anvendelse i tests som fx. målingen af inhibering af [³H]spiperonbinding, som indikerer signifikant dopaminreceptorbindingsaktivitet (se: Burt, et al.,
 10 Molecular Pharmacology, 12, 800 (1976), Science, 196, 326 (1977), Crease, et al., Science, 192, 481 (1976)).

Nogle af de anvendte mere vigtige bindingstests er anført nedenfor i tabel I.

15

Tabel I
Receptorbindingstests

Test nr.	Formodet receptorplads	Anvendt ligand	Specifikt bindingsmiddel
20			
252A	Dopamin/spiperon/ neuroleptikum	[³ H]spiperon	D(+)-butaclamol
252B	Alpha-1	[³ H]WB-4101	Phentolamin
25 252E	Serotonin type 1 (5-HT ₁)	[³ H]5-HT	5-HT
252I	Serotonin type 2 (5-HT ₂)	[³ H]spiperon	D-lysergid

Referencer:

- 30 252A - anført ovenfor
 252B - Crews, et al., Science, 202:322, 1978,
 Rosenblatt, et al., Brain Res., 160:186, 1979,
 U'Prichard, et al., Science, 199:197, 1978,
 Molec. Pharmacol., 13:454, 1977
 35 252E - Bennet og Snyder, Molec. Pharmacol., 12:373, 1976
 252I - Percutka og Snyder, Molec. Pharmacol., 16:687, 1979.

Bindingsaktiviteten ved alpha-1 receptortesten (test 252B) antyder, at forbindelserne ifølge opfindelsen formentlig vil besidde et beroligende aktivitetselement, som ofte er ønskværdigt ved behandlingen af undergrupper af psykotiske patienter.

- 5 Følgende in vivo testsystemer anvendes konventionelt til klassificering og differentiering af et psykotropt middel fra en ikke specifik CNS-depressant og til bestemmelse af risici for mulige bivirkninger, såsom kataleptisk aktivitet.

10

Tabel II

In vivo tests anvendt til bedømmelse af forbindelser med formel (I)

1. Betinget undgåelsesreaktion (CAR) -- omfang af et lægemiddels beroligende virkning bestemt ved dets svækkelse af undgåelsesreaktionen
15 over for elektriske chok hos trænede, fastede rotter. Se: Albert, Pharmacologist, 4, 152 (1962), Wu, et al., J. Med. Chem., 12, 876-881 (1969).
2. Inhibering af apomorphin-induceret (APO) stereotypi -- en bedømmelse af blokaden af dopaminerg aktivitet hos rotter målt som svækkelse af
20 det adfærdssyndrom, der er forårsaget af dopaminagonisten apomorphin. Se: Janssen, et al., Arzneimittel. Forsch., 17, 841 (1966).
3. Katalepsi -- lægemiddel-induceret katalepsi hos rotter indikerer
25 potentielle extrapyramidale symptomer (EPS) hos mennesker. Se: Costall, et al., Psychopharmacologia, 34, 233-241 (1974), Berkson, J. Amer. Statist. Assoc., 48, 565-599 (1953).
4. Katalepsi-reversering -- omfang af et lægemiddels evne til at
30 reversere neuroleptisk induceret katalepsi hos rotter.

Ifølge den neurofarmakologiske profil, der blev påvist ved disse in vivo tests, besidder forbindelsen med formel (I) ifølge opfindelsen lovende antipsykotiske egenskaber p.g.a. forholdsvis kraftig virkning ved
35 CAR-testen, idet de udviser orale ED₅₀-værdier på <100 mg/kg legemsvægt, og p.g.a., at de effektivt blokerer apomorphin-induceret stereotypi. Denne blokade af apomorphin-induceret stereotypi kan afspejle dopamin-antagonistaktivitet og anerkendes som en ganske specifik test for neuro-

leptisk aktivitet. Forbindelserne ifølge opfindelsen kan anses for at besidde selektiv antipsykotisk aktivitet, eftersom antipsykotisk aktivitet forekommer ved doser, som ikke frembringer katalepsi. Ikke blot er forbindelserne ifølge opfindelsen forholdsvis inaktive med hensyn til frembringelse af katalepsi, men mere signifikant er, at foretrukne forbindelser ifølge opfindelsen udviser evne til reversering af neuroleptisk induceret katalepsi med ED_{50} -værdier på <20 mg/kg indgivet oralt. Betydningen af virkningerne på katalepsi-inducering og -reversering af disse forbindelser ifølge den foreliggende opfindelse kan bedre forstås, når det tages i betragtning, at antipsykotiske midler generelt er kendt for at frembringe extrapyramidale reaktioner. Disse uønskede extrapyramidale reaktioner repræsenterer en alvorlig behandlingsrisiko og omfatter akut torsionsdystonia, akathisia, Parkinsonisme og tarditive dyskinesia. Nogle repræsentative in vivo biologiske data fremgår af tabel VI (se nedenfor).

Sammenfattende kan det siges, at forbindelserne ifølge opfindelsen besidder psykotrope egenskaber, der gør dem særligt egnede til anvendelse som selektive antipsykotiske (neuroleptiske) midler, hvor risikoen for bivirkninger i form af bevægelsesforstyrrelse er ringe. Forbindelserne med formel (I) kan således anvendes ved en fremgangsmåde til lindring af en psykotisk tilstand i et pattedyr med behov for en sådan behandling, hvilken behandling omfatter systemisk administrering til et sådant pattedyr af en effektiv dosis af en forbindelse med formel (I) eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf.

Det må forventes, at administrering og dosering af forbindelser med formel (I) ifølge opfindelsen vil blive foretaget på samme måde som i tilfælde af den kendte forbindelse clozapin, se The Merck Index, 10. udgave (1983), side 344, samt de deri anførte referencer. Selvom doseringen og doseringsforskrifterne må tilpasses omhyggeligt i hvert tilfælde baseret på en velfunderet professionel bedømmelse og under hensyntagen til modtagerens alder, vægt og tilstand, administreringsvejen og sygdommens art og alvor, vil den daglige dosis i almindelighed være fra ca. 0,05 til ca. 10 mg/kg, fortrinsvis 0,1 til 2 mg/kg, ved parenteral administrering, og fra ca. 1 til ca. 50 mg/kg, fortrinsvis 2 til 30 mg/kg, ved oral administrering. I nogle tilfælde kan en tilstrækkelig terapeutisk virkning opnås ved lavere doser, mens der i andre tilfælde kræves større doser. Det i det foreliggende anvendte udtryk "systemisk administrering" henviser til orale, rektale og parenterale (dvs. intra-

- muskulære, intravenøse og subkutane) veje. I almindelighed vil det vise sig, at der kræves en større mængde af det aktive middel, når en forbindelse ifølge den foreliggende opfindelse administreres oralt, hvilket er den foretrukne vej, til frembringelse af samme virkning som en mindre mængde, der gives parenteralt. I overensstemmelse med god klinisk praksis foretrækkes det at administrere forbindelserne ifølge opfindelsen ved et koncentrationsniveau, der vil frembringe effektive antipsykotiske (neuroleptiske) virkninger uden at forårsage skadelige eller uheldige bivirkninger.
- 10 Til terapeutiske formål vil forbindelserne ifølge opfindelsen i almindelighed blive givet som farmaceutiske præparater, der omfatter en effektiv antipsykotisk mængde af en forbindelse med formel (I) eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf og en farmaceutisk acceptabel bærer. Farmaceutiske præparater til anvendelse ved en sådan
- 15 behandling vil indeholde en større eller mindre mængde, fx. fra 95 til 0,5%, af mindst én forbindelse ifølge den foreliggende opfindelse kombineret med en farmaceutisk bærer, hvilken bærer omfatter et eller flere faste, halvfaste eller flydende fortyndingsmidler, fyldstoffer og formuleringsadjuvanter, som er ikke-toxiske, inerte og farmaceutisk acceptable. Sådanne farmaceutiske præparater befinder sig fortrinsvis på
- 20 enhedsdosisform, dvs. som fysisk diskrete enheder, der indeholder en forudbestemt mængde af lægemidlet, hvilken mængde svarer til en fraktion eller et multiplum af den dosis, der er egnet til at frembringe den ønskede terapeutiske virkning. Enhedsdoserne kan indeholde 1, 2, 3, 4
- 25 eller flere enkelte doser eller alternativt $1/2$, $1/3$ eller $1/4$ af en enkelt dosis. En enkelt dosis indeholder fortrinsvis en mængde, som er tilstrækkelig til at frembringe den ønskede terapeutiske virkning ved administrering på én gang af én eller flere enhedsdoser iht. den forudbestemte doseringsforskrift, sædvanligvis den hele, $1/2$, $1/3$ eller $1/4$
- 30 af den daglige dosis administreret 1, 2, 3 eller 4 gange daglig. Andre terapeutiske midler kan også være til stede. Farmaceutiske præparater, som indeholder fra ca. 1 til 500 mg af den aktive bestanddel per enhedsdosis, foretrækkes og fremstilles konventionelt som tabletter, sugetabletter, kapsler, pulvere, vandige eller olieagtige suspensioner, sirupper, eliksirer og vandige opløsninger. Foretrukne orale præparater er
- 35 udformet som tabletter eller kapsler og kan indeholde konventionelle excipienser, såsom bindingsmidler (fx. sirup, akacia, gelatine, sorbitol, tragakant eller polyvinylpyrrolidon), fyldstoffer (fx. lactose,

