



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 180 660** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **C 07 D 295/06, 409/10, 409/14,**
A 61 K 31/495, 31/505

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

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

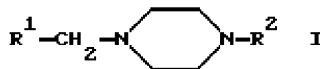
(21), (22) Заявка: 99106804/04, 03.09.1997
(24) Дата начала действия патента: 03.09.1997
(30) Приоритет: 13.09.1996 DE 19637237.2
(43) Дата публикации заявки: 20.02.2001
(46) Дата публикации: 20.03.2002
(56) Ссылки: EP 113226, A1, 11.07.1984. SU 1779249, A3, 30.11.1992. WO 93/14091, A1, 22.07.1993.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 13.04.1999
(86) Заявка РСТ: EP 97/04789 (03.09.1997)
(87) Публикация РСТ: WO 98/11068 (19.03.1998)
(98) Адрес для переписки: 101000, Москва, Малый Златоустинский пер. д.10, кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", Веселицкой И.А.

(71) Заявитель: МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ (DE)
(72) Изобретатель: АРЛЬТ Михаэль (DE), БЕТТХЕР Хеннинг (DE), БАРТОЩИК Герд (DE), ЗЕЙФРИД Кристоф (DE)
(73) Патентообладатель: МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ (DE)
(74) Патентный поверенный: Веселицкая Ирина Александровна

(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ ПИПЕРАЗИНА, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ**

(57) Изобретение относится к производным пиперазина общей формулы I, в которой R¹ обозначает пиридил или фенил, незамещенные либо однократно замещенные Ph или 2- либо 3-тиепилом, R² обозначает Ph¹ или Het. Соединения представляют собой допаминные лиганды с избирательным действием по отношению к D4-рецептору и могут применяться для лечения и

профилактики состояний страха, депрессий, шизофрении, навязчивых представлений, болезни Паркинсона, поздней дискинезии, тошноты и нарушений функций желудочно-кишечного тракта. Описан также способ получения производных пиперазина и фармацевтическая композиция на их основе. 3 с. и 1 з.п. ф-лы, 1 табл.





RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 180 660** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 D 295/06, 409/10,**
409/14, A 61 K 31/495, 31/505

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

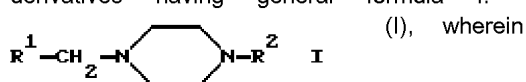
(21), (22) Application: 99106804/04, 03.09.1997
(24) Effective date for property rights: 03.09.1997
(30) Priority: 13.09.1996 DE 19637237.2
(43) Application published: 20.02.2001
(46) Date of publication: 20.03.2002
(85) Commencement of national phase: 13.04.1999
(86) PCT application:
EP 97/04789 (03.09.1997)
(87) PCT publication:
WO 98/11068 (19.03.1998)
(98) Mail address:
101000, Moskva, Malyj Zlatoustinskij per.
d.10, kv.15, "EVROMARKPAT", Veselitskoj I.A.

(71) Applicant:
MERK PATENT GMBKh (DE)
(72) Inventor: ARL'T Mikhael' (DE),
BETTKHER Khenning (DE), BARTOSHchIK Gerd
(DE), ZEJFRID Kristof (DE)
(73) Proprietor:
MERK PATENT GMBKh (DE)
(74) Representative:
Veselitskaja Irina Aleksandrovna

(54) PIPERAZINE DERIVATIVES, METHOD OF PREPARATION THEREOF, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(57) Abstract:

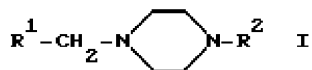
FIELD: pharmaceutical chemistry.
SUBSTANCE: invention provides piperazine derivatives having general formula I:



R¹ represents pyridyl or phenyl, optionally monosubstituted by phenyl, 2- or 3- thienyl, and R₂ represents Ph¹ or Het, which are

dopamine ligands exhibiting selective activity with respect to D4 receptor and can be applied for treatment and prevention of anxiety states, depressions, schizophrenia, impulsive obsessions, Parkinson disease, delayed dyskinesia, nausea, and gastroenteric function disturbances. Invention also provides method for preparing piperazine derivatives and pharmaceutical composition based thereon. EFFECT: enlarged assortment of drugs. 4 cl, 1 tbl, 17 ex

Настоящее изобретение относится к производным пиперазина формулы I



в которой R^1 обозначает однократно замещенный Ph или 2- либо 3-тиенилом пиридил или фенил,

R^2 обозначает Ph' или Het,

Ph и Ph' обозначают соответственно независимо друг от друга фенил, причем оба остатка соответственно могут быть незамещены либо одно-, дву- или трехкратно замещены F, Cl, Br, I, OH, OA, A, CF₃, NO₂, CN, COA, CONH₂, CONHA, CONA₂ или 2- либо 3-тиенилом,

Het представляет собой насыщенный, частично либо полностью ненасыщенный моно- или бициклический гетероциклический остаток с 5-10 членами цикла, где могут быть представлены 1 либо 2 N-атома и/или 1 либо 2 O-атома, а гетероциклический остаток может быть одно- или двукратно замещен F, Cl, Br, I, OA, CF₂, A или NO₂ и A обозначает алкил с 1-6 C-атомами,

а также к их физиологически приемлемым солям.