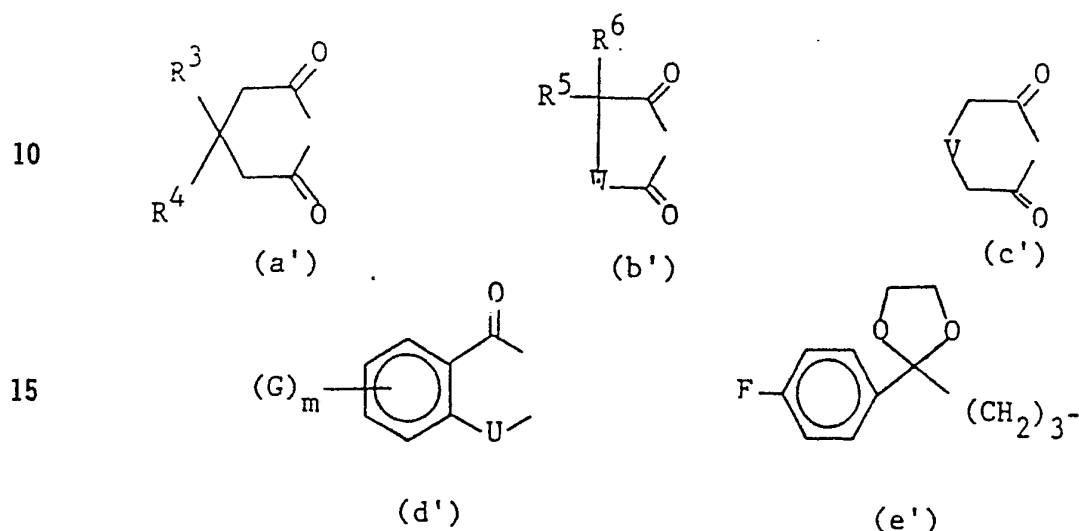
Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i krav 22 angivne. Forbindelserne ifølge opfindelsen med formel (I), hvori Z er én af grupperne (a-e), tilvejebringes ved fremgangsmåder, som omfatter alkylering af piperazinyI eller "imid"-mellemprodukter i analogi med de i ovennævnte patentskrifter omhandlede fremgangsmåder, hvortil der henvises i det foreliggende. Disse fremgangsmåder kan sammenfattes i en enhedsproces, der anvendes til fremstilling af forbindelserne med formel (I) ifølge opfindelsen. Fremgangsmåderne kan underkastes variation for at fremstille andre forbindelser, som er omfattet af den foreliggende opfindelse, men ikke specielt nævnt. Andre variationer af fremgangsmåden til fremstilling af de samme forbindelser på en noget anden måde vil også være åbenbare for fagmanden. Disse eksempler vil tjene til specifik belysning heraf.

35

D-E + $\longrightarrow$ I

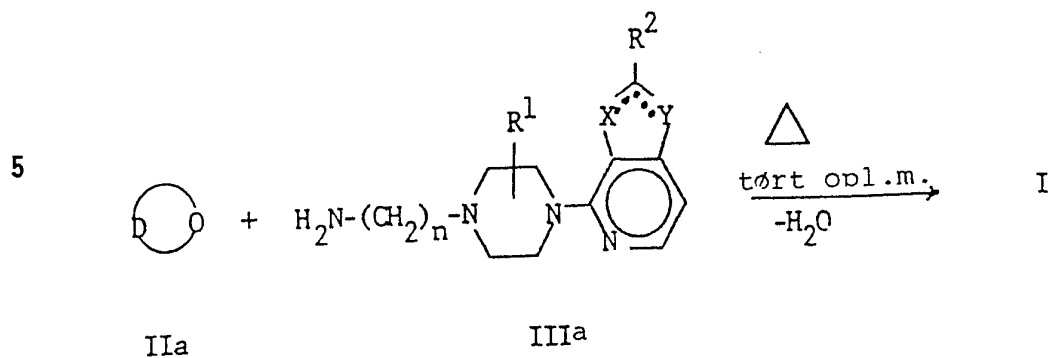
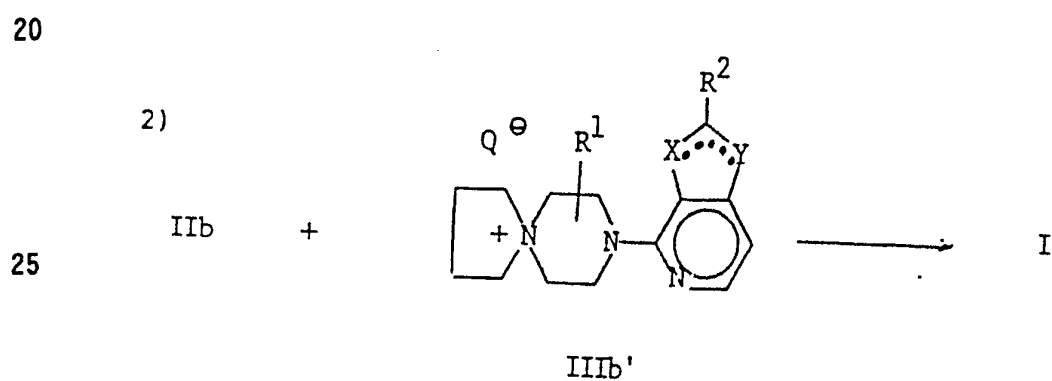
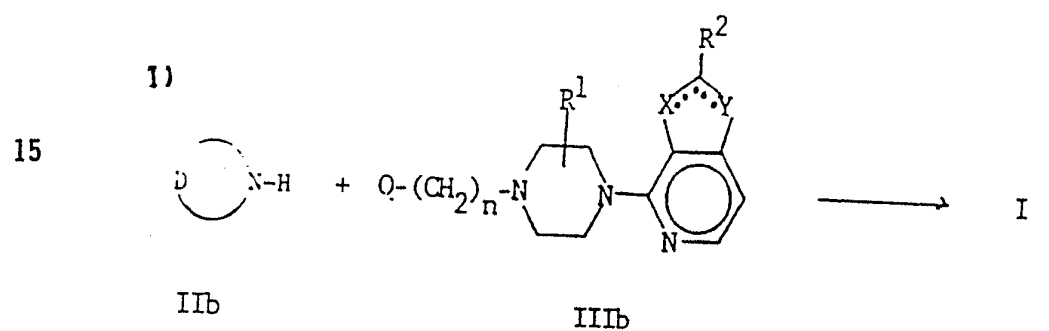
(II) (III)

I dette skema har R^1 , R^2 , X og Y de ovenfor i forbindelse med formel (I) anførte betydninger. Symbolet D betegner enten en divalent struktur, der har relation til grupperne (a-d) som vist nedenfor med de partielle formler (a'-d'), eller D er gruppen (e'), som også er vist 5 nedenfor.

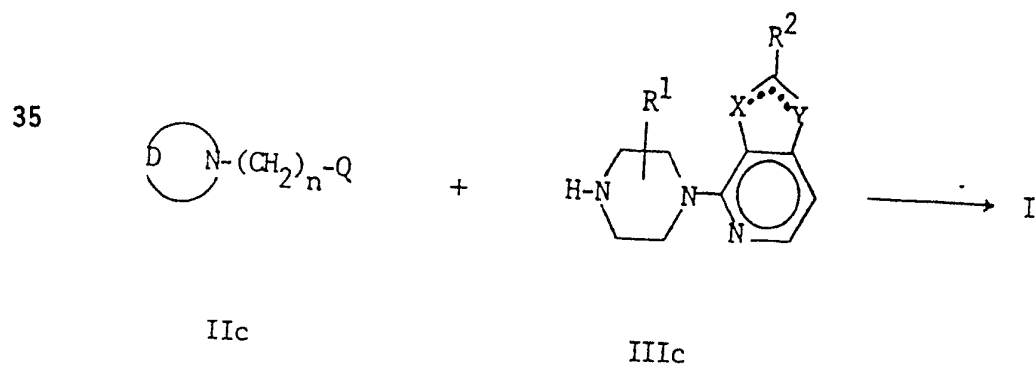


20 I grupperne (a'-e') har alle symboler samme betydning som angivet ovenfor. Symbolet "E" i ovenstående skema kan være O, N-H eller $N-(CH_2)_n-Q$. Symbolet "n" har den ovenfor angivne betydning, og "Q" betegner en passende fortrængningsgruppe, såsom chlorid, bromid, iodid, sulfat, fosfat, tosylat eller mesylat. Symbolet "J" kan være 25 $H_2N-(CH_2)_n-$, $Q-(CH_2)_n-$,  $Q^{\ominus}$ eller H-. Forbindelsen imellem E og J er

Metode nr.	A	B	C
30 Når E er:	>O (IIa)	>NH (IIb)	>N-(CH ₂) _n -Q (IIc)
Er J:	H ₂ N-(CH ₂) _n -	Q-(CH ₂) _n - eller	H-
35		 Q [⊖]	
	(IIIa)	(IIIb) (IIIb')	(IIIc)

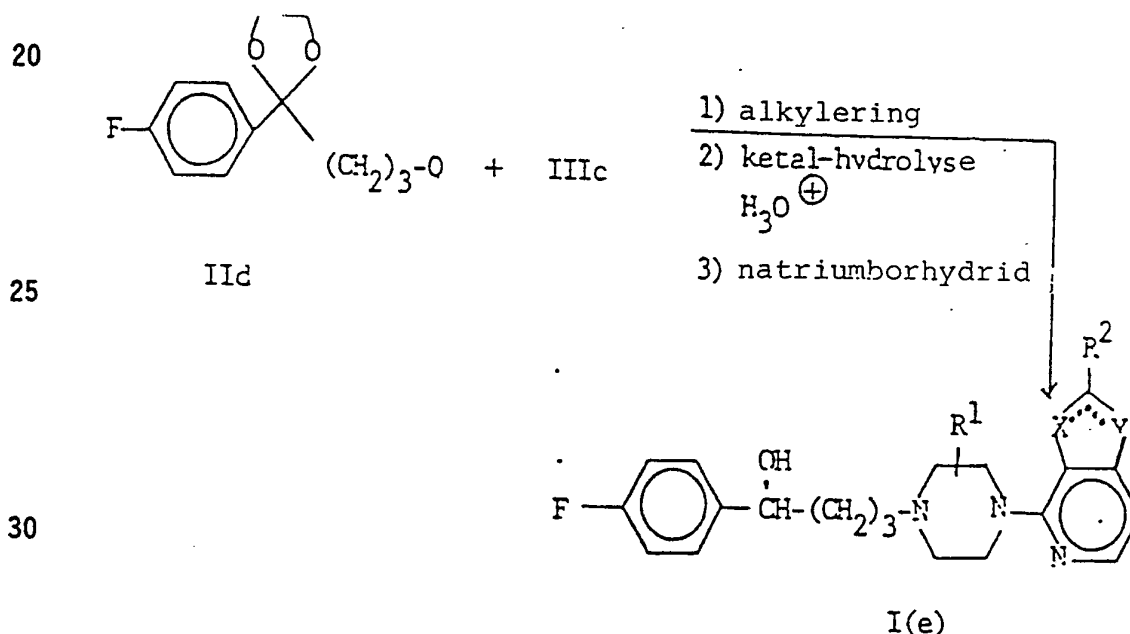
Metode AMetode B

30 (IIIb' er et specielt tilfælde, hvori n fast er 4)

Metode C (den foretrukne metode)

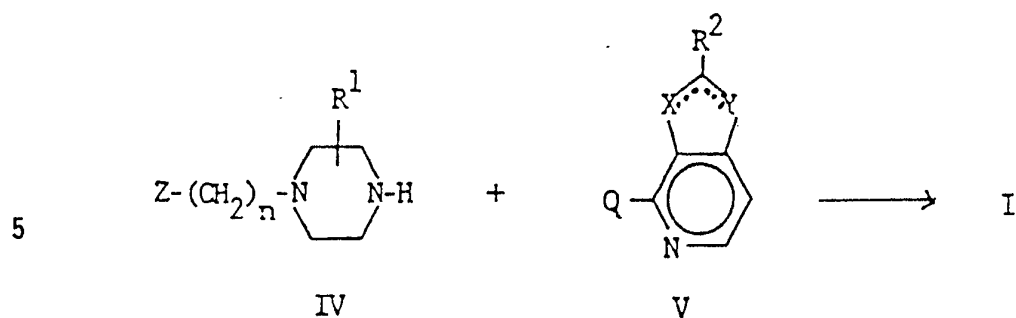
Kondensationen i metode A udføres ved tilbagesvaling af reaktanterne i et tørt, inert reaktionsmedium, såsom pyridin eller xylene. Med hensyn til metode B og C udføres omsætningen under reaktionsbetingelser, som er egnede til fremstilling af tertiære aminer ved alkylering af sekundære aminer. Reaktanterne opvarmes i en passende organisk væske ved temperaturer på ca. 60 til ca. 100°C i nærvær af et syrebindende middel. Benzen, dimethylformamid, ethanol, acetonitril, toluen og n-butylalkohol er foretrukne eksempler på det organiske flydende reaktionsmedium. Foretrukne syrebindende midler er kaliumcarbonat, men der kan også anvendes andre uorganiske og tertiære organiske baser, som fx. andre alkali- og jordalkalimetallcarbonater, -bicarbonater eller hydrider samt de tertiære aminer. Alle tre metoder er tilstrækkeligt beskrevet i de ovenfor anførte patentskrifter, hvortil henvises i det foreliggende. Til fremstilling af forbindelserne ifølge opfindelsen er metode C den foretrukne fremgangsmåde. De nødvendige (IIc) mellemprodukter syntetiseredes iht. fremgangsmåder omhandlet i ovennævnte patentskrifter.

Til fremstilling af forbindelser med formel (I) ifølge opfindelsen, hvori Z er (e), anvendes følgende variant af metode C.



Som et eksempel på en fremgangsmådevariant til fremstilling af forbindelserne med formel (I) ifølge opfindelsen på en noget anden måde kan en Z-substitueret alkylpiperazin (IV) omsættes med et passende kondenseret bicyklisk pyridinsystem (V) til dannelse af et produkt med formel (I), fx.

15

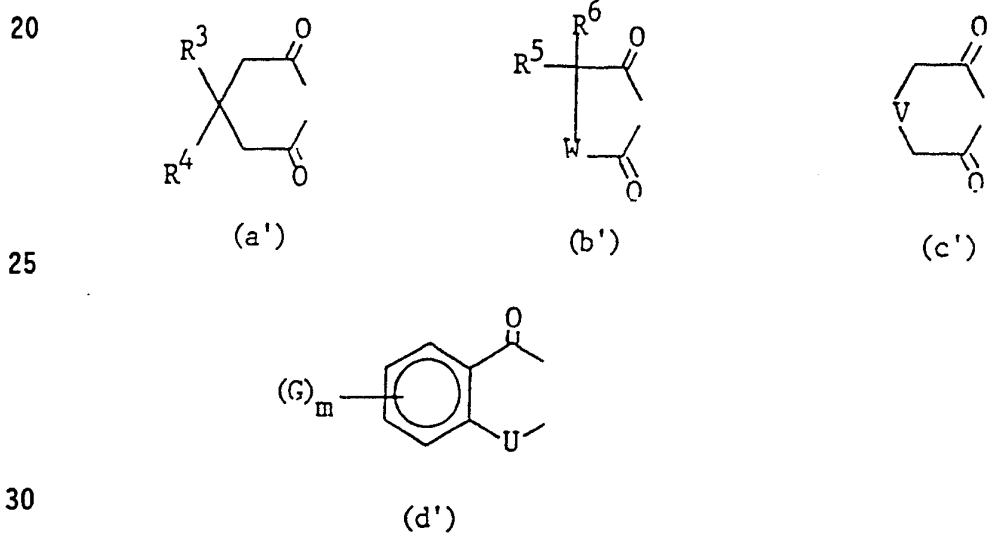


For at sammenfatte det ovenstående beskrives en fremgangsmåde til
 10 fremstilling af en forbindelse med formel (I) ifølge opfindelsen, hvilken fremgangsmåde har én af følgende udformninger

(a) et mellemprodukt med formel (IIa)



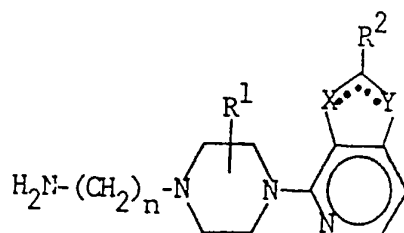
hvor i symbolet "D" er den divalente struktur med formel (a'-d')



omsættes med et mellemprodukt med formel (IIIa)

35

5



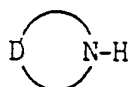
IIIa

10

hvor R^1 , R^2 , n , X og Y har den ovenfor angivne betydning, til dannelse af et produkt med formel (I),

(b) en forbindelse med formel (IIb)

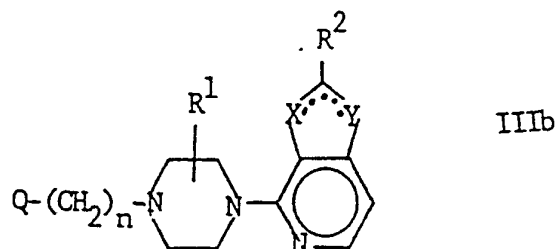
15



IIb

omsættes med et mellemprodukt med formel (IIIb)

20



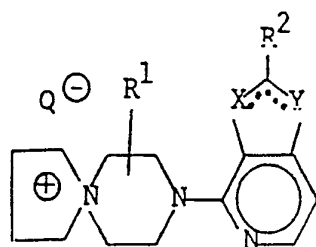
IIIb

25 hvor Q er en passende fortrængningsgruppe, såsom chlorid, bromid, iodid, sulfat, fosfat, tosylat eller mesylat, og D , R^1 , R^2 , n , X og Y har de ovenfor angivne betydninger, til dannelse af et produkt med formel (I),

(c) en forbindelse med formel (IIb) omsættes med et mellemprodukt

30 med formel (IIIb')

35



IIIb'

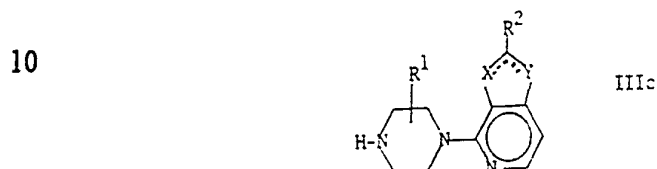
hvor Q , R^1 , R^2 , X og Y har de ovenfor angivne betydninger, til dannelse af et produkt med formel (I), hvor n er 4,

(d) en forbindelse med formel (IIc)



IIc

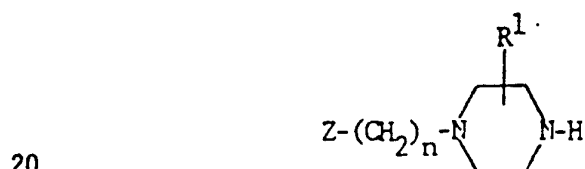
omsættes med et mellemprodukt med formel (IIIc)



IIIc

hvor D , n , Q , R^1 , R^2 , X og Y har de ovenfor angivne betydninger, til dannelse af et produkt med formel (I),

(e) en forbindelse med formel (IV)



IV

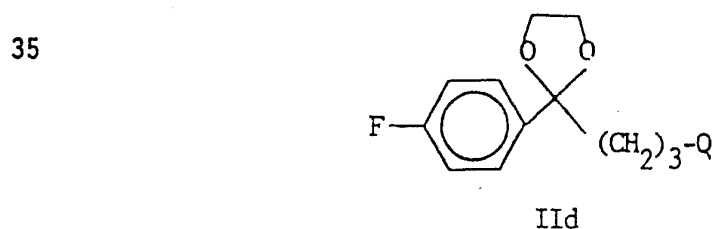
omsættes med et mellemprodukt med formel (V)



V

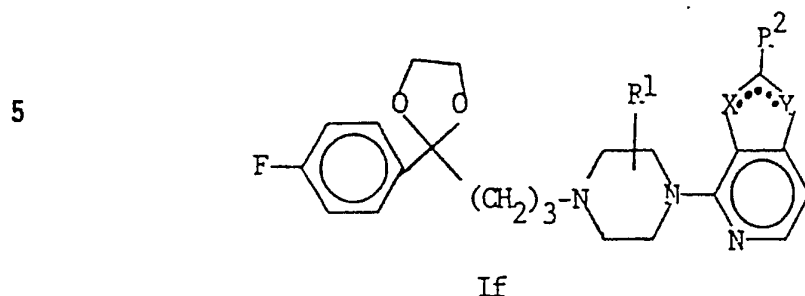
hvor Z , n , R^1 , R^2 , Q , X og Y har de ovenfor angivne betydninger, til dannelse af et produkt med formel (I), eller

(f) 1) en forbindelse med formel (IIId)



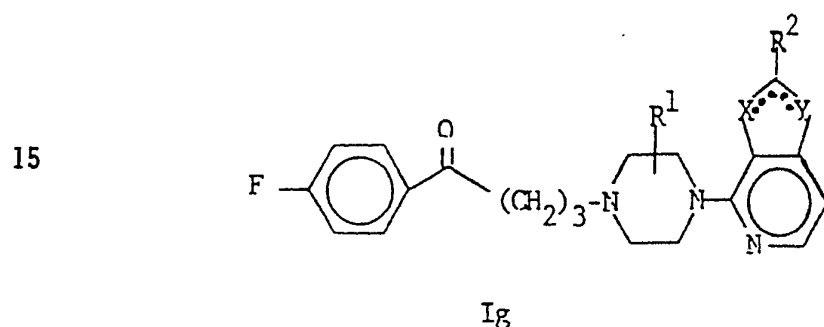
IIId

omsættes med et mellemprodukt med formel (IIIc) til dannelse af en forbindelse med formel (If)