В основу изобретения была положена задача по получению новых соединений, которые могли бы применяться для изготовления лекарственных средств.

Было установлено, что соединения формулы I и их физиологически приемлемые кислотнo-аддитивные соли обладают ценными фармакологическими свойствами. Соединения формулы I представляют собой допаминные лиганды с избирательным действием по отношению к D₄-рецептору по сравнению с таковым по отношению к D₂- и D₃-рецепторам (метод, аналогично описанному у Creese и др. в European Journ. Pharmacol. 46, стр. 377-381 (1977);

с использованием ³H-спироперидола в качестве лиганда для допаминных рецепторов и клонированных допаминных D₄-, D₃- и D₂-рецепторов человека (источник информации: Receptor Biology Inc., Baltimore MD 21227, США)). Соединения по изобретению пригодны для лечения таких заболеваний, как шизофрения, когнитивные нарушения, состояния страха, депрессии, тошнота, поздняя дискинезия, нарушения функций желудочно-кишечного тракта или паркинсонизм. Они оказывают воздействие на центральную нервную систему, проявляя прежде всего дополнительное воздействие в качестве агонистов 5-HT_{1A} и ингибирующее повторное поглощение 5-HT. Указанные соединения проявляют далее свойства агонистов и антагонистов серотонина. Они подавляют связывание третирированных серотонинных лигандов с гипокамповыми рецепторами (см. Cossery и др., European Journ. Pharmacol. 140 (1987), стр.143-155). Кроме того, при их применении наблюдаются изменения в накоплении ДОФА в полосатом теле и накоплении 5-HTP в N. Raphe (см. Seyfried и др., European Journ. Pharmacol. 160 (1989), стр.31-41). Далее они проявляют анальгетическое и гипотензивное действие; так, у подопытных крыс с введенным катетером, в состоянии бодрствования, со спонтанно повышенным артериальным давлением (штамм

SHR/Окамонт/NIH-MO-CHB-Кисслегг: метод согласно Weeks и Jones, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 103 (1960), стр. 646-648) давление, которое измеряли непосредственно после орального введения соединений, заметно снижалось.

Предлагаемые соединения пригодны также для профилактики и лечения последствий перенесенного инсульта (apoplexia cerebri), в частности апоплексического удара и мозговой ишемии.

С учетом вышеизложенного соединения формулы I и их физиологически приемлемые кислотнo-аддитивные соли могут применяться в качестве лекарственных активных веществ для анксиолитиков, антидепрессантов, антипсихотических средств, нейролептических средств и/или противогипертонических средств, а также в качестве промежуточных продуктов для получения других лекарственных активных веществ.

Объектом изобретения являются производные пиперазина формулы I, равно как и их физиологически приемлемые кислотнo-аддитивные соли.

Остаток A представляет собой алкил с 1, 2, 3, 4, 5 или 6, прежде всего с 1 или 2 C-атомами, предпочтительно метил, а также этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил или трет-бутил. OA представляет собой предпочтительно метокси, а также этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси или трет-бутокси. NHA представляет собой предпочтительно метиламино, а также этиламино, изопропиламино, н-бутиламино, изобутиламино, втор-бутиламино или трет-бутиламино. NA₂ представляет собой предпочтительно диметиламино, а также N-этил-N-метиламино, диэтиламино, ди-н-пропиламино, диизопропиламино и ди-н-бутиламино. Исходя из этого, CO-NHA обозначает предпочтительно N-метилкарбамоил и N-этилкарбамоил; CO-NA₂ обозначает предпочтительно N,N-диметилкарбамоил или N,N-диэтилкарбамоил.

Остаток R¹ обозначает предпочтительно незамещенный либо однократно замещенный 3-тиенилом фенил, незамещенный либо однократно замещенный OA, CN, CF₃, F, Br или Cl бифенил или 2-, 3- либо 4-пиридил, который особенно предпочтительно может быть замещен 3-тиенилом, фенилом, п-, м-или о-F-фенилом. Если R¹ представляет собой замещенный или незамещенный пиридил, то предпочтителен остаток 3-пиридил.