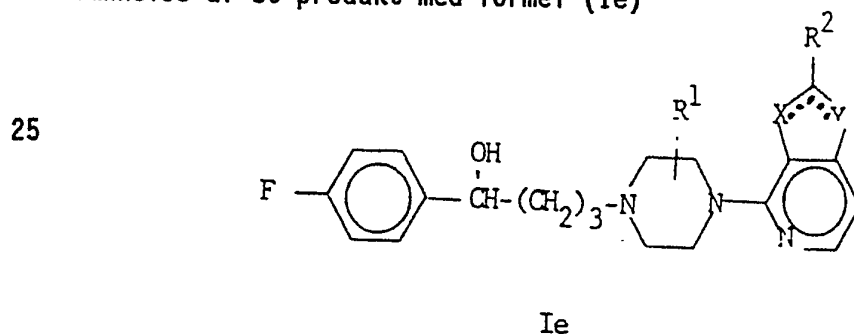
og

10 (2) forbindelsen med formel (If) hydrolyseres i surt medium til dannelse af en forbindelse med formel (Ig)



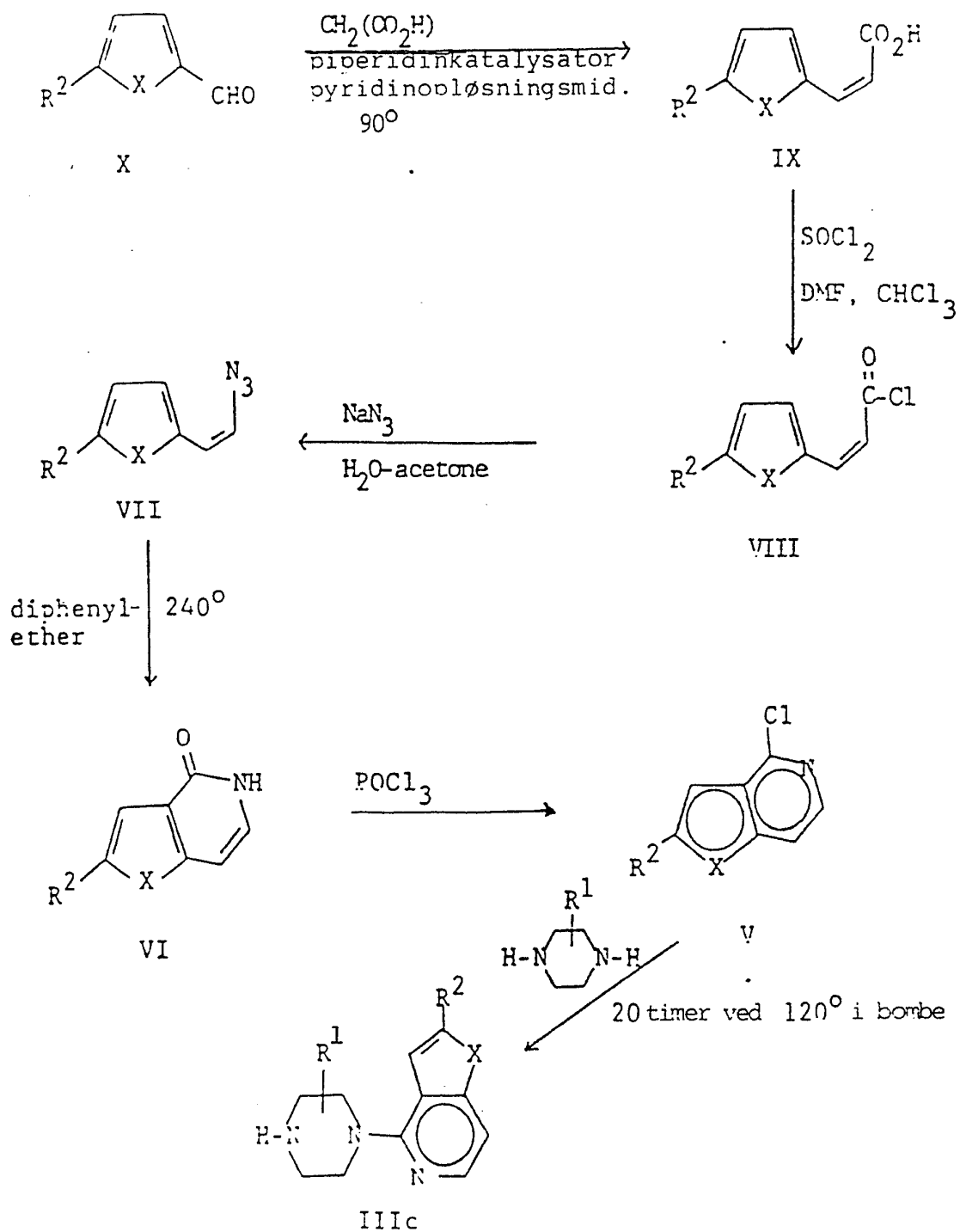
20 og derefter

(3) forbindelsen med formel (Ig) reduceres med natriumborhydrid til dannelse af et produkt med formel (Ie)



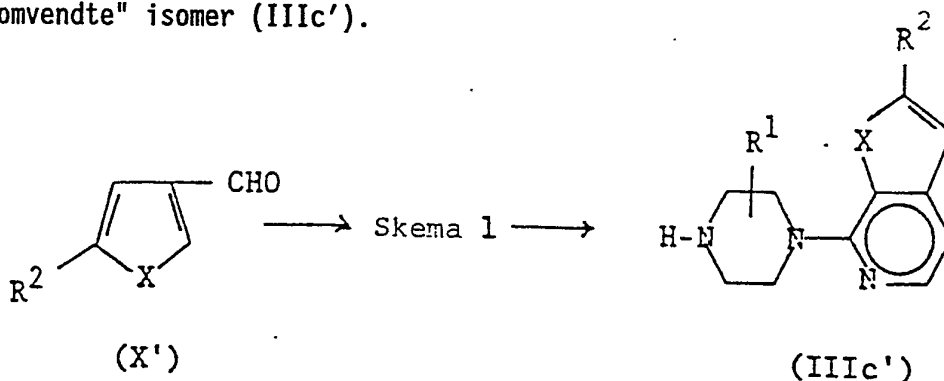
30 Mellemprodukterne med formel (II) eller (IV) er udtømmende beskrevet i ovennævnte patentskrifter og de deri anførte referencer, og desuden er adskillige forbindelser med formel (II) kommercielt tilgængelige. De bicykliske pyridinylpiperazinmellemprodukter med formel (III) såvel som de heterocykliske dobbeltringede udgangsprodukter (V) selv er
35 enten kommercielt tilgængelige, findes beskrevet i den kemiske litteratur eller er beskrevet i det foreliggende. Fremgangsmåder, der anvendes til fremstilling af mellemprodukterne med formel (III), belyses i skema (I).

Skema I

Syntese af de bicykliske mellemprodukter (III)

I skema I foretages syntesen af furo-, pyrrolo- eller thieno-pyridinringsystemerne ved som udgangsmateriale at anvende et carboxaldehydmellemprodukt med formel (X). 2-carboxaldehydmellemproduktet vises i skema I og resulterer til slut i dannelse af mellemproduktet (IIIc), hvilket også er vist i skema I. Hvis 3-carboxaldehydmellemproduktet med formel (X') anvendes i skema I, er det resulterende produkt den "omvendte" isomer (IIIc').

10



15

Den generiske struktur (III) (hvor $J=H$) i enhedsprocessen ovenfor omfatter generelt begge mellemprodukter (IIIc) og (IIIc').

I skema I kan det nødvendige udgangscarboxaldehyd enten tilvejebringes kommercielt eller ved simpel syntese, fx. ved en Vilsmeier-Haack formulering af en N-alkylpyrrol under anvendelse af fremgangsmåder, som er beskrevet i den kemiske litteratur og som kendes af fagmanden. Kondensering af mellemproduktet (X) med malonsyre ved 100°C , sædvanligvis under anvendelse af pyridin som opløsningsmiddel og med piperidin som katalysator i ca. 12 timer efterfulgt af en kort tilbagesvalingsperiode til forøgelse af decarboxylering, giver det tilsvarende acrylsyremellemprodukt med formel (IX). Chlorering af syren med formel (IX) med thionylchlorid i chloroform og under anvendelse af en katalytisk mængde dimethylformamid giver syrechloridderivatet med formel (VIII), hvilket derivat ikke renses, men kan anvendes på uren form til fremstilling af syreazidet med formel (VII). Dette syreazid fremstilles enten i en tofaseblanding med acetone i vand ved 5°C under indvirkning af natriumazid, eller med trimethylsilylazid i benzen under tilbagesvaling. Urensedede præparater af syreazidet med formel (VII) i methylenchloridopløsninger sættes portionsvis til enten diphenylether eller diphenylmethan og opvarmes til 230°C for at lette omlejringen af Curtius-typen via isocyanet, som straks ringslutter til dannelse af det kondenserede 6-5 bicykliske mellemprodukt med formel (VI). Chlorering af mellemproduktet

med formel (VI) sker ved anvendelse af phosphoroxychlorid eller en phosphorpentachlorid-phosphoroxychloridblanding til dannelse af det chlorsubstituerede heterocykliske produkt med formel (V). Omsætning af produktet med formel (V) med et overskud af en passende piperazin i en
5 bombe ved 120-140°C i varierende tidsrum giver det ønskede piperazin-mellemprodukt med formel (IIIc). Denne generelle syntese af mellemprodukter med formel (IIIc) er tidligere beskrevet (se Eloy, et al., Bull. Soc. Chim. Belges., 79, 301 (1976), J. Heterocyclic Chem., nr. 8, 57 (1971), Helv. Chim. Acta., 53, 645 (1970)). Indføring af substituenten
10 R^2 kan ske enten ved inkorporering deraf i udgangsforbindelsen (X) eller ved senere indføring i skemaet, fx. ved metallering af forbindelsen med formel (V) (hvor $X=S$ og $R^2=H$) med t-butyllithium og efterfølgende omsætning med dimethyldisulfid til dannelse af et mellemprodukt med formel (V), hvori $R^2=SCH_3$.

15 Anvendelse af mellemprodukter med formel (III) i den ovenfor beskrevne enhedsproces og anvendelse af metoderne A-C, fortrinsvis metode C, resulterer i fremstilling af de antipsykotiske forbindelser med formel (I).

Forbindelserne ifølge opfindelsen og fremgangsmåderne til frem-
20 stilling deraf vil blive beskrevet mere detaljeret i de efterfølgende eksempler, som skal tjene til belysning af opfindelsen. Medmindre andet er angivet, er alle temperaturer i °C. De spektrale karakteristika ved kernemagnetisk resonans (NMR) angår kemiske skift (δ) udtrykt som dele per million (ppm) over for tetramethylsilan (TMS) som referencestandard.
25 De relative arealer, som er anført for forskellige skift i proton (PMR) spektraldata svarer til antallet af hydrogenatomer af en særlig funktionel type i molekylet. Arten af skift med hensyn til multiplicitet er anført som bred singlet (bs), singlet (s), multiplet (m), dublet (d), dublet af dubletter (dd), triplet (t) eller kvartet (q). Anvendte for-
30 kortelser er DMSO- d_6 (perdeuterodimethylsulfoxid), $CDCl_3$ (deuteriochloroform) og er ellers konventionelle. De infrarøde (IR) spektralbeskrivelser omfatter kun absorptionsbølgetal (cm^{-1}) med funktionel gruppeidentifikationsværdi. IR-bestemmelserne blev udført under anvendelse af kaliumbromid (KBr) som fortyndingsmiddel. Alle forbindelser gav til-
35 fredsstillende elementæranalyser.

Syntese af mellemprodukter med formel (IIIc)

- Følgende repræsentative eksempler på fremstillingen af mellemprodukterne med formlerne (V-X) belyser syntesen af nøglemellemproduktet (IIIc), som yderligere kan omdannes under anvendelse af kendte reaktioner, således som det er beskrevet i de ovenfor anførte patentskrifter, til andre mellemprodukter såsom (IIIa) eller (IIIb).

Eksempel 1N-methylpyrrol-2-carboxaldehyd (X)

- En omrørt blanding af N-methylpyrrol (10 g, 0,12 mol) i dichloroethan (80 ml) og dimethylformamid (11,3 g, 0,15 mol) behandlede dråbevis ved 5°C med phosphoroxychlorid (23,6 g, 0,15 mol), hvilket førte til en exoterm reaktion under dannelse af en udfældning. Omrøringen fortsattes i yderligere 15 minutter og udfældningen opsamledes ved filtrering, suspenderedes i 3N NaOH-opløsning (300 ml) og ekstraheredes med chloroform (3 x 100 ml). Chloroformekstrakterne forenedes, tørredes (MgSO₄), filtreredes og koncentreredes i vakuum, hvilket gav 6,1 g (49%) af en mørk olie, hvis NMR-spektrum stemte overens med den tillagte struktur, kgp. 87-90°C ved 22 Torr. Dette mellemprodukt anvendtes i almindelighed på urenset form i næste trin i skema 1.

Eksempel 23-(2-thieno)acrylsyre (IX)

- En blanding af 2-thiophencarboxaldehyd (100 g, 0,89 mol), malonsyre (182,5 g, 1,70 mol), pyridin (446 ml) og piperidin (8,9 ml) opvarmedes ved 100°C i 12 timer. Reaktionsopløsningen tilbagesvaleses så i 20 minutter og afkøledes, hvorefter den udhældtes i vand (1000 ml), og den resulterende vandige blanding forsyredes med koncentreret HCl. Den resulterende off-white udfældning opsamledes ved filtrering og rekrystalliseredes fra ethanol-vand (1:1), hvilket gav 109 g (80%) af produktet, smp. 145-148°C.

Eksempel 33-(2-thieno)acryloylchlorid (VIII)

- En omrørt suspension af 3-(2-thieno)acrylsyre (118,9 g, 0,77 mol) og dimethylformamid (12 ml) i chloroform (600 ml) behandlede dråbevis med thionylchlorid (110,1 g, 0,93 mol) ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen tilbagesvaleses så i 2 timer, afkøledes og koncentreredes i

vakuum, hvilket gav en brun olie, som størknede ved yderligere henstand, hvorved opnåedes 131 g (99%) af et lavtsmeltende faststof, som anvendtes uden yderligere oprensning.

5 Eksempel 4

4-oxo-4,5-dihydrothieno[3,2-c]pyridin (VI)

En omrørt suspension af natriumazid (168,6 g, 2,6 mol) i en blanding af p-dioxan (400 ml) og vand (400 ml) behandledes dråbevis med en opløsning af 3-(2-thieno)acryloylchlorid (223,9 g, 1,3 mol) i dioxan ved 10 5⁰C. Dioxanlaget stammende fra denne dobbeltfaseblanding isoleredes, koncentreredes i vakuum, opløstes i methylenchlorid (500 ml), tørredes (MgSO₄) og filtreredes. Dette methylenchloridfiltrat sættes dråbevis til tilbagesvalende diphenylether (400 ml) i en trehalset kolbe, der var forsynet med to luftkondensatorer. Opløsningen tilbagesvaledes i yderligere 1 time, afkøledes og koncentreredes i vakuum, hvilket gav en mørk 15 sirup, som krystalliseredes i acetonitril, hvorved opnåedes et brunt faststof, som opsamledes ved filtrering. Rekrystallisation af faststoffet fra vand (650 ml) gav 106 g (54%) af et lysegult faststof, smp. 213-214⁰C.

20

Eksempel 5

4-chlorthieno[3,2-c]pyridin (V)

Findelt 4-oxo-4,5-dihydrothieno[3,2-c]pyridin (105,6 g, 0,69 mol) omrørtes under dråbevis behandling med phosphoroxychlorid (321,5 g, 25 2,1 mol) ved 0⁰C. Reaktionsblandingen tilbagesvaledes så i 2½ time, afkøledes og udhældtes forsigtigt på knust is (1000 ml). Den resulterende opløsning omrørtes i 30 minutter og ekstraheredes med dichlormethan (3 x 400 ml). De organiske ekstrakter forenedes, tørredes (MgSO₄), filtreredes og koncentreredes i vakuum, hvilket gav et faststof, som rekrystalliseredes fra acetonitril (MgSO₄), hvorved opnåedes 30 101 g (85%) af et lysegult faststof, smp. 91⁰C.

Eksempel 6

4-(1-piperazinyI)thieno[3,2-c]pyridin (IIIC)

35 En blanding af 4-chlorthieno[3,2-c]pyridin (22,7 g, 0,13 mol) og piperazin (57,7 g, 0,67 mol) opvarmedes i en bombe med en minimal mængde ethanol (50 ml) ved 120⁰C i 24 timer. Reaktionsblandingen afkøledes, fordeltes mellem dichlormethan og vand og det organiske lag isoleredes,

- tørredes (MgSO_4), filtreredes og koncentreredes i vakuum, hvilket gav en olie. Flash-kromatografi (methylenchlorid-10% methanol-1% ammoniumhydroxid) af dette materiale gav 16 g (54%) af en gylden olie. Behandling af en ethanolopløsning af denne olie med ethanolisk HCl efterfulgt af rekrystallisation fra ethanol gav hydrochloridsaltet som off-white krystaller, smp. 275-283°C.

Eksempel 7

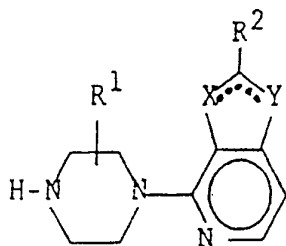
Syntese af 7-(1-piperaziny)thieno[2,3-c]pyridin (IIIc')

- 10 Denne forbindelse fremstilledes via samme række reaktioner som anvendtes til fremstilling af forbindelsen med formel (IIIc) bortset fra, at udgangsmaterialet (X) er 3-thiophencarboxaldehyd. Flertrinsfremstillingen af stillingsisomeren (IIIc') var imidlertid kompliceret, idet omlejningsreaktionen af Curtius-typen (eksempel 4) gav det ønskede
- 15 mellemprodukt (VI) i lavt udbytte, da hovedproduktet ved denne reaktion var et sym-triazin-biprodukt, som stammede fra trimerisation i isocyanatmellemproduktet. Ikke desto mindre resulterede anvendelsen af de i skema I viste reaktioner i dannelsen af produktet med (IIIc'), hvilket produkt var et brunt, gummiagtigt stof, som anvendtes uden yderligere
- 20 oprensning.

Ved passende modifikation af reaktionssekvenserne i skema I og de forskellige ovenfor eksemplificerede syntesemetoder kan yderligere forbindelser med formel (IIIc) syntetiseres. Nogle yderligere repræsentative forbindelser med formel (IIIc) vises i tabel III.

Tabel III

Yderligere forbindelser med formel (IIIc)



IIIc

	Eks. nr.	R ¹	R ²	X	Y	Smp. (°C)
15	8	H	H	CH	N-CH ₃	>250
	9	H	H	CH	O	
	10	H	H	CH	CH ₂	
	11	H	H	N-CH ₃	CH	
	12	H	H	O	CH	
20	13	CH ₃	H	CH	S	203-205 (.HCl.H ₂ O)
	14	H	CH ₃	CH	N-CH ₃	
	15	CH ₃	OCH ₃	CH	O	
	16	H	SCH ₃	CH	S	
25	17	CH ₃	Cl	O	CH	
	18	H	Br	S	CH	
	19	H	OH	CH	CH ₂	
	20	H	C ₂ H ₅	CH	S	
	21	H	H	S	CH	
30	22	H	SCH ₃	CH	S	

Fremstilling af forbindelser med formel (I)Eksempel 23Almen syntese

- 5 Syntesen af produkterne med formel (I) udførtes ved at alkylere passende halogen-substituerede imidderivater (IIc), hvor D er (a'-d'), og E er N-(CH₂)_n-Q, hvor Q er halogenid, eller fluorphenylbutyrophenon-derivatet (IId) med et passende mellemprodukt (IIc) under tilbagesva-
 10 lling i acetonitril i nærvær af tre ækvivalenter kaliumcarbonat. Karbi-
 nolderivaterne dannedes ved natriumborhydridreduktion af den tilsva-
 rende butyrophenol. Reaktionstiden for alkyleringen varierede fra 5 til
 72 timer og de dannede produkter underkastedes sædvanligvis flash-
 kromatografi i en ethanol-chloroformblanding med henblik på oprensning.
 Produkterne med formel (I) formuleredes sædvanligvis som hydrochlorid-
 15 saltet til afprøvning.