Остаток R² обозначает предпочтительно незамещенный либо одно-, дву-или трехкратно замещенный F, Cl, Br, OH, OA, A, CONH₂, COA, CF₃, CN и/или NO₂ фенил либо соответственно замещенный Het, где Het предпочтительно может представлять собой 1,4-бензодиоксан, 2-, 3- или 4-пиридил, 2-, 4-, 5- или 6-пиримидинил, 3- или 4-пиридазинил, 2- или 3-пиазинил.

Для всего изобретения в целом справедливо то, что все остатки, как, например, Ph, которые неоднократно могут присутствовать в молекуле, могут иметь идентичные или разные значения.

В соответствии с этим объектом изобретения являются прежде всего те соединения формулы I, в которых по крайней мере один из названных остатков имеет одно

из вышеуказанных предпочтительных значений. Некоторые из предпочтительных групп соединений могут быть представлены приведенными ниже формулами Ia-Ik, которые соответствуют формуле I и в которых не расшифрованные более подробно остатки имеют указанное в формуле I значение, однако при этом

в Ia R¹ представляет собой в положении 5 замещенный 3-пиридил;

в Ib R² представляет собой 2-пиримидинил;

в Ic R¹ представляет собой фенил, а R² представляет собой незамещенный либо однократно замещенный пиридил или пиримидинил;

в Id R¹ представляет собой бифенил, а R² представляет собой незамещенный либо одно-, дву- или трехкратно замещенный фенил;

в Ie R¹ представляет собой бифенил, а R² представляет собой незамещенный либо однократно замещенный 1,4-бензодиоксанил, бензофуранил, пиридил, пиримидинил, пиридазинил или пиримидинил;

в If R¹ имеет значение, указанное в Ia, а R² обозначает одно-, дву- или трехкратно замещенный фенил;

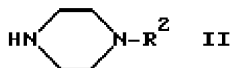
в Ig R¹ имеет значение, указанное в Ia, а R² обозначает однократно замещенный либо незамещенный пиридил, пиримидинил, пиридазинил или пиридазинил;

в Ih R² представляет собой 2-пиримидинил, а R¹ обозначает мета-замещенный фенил или в положении 5 замещенный пирид-3-ил;

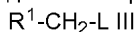
в Ii R² представляет собой 2-пиримидинил, а R¹ обозначает замещенный фенил или замещенный пирид-3-ил, причем заместителями предпочтительно являются OCH₃, F или 2- либо 3-тиенил;

в Ik R¹ имеет значение, указанное в Ia, а заместителем является фенил или о- либо п-фторфенил.

Объектом изобретения является далее способ получения производных пиперазина формулы I и их солей, который отличается тем, что соединение формулы II



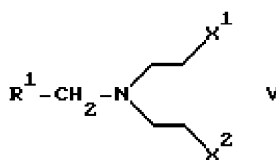
в которой R² имеет указанное выше значение, подвергают взаимодействию с соединением формулы III



в которой L представляет собой C1, Br, I, OH, O-CO-A, O-CO-Ph, O-SO₂-Ar, где Ar обозначает фенил или толил, а A обозначает алкил или другую реакционноспособно этерифицированную OH-группу либо легко нуклеофильно замещаемую уходящую группу, и в которой R¹ имеет указанное выше значение, или что соединение формулы IV

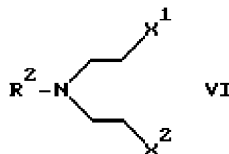


в которой R² имеет указанное выше значение, подвергают взаимодействию с соединением формулы V

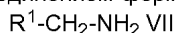


в которой X¹ и X² могут иметь идентичное или разное значение либо обозначать C1, Br, I, OH или реакционноспособную функционально модифицированную

ОН-группу, а R¹ имеет указанное выше значение, или что соединение формулы VI



в которой R², X¹ и X² имеют указанные выше значения, подвергают взаимодействию с соединением формулы VII



в которой R¹ имеет указанное выше значение, или что какое-либо соединение, соответствующее формуле I, но содержащее вместо одного или нескольких атомов водорода одну или несколько восстанавливаемых групп и/или одну или несколько дополнительных C-C-связей и/или C-N-связей, обрабатывают восстановителем, или что какое-либо соединение, соответствующее формуле I, но содержащее вместо одного или нескольких атомов водорода одну или несколько сольволизующих групп, обрабатывают сольволизатором и/или, что при необходимости остаток R¹ и/или R² превращают в другой остаток R¹ и/или R² за счет того, что, например, ОА-группу расщепляют с образованием ОН-группы и/или дериватизируют CN-, COOH-, COOA-группу и/или, что, например, алкилируют первичный либо вторичный N-атом и/или, что полученное основание либо кислоту формулы I путем обработки кислотой либо основанием превращают в одну из их солей.