Eksempel 244,4-dimethyl-1-[4-[4-(thieno[3,2-c]pyridin-4-yl)-1-piperaziny]butyl]-2,6-piperidindion

- 20 En blanding af 4-(1-piperaziny)thieno[3,2-c]pyridin (IIIc, 2,79 g, 0,012 mol), N-4-brombutyl)-3-dimethylglutarimid (3,3 g, 0,012 mol) og kaliumcarbonat (3,3 g 0,024 mol) tilbagesvaledes i acetonitril (150 ml) i 24 timer. Reaktionsblandingen filtreredes, koncentrerades i vakuum og fordeltes imellem dichlormethan og vand. Det organiske lag isoleredes,
 25 tørredes (MgSO₄) og koncentrerades i vakuum, hvilket gav en gylden olie, som flash-kromatograferedes (5% ethanol-chloroform). Det kromatografe-
 rede materiale opløstes i acetonitril og behandledes med ethanolisk HCl, hvilket gav 1,3 g (24% udbytte) af hydrochloridsaltet, smp. 195-197°C.

Analyse for C₂₂H₃₀N₄O₂S.HCl:

- 30 Beregnet: C, 58,59; H, 6,93; N, 12,42.

Fundet: C, 58,64; H, 7,02; N, 12,72.

PMR (DMSO-d₆): 1,08 (6, s); 1,71 (4, m); 2,60 (4, s); 3,40 (10, m);
 4,00 (2, m); 7,65 (2, m); 7,87 (1, m); 8,08 (1, d [5,0 Hz]); 11,75 (1,
 bs).

- 35 IR (KBr): 715, 965, 1425, 1535, 1670, 1720, 2580, 2960 cm⁻¹.

Eksempel 25

4-[4-[4-(4-furo[3,2-c]pyridinyl)-1-piperazinyl]butyl]-3,5-morpholindion

En blanding af 4-(1-piperazinyl)furo[3,2-c]pyridin (4,5 g, 0,022 mol), 4-(4-brombutyl)-3,5-morpholindion (5,5 g, 0,022 mol) og kaliumcarbonat (9,1 g, 0,066 mol) tilbagesvales i acetonitril i 24 timer. Reaktionsblandingen filtreres, koncentreret i vakuum og fordelt imellem dichlormethan og vand. Det organiske lag isoleres, tørres (MgSO_4) og koncentreret i vakuum, hvilket gav en gul olie, som flash-kromatograferes. Passende kromatografiske fraktioner for-
 10 enedes, koncentreret i vakuum og krystalliseret fra isopropanol, hvilket gav 6,2 g (69%) af den fri base, smp. 109-110°C.

Analyse for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$:

Beregnet: C, 61,28; H, 6,50; N, 15,04.

Fundet: C, 60,98; H, 6,60; N, 15,19.

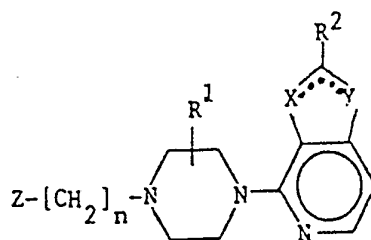
15 PMR (CDCl_3): 1,60 (4, m); 2,40 (2, m); 2,57 (4, m); 3,74 (6, m); 4,31 (4, s); 6,78 (1, d [2,0 Hz]); 6,89 (1, d [5,8 Hz]); 7,49 (1, d [2,0 Hz]); 8,01 (1, d [5,8 Hz]).

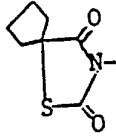
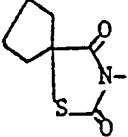
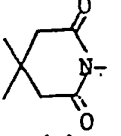
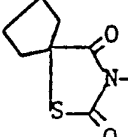
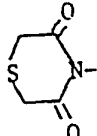
IR (KBr): 760, 780, 1250, 1285, 1440, 1460, 1570, 1595, 1690, 1735, 2830 cm^{-1} .

20 Under anvendelse af den ovenfor anførte metodik eller alternative syntesemetoder, der er beskrevet i de ovennævnte patentskrifter, kan der tilvejebringes et bredt udvalg af produkter med formel (I). Tabel IV og V indeholder en opremsning af yderligere repræsentative produkter med formel (I). Tabel VI indeholder in vivo biologiske data for repræsen-
 25 tative forbindelser med formel (I).

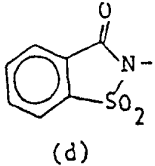
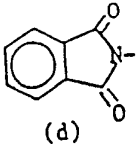
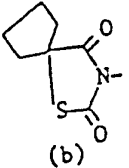
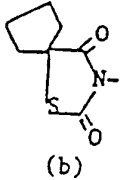
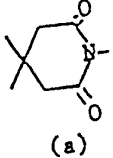
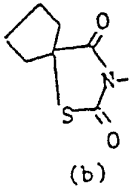
Tabel IV
Produkter med formel (I)

5

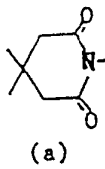
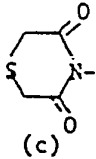
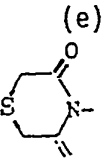
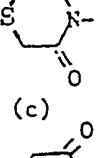
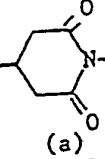
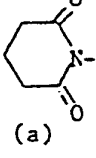
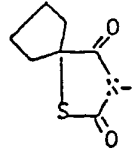
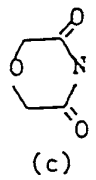


10	Eks. nr.	Z	n	R ¹	R ²	X	Y	Formel ^a	Smp. (°C)
15	26		4	H	H	CH	S	C ₂₂ H ₂₈ N ₄ O ₂ S ₂ · 1,4HCl	180-182
		(b)							
	27	(e)	3	H	H	CH	S	C ₂₁ H ₂₄ FN ₃ OS	115-118
20	28		4	H	Br	CH	S	C ₂₂ H ₂₇ BrN ₄ O ₂ S ₂ · HCl	203-205
		(b)							
25	29		4	H	Br	CH	S	C ₂₂ H ₂₉ BrN ₄ O ₂ S ₂ · HCl·0,5H ₂ O	216-219
		(a)							
30	30		4	H	CH ₃	CH	S	C ₂₃ H ₃₀ N ₄ O ₂ S ₂ · HCl	195-197
		(b)							
35	31		4	H	H	CH	S	C ₁₉ H ₂₄ N ₄ O ₂ S ₂ · 1,1C ₇ H ₈ O ₃ S·0,5H ₂ O	186-188
		(c)							

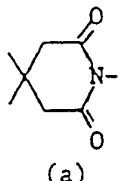
Tabel IV (fortsat)

Eks. nr.	Z	n	R ¹	R ²	X	Y	Formel ^a	Smp. (°C)
5								
32		4	H	H	CH	S	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₃ S ₂ · HCl	229-230
10								
34		4	H	H	CH	S	C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₂ S· HCl	226-227
15								
36		4	H	H	S	CH	C ₂₂ H ₂₈ N ₄ O ₂ S ₂ · 2HCl·1,8H ₂ O	120-122
20								
37		4	H	H	CH	O	C ₂₂ H ₂₈ N ₄ O ₃ S· HCl·C ₂ H ₆ O	251-253
38		4	H	H	CH	O	C ₂₂ H ₃₀ N ₄ O ₃ · 1,4HCl	>250
25								
39	(e)	3	H	H	CH	O	C ₂₁ H ₂₄ FN ₃ O ₂ · HCl	205-207
30								
40		4	H	CH ₃	CH	O	C ₂₃ H ₃₀ N ₄ O ₃ S· 1,2HCl	176-177
35								

Tabel IV (fortsat)

Eks. nr.	Z	n	R ¹	R ²	X	Y	Formel ^a	Smp. (°C)
5								
41	 (a)	4	H	CH ₃	CH	O	C ₂₃ H ₃₂ N ₄ O ₃ · 1,2HCl·0,5H ₂ O	321-233
10								
42	 (c)	4	H	H	CH	O	C ₁₉ H ₂₄ N ₄ O ₃ S· 2HCl·0,5H ₂ O	245-250
15								
43	 (e)	3	H	CH ₃	CH	O	C ₂₂ H ₂₆ N ₃ O ₂ · HCl	121-122
44	 (c)	4	H	H	CH	S	C ₁₉ H ₂₄ N ₄ O ₃ S	114-115
20								
45	 (a)	4	H	H	CH	S	C ₂₁ H ₂₈ N ₄ O ₂ S	173-175
46	 (a)	4	H	H	CH	S	C ₂₀ H ₂₆ N ₄ O ₂ S	199-201
25								
47		4	H	H	CH	NMe	C ₂₃ H ₃₁ N ₅ O ₂ S· HCl·1,6H ₂ O	148-150
30								
48	 (c)	4	H	H	CH	NMe	C ₂₀ H ₂₇ N ₅ O ₃	144-146
35								

Tabel IV (fortsat)

Eks. nr.	Z	n	R ¹	R ²	X	Y	Formel ^a	Smp. (°C)
5								
49	 (a)	4	H	H	CH	NMe	$C_{23}H_{33}N_5O_2$ 2,1HCl 2,6H ₂ O	192-194

10

- a) Elementæranalyser for C, H og N lå alle inden for $\pm 0,4\%$ af de teoretiske værdier for de anførte formler.

15

Tabel V
Yderligere produkter med formel (I)

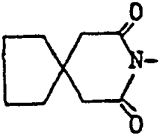
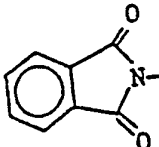
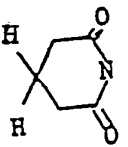
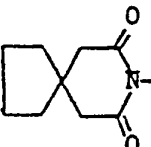
5

10

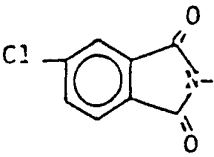
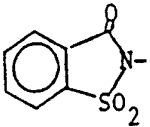
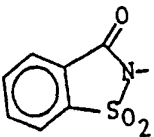
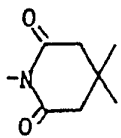
15

20

25

Eks. nr.	Z	n	R ¹	R ²	X	Y
33		4	H	H	CH	S
35		4	CH ₃	H	CH	S
50		4	CH ₃	OH	CH	N-CH ₃
51		4	H	SCH ₃	CH	S

Tabel V (fortsat)

	Eks. nr.	Z	n	R ¹	R ²	X	Y
5							
	54		4	H	OMe	S	CH
10	55		4	H	OH	CH	S
15	56		4	H	SCH ₃	CH	S
20	57		4	H	SCH ₃	CH	S
25							

Tabel VI
Repræsentative in vivo biologiske data (mg/kg, p.o.)

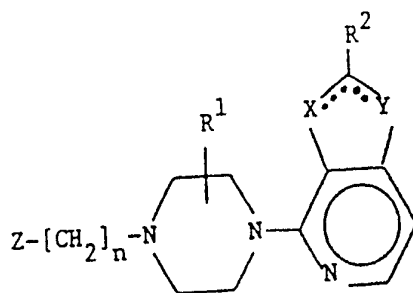
5	Eks. nr.	CAR ED ₅₀	APO ED ₅₀	Katalepsi Induktion ED ₅₀	Katalepsi Reversering ED ₅₀
	24	6	40	>24	1A ^a
	25	11	34	>46	2
	26	12	35	-	1A
10	27	10	9	>40	1A
	28	>100	>100	- ^b	16
	29	65	-	-	1A
	30	35	-	>142	1A
	31	32	-	>128	1A
15	36	43	47	-	1A
	37	9	18	23	1A
	38	4	7	13	1A
	39	3	5	11	1A
	40	28	41	-	-
20	41	14	22	40	1A
	42	36	63	-	1A
	43	23	-	-	1A
	47	60	61	-	1A
	48	>100	>100	-	1A
25	49	67	>100	-	1A

a) 1A betyder inaktiv og anvendes, hvis ED₅₀-værdien er >20 mg/kg.

30 b) - betyder, at data ikke findes.

PATENTKRAV

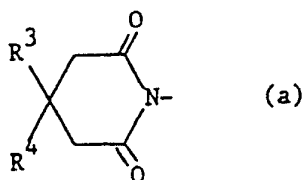
1. Pyridinylpiperazinderivat med den almene formel (I)



I

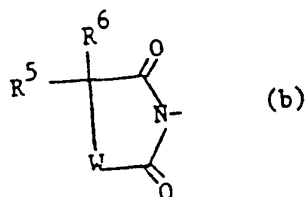
hvor

Z er udvalgt blandt følgende grupper



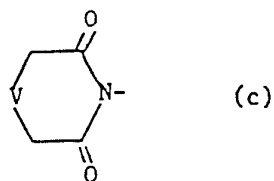
(a)

hvor R^3 og R^4 hver især uafhængigt er valgt blandt hydrogen og lavere alkyl, eller R^3 og R^4 sammen kan udgøre en C_{3-6} alkylenkæde,



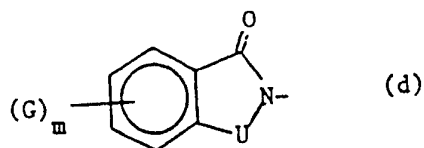
(b)

hvor R^5 og R^6 hver især uafhængigt er valgt blandt hydrogen og lavere alkyl, eller R^5 og R^6 sammen kan udgøre en butylenkæde, og W er S eller CH_2 ,



(c)

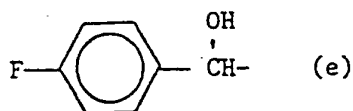
hvor V er O eller S,



(d)

hvor G er valgt blandt hydrogen, lavere alkyl, lavere alkoxy og halogen, m er et heltal fra 1-4, og U er C=O eller SO₂, og

5



idet

n er 4, når Z er (a), (b), (c) eller (d), og 3, når Z er (e),

10 enten

X eller Y uafhængigt er valgt blandt O, S og NR⁷, under den forudsætning, at det andet X eller Y altid skal være =CH-,

R¹ og R⁷ uafhængigt er valgt blandt hydrogen og lavere alkyl, og

R² er valgt blandt hydrogen, lavere alkyl og halogen,

15 eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf.

2. Forbindelse ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, at Z er gruppen (a).

3. Forbindelse ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, at Z er gruppen (b).

4. Forbindelse ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, at Z er gruppen (c).

5. Forbindelse ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, at Z er gruppen (d).

20 6. Forbindelse ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, at Z er gruppen (e).

7. Forbindelse ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, at Y er et oxygen-

atom.

8. Forbindelse ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, at Y er et svovl-

atom.

25 9. Forbindelse ifølge krav 3, KENDETEGNET ved, at R⁵ og R⁶ sammen udgør en butylenkæde, og W er svovl.

10. Forbindelse ifølge krav 4, KENDETEGNET ved, at V er et oxygen-

atom.

30 11. Forbindelse ifølge krav 7, KENDETEGNET ved, at Z er gruppen (a), (c) eller (e).

12. Forbindelse ifølge krav 8, KENDETEGNET ved, at Z er gruppen (a), (b) eller (e).

13. Forbindelse ifølge krav 2, KENDETEGNET ved, at den er 1-[4-[4-(furo[3,2-c]pyridin-4-yl)-1-piperaziny]butyl]-4,4-dimethyl-2,6-piperidindion, 4,4-dimethyl-1-[4-[4-(2-methylfuro[3,2-c]pyridin-4-yl)-1-piperaziny]butyl]-2,6-piperidindion, 4,4-dimethyl-1-[4-[4-(thieno-[3,2-c]pyridin-4-yl)-1-piperaziny]butyl]-2,6-piperidindion, 4,4-dimethyl-1-[4-[4-(1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-yl)-1-piperaziny]butyl]-2,6-

piperidindion, 4,4-dimethyl-1-[4-[4-(2-bromthieno[3,2-c]pyridin-4-yl)-1-piperaziny]butyl]-2,6-piperidindion, 1-[4-[4-(thieno[3,2-c]pyridin-4-yl)-1-piperaziny]butyl]-1,6-piperidindion eller 4-methyl-1-[4-[4-(thieno[3,2-c]pyridin-4-yl)-1-piperaziny]butyl]-1,6-piperidindion.

- 5 14. Forbindelse ifølge krav 3, KENDETEGNET ved, at den er 3-[4-[4-(furo[3,2-c]pyridin-4-yl)-1-piperaziny]butyl]-1-thia-2-azaspiro[4,4]-nonan-2,4-dion, 3-[4-[4-(2-methylfuro[3,2-c]pyridin-4-yl)-1-piperaziny]butyl]-1-thia-3-azaspiro[4,4]nonan-2,4-dion, 3-[4-[4-(thieno[3,2-c]pyridin-4-yl)-1-piperaziny]butyl]-1-thia-3-azaspiro[4,4]nonan-2,4-dion, 3-[4-[4-(1-methyl-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-yl)-1-piperaziny]butyl]-1-thia-3-azaspiro[4,4]nonan-2,4-dion, 3-[4-[4-(2-bromthieno[3,2-c]pyridin-4-yl)-1-piperaziny]butyl]-1-thia-3-azaspiro[4,4]nonan-2,4-dion eller 3-[4-[4-(2-methyl-thieno[3,2-c]pyridin-4-yl)-1-piperaziny]butyl]-1-thia-3-azaspiro[4,4]nonan-2,4-dion.

- 15 15. Forbindelse ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, at den er 3-[4-[4-(thieno[2,3-c]pyridin-7-yl)-1-piperaziny]butyl]-1-thia-3-azaspiro[4,4]nonan-2,4-dion.

16. Forbindelse ifølge krav 4, KENDETEGNET ved, at den er 4-[4-[4-(4-furo[3,2-c]pyridinyl)-1-piperaziny]butyl]-3,5-morpholindion, 4-[4-[4-(1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridin-4-yl)-1-piperaziny]butyl]-3,5-morpholindion, 4-[4-[4-(4-thieno[3,2-c]pyridinyl)-1-piperaziny]butyl]-3,5-thiomorpholindion, eller 4-[4-[4-(4-thieno[3,2-c]pyridinyl)-1-piperaziny]butyl]-3,5-morpholindion.

17. Forbindelse ifølge krav 5, KENDETEGNET ved, at den er 2-[4-[4-(thieno[3,2-c]pyridin-4-yl)-1-piperaziny]butyl]-1H-isoindol-1,3-(2H)-dion eller 2-[4-[4-(thieno[3,2-c]pyridin-4-yl)-1-piperaziny]butyl]-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid.

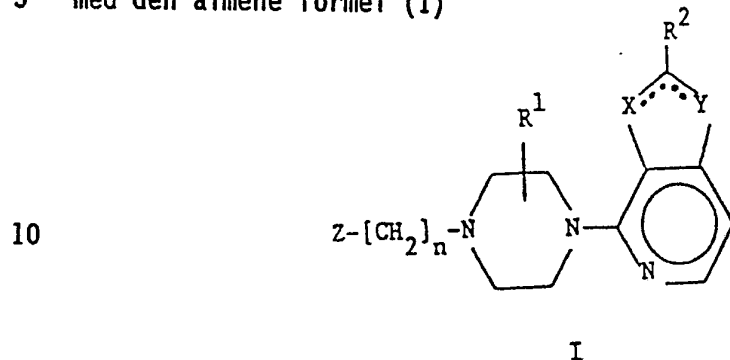
18. Forbindelse ifølge krav 6, KENDETEGNET ved, at den er α -(4-fluorphenyl)-4-(furo[3,2-c]pyridin-4-yl)-1-piperazinbutanol, α -(4-fluorphenyl)-4-(2-methylfuro[3,2-c]pyridin-4-yl)-1-piperazinbutanol eller α -(4-fluorphenyl)-4-(thieno[3,2-c]pyridin-4-yl)-1-piperazin-butanol.

19. Farmaceutisk præparat på enhedsdosisform og indrettet til systemisk administrering til et pattedyr, KENDETEGNET ved, at det omfatter en farmaceutisk bærer og som aktiv forbindelse fra ca. 1 til ca. 500 mg af en forbindelse ifølge krav 1.

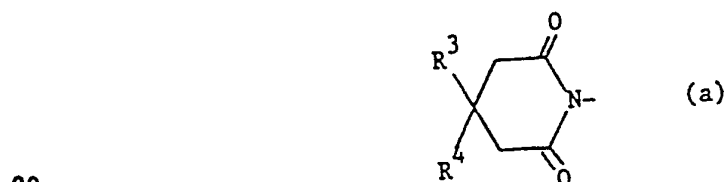
20. Farmaceutisk præparat ifølge krav 19, KENDETEGNET ved, at den aktive forbindelse er 4,4-dimethyl-1-[4-[4-(thieno[3,2-c]pyridin-4-yl)-1-piperaziny]butyl]-2,6-piperidindion.

21. Farmaceutisk præparat ifølge krav 19, KENDETEGNET ved, at den aktive forbindelse er 3-[4-[4-(1-methylpyrrolo[3,2-c]-pyridin-4-yl)]-1-piperaziny]butyl]-1-thia-3-azaspiro[4,4]nonan-2,4-dion.

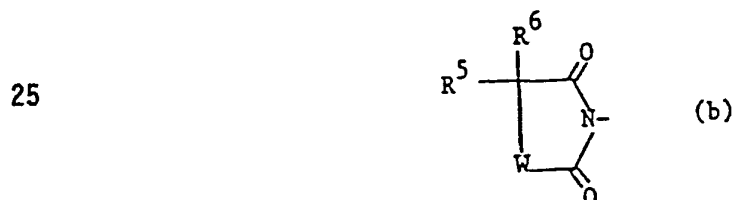
22. Fremgangsmåde til fremstilling af et pyridinylpiperazinderivat
5 med den almene formel (I)



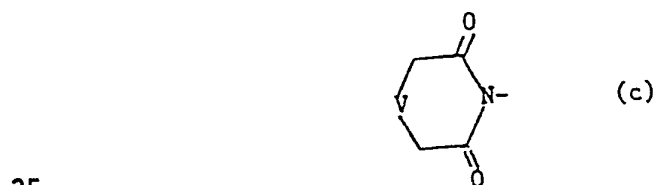
eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf, hvori
15 Z er valgt blandt følgende grupper



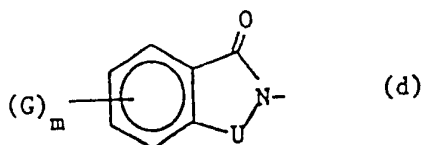
hvor R³ og R⁴ hver især uafhængigt er valgt blandt hydrogen og lavere alkyl, eller R³ og R⁴ sammen udgør en C₃-6 alkylenkæde,



hvor R⁵ og R⁶ hver især uafhængigt er valgt blandt hydrogen og lavere alkyl, eller R⁵ og R⁶ sammen udgør en butylenkæde, og W er S eller CH₂,
30



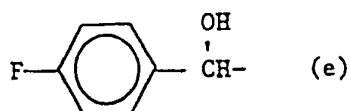
hvor V er O eller S,



5

hvor G er valgt blandt hydrogen, lavere alkyl, lavere alkoxy og halogen, m er et heltal fra 1-4, og U er $C=O$ eller SO_2 , og

10



n er 4, når Z er (a), (b), (c) eller (d), og 3, når Z er (e), enten

X eller Y uafhængigt er valgt blandt O , S og NR^7 , under den forudsætning, at det andet X eller Y altid skal være $=CH-$, R^1 og R^7 uafhængigt er valgt blandt hydrogen og lavere alkyl, og R^2 er valgt blandt hydrogen, lavere alkyl og halogen, KENDETEGNET ved, at man

20

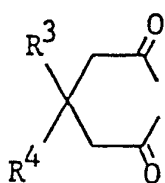
(a) omsætter et mellemprodukt med formel (IIa)



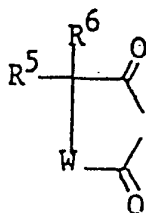
IIa

hvor symbolet "D" betegner én af de divalente strukturer med formel

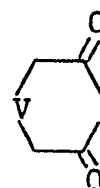
25 (a'-d')



(a')

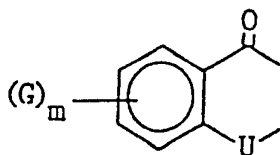


(b')



(c')

30

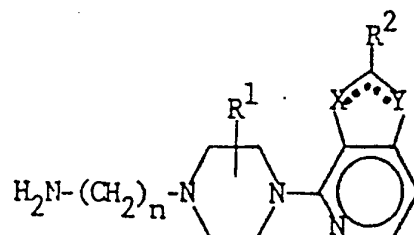


(d')

35

med et mellemprodukt med formel (IIIa)

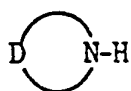
5



IIIa

- 10 hvori R^1 , R^2 , n , X og Y har de ovenfor angivne betydninger, til dannelse af et produkt med formel (I),
 (b) omsætter en forbindelse med formel (IIb)

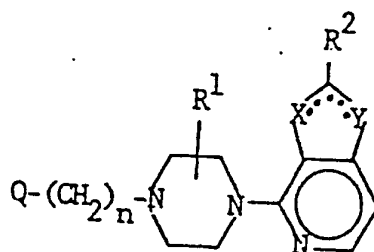
15



IIb

med et mellemprodukt med formel (IIIb)

20



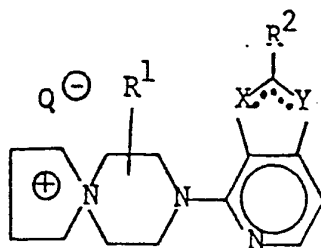
IIIb

25

hvor Q er en passende fortrængningsgruppe, såsom chlorid, bromid, iodid, sulfat, fosfat, tosylat eller mesylat, og D , R^1 , R^2 , n , X og Y har de ovenfor angivne betydninger, til dannelse af et produkt med formel (I),

- 30 (c) omsætter en forbindelse med formel (IIb) med et mellemprodukt med formel (IIIb')

35



IIIb'

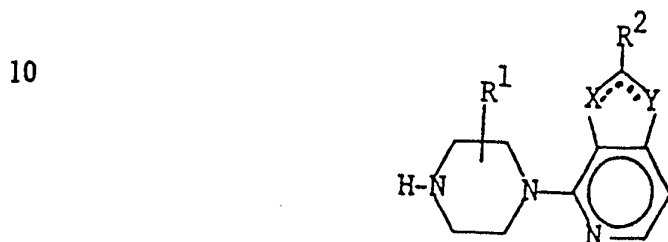
hvor Q , R^1 , R^2 , X og Y har de ovenfor angivne betydninger, til dannelselse af et produkt med formel (I), hvor n er 4,

(d) omsætter en forbindelse med formel (IIc)



IIc

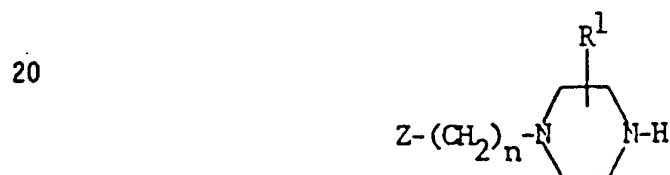
med et mellemprodukt med formel (IIIc)



IIIc

hvor D , n , Q , R^1 , R^2 , X og Y har de ovenfor angivne betydninger, til dannelselse af et produkt med formel (I),

(e) omsætter en forbindelse med formel (IV)



IV

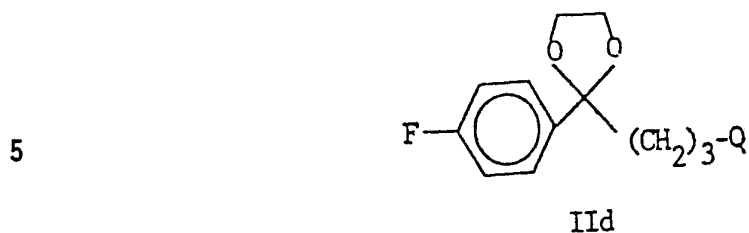
25 med et mellemprodukt med formel (V)



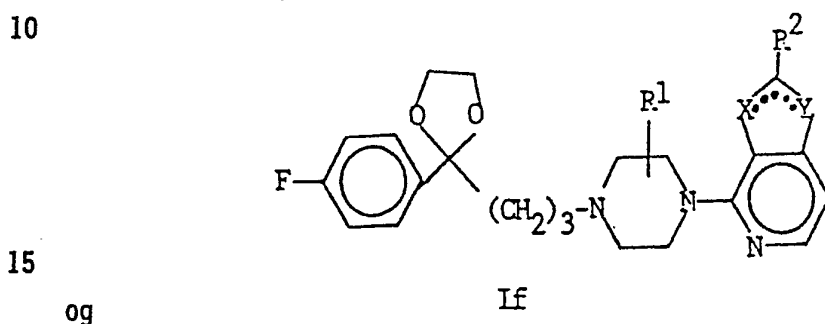
V

hvor Z , n , R^1 , R^2 , Q , X og Y har de ovenfor angivne betydninger, til dannelselse af et produkt med formel (I), eller

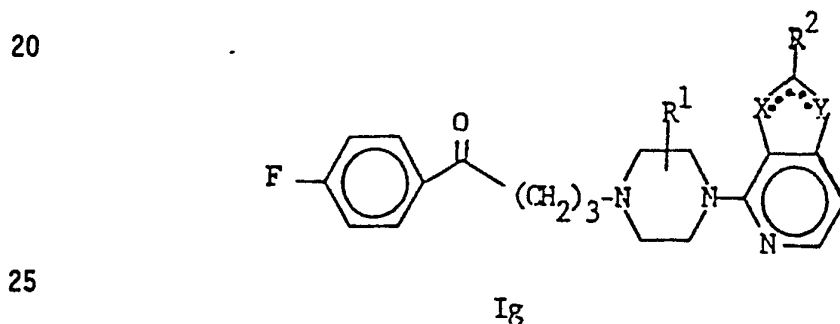
(f) (1) omsætter en forbindelse med formel (IIId)



med et mellemprodukt med formel (IIIc) til dannelselse af en forbindelse med formel (If)



(2) hydrolyserer forbindelsen med formel (If) i surt medium til dannelselse af en forbindelse med formel (Ig)



og derefter

(3) reducerer forbindelsen med formel (Ig) med natriumborhydrid til dannelselse af et produkt med formel (Ie)