Реакции по получению соединений формулы I осуществляют в остальном по известным методам, как это описано в литературе (например, в основополагающих публикациях, таких как Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, изд. Georg Thieme Verlag, Штутгарт; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., Нью-Йорк; выложенная заявка Германии DE-OS 4101686), а именно при соблюдении условий, известных и пригодных для проведения указанных реакций. При этом можно также использовать известные варианты, не указанные в данном описании более подробно.

Исходные вещества для предлагаемого способа при необходимости можно образовывать также in situ, не выделяя их при этом из реакционной смеси, а превращать их сразу в соединения формулы I.

Соединения формул II и III в принципе известны; неизвестные же соединения этих формул II и III могут быть легко получены аналогично получению известных соединений.

Производные пиперазина формулы II большей частью известны и их можно получить, например, взаимодействием бис(2-хлорэтил)амин или соответствующего хлорида аммония с производными анилина,

аминонафталина либо аминобифенила формулы $\text{Ph}'\text{-NH}_2$ или с аминозамещенными гетероциклическими соединениями формулы Het-NH_2 .

Пиридины, бензильные соединения, производные нафталина или бифенила формулы III, как правило, известны и большей частью являются коммерчески доступными продуктами. Наряду с этим указанные соединения могут быть получены электрофильным, а в определенных случаях также нуклеофильным ароматическим замещением из известных соединений. Однако прежде всего соединения формулы III можно получить за счет введения в соединениях формулы $\text{R}^1\text{-CH}_3$, например, путем радикального замещения, остатка L или за счет превращения в соединении формулы III имеющегося остатка L в другой остаток L. Так, например, можно этерифицировать OH-группу либо осуществить ее нуклеофильное замещение галогеном.

Превращение соединений формул II и III осуществляют по методам, известным из литературы и используемым для алкилирования аминов. Из компонентов без присутствия растворителя можно готовить расплав при необходимости в закрытой трубе либо в автоклаве. Превращение указанных соединений можно осуществлять также в присутствии инертного (неактивного) растворителя. В качестве растворителей могут использоваться, например, углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол; кетоны, такие как ацетон, бутанон; спирты, такие как метанол, этанол, изопропанол, N-бутанол; простые эфиры, такие как тетрагидрофуран (ТГФ) или диоксан; амиды, такие как диметилформамид (ДМФ) или N-метилпирролидон; нитрилы, такие как ацетонитрил, при определенных условиях также смеси этих растворителей друг с другом либо смеси с водой. Добавление связующего кислоту средства, например гидроксида, карбоната или бикарбоната щелочного или щелочно-земельного металла либо другой соли слабой кислоты щелочного или щелочно-земельного металла, предпочтительно калия, натрия либо кальция, или добавление органического основания, такого как триэтиламин, диметиланилин, пиридин или хинолин, либо добавление избыточного количества производного пиперазина формулы II может дать положительный эффект. Время реакции в зависимости от применяемых условий составляет от нескольких минут до 14 дней, а температура реакции находится в интервале от 0 до 150, обычно от 20 до 130°C.

Соединения формулы I можно получить далее взаимодействием аминов формулы IV с соединениями формулы V. Амины формулы IV, как правило, известны. Кроме того, они могут быть получены, например, восстановлением соответствующих нитросоединений, а сами нитросоединения можно получить, как это общеизвестно, путем нитрирования ароматического углеводорода.

Получение соединений формулы V можно осуществлять, например, восстановлением диэфиров формулы алкил-OOC-CH₂-N(CH₂R¹)-CH₂-COO-алкил до соединений формулы HO-CH₂-CH₂-N(CH₂R¹)-CH₂-CH₂-OH и при

необходимости последующим взаимодействием с SOCl_2 , соответственно с PBr_3 .

Соединения формулы V могут быть получены также взаимодействием вторичных аминов формулы

$\text{HN}(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{X}^1)(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-X}^2)$ с галогенидами формулы $\text{R}^1\text{-CH-Hal}$ (Hal обозначает Cl, Br).

Далее для получения соединений формулы I можно также соединения формулы VI подвергать взаимодействию с аминами формулы VII. Соединения формулы VI по своей структуре сходны с соединениями формулы V и могут быть получены аналогичным путем. Сказанное справедливо для соединений формулы VII касательно аминов формулы V. Амины формулы VII, кроме того, можно получить также по известным методам синтеза первичных аминов, как, например, синтез Габриэля.

Взаимодействие соединений формул IV и V, соответственно VI с соединениями формулы VII осуществляют по известным из литературы и указанным выше методам алкилирования аминов.

Существует далее еще одна возможность получения соединений формулы I, состоящая в том, что форпродукт, содержащий вместо атомов водорода одну либо несколько восстанавливаемых групп и/или одну либо несколько дополнительных C-C-связей и/или C-N-связей, обрабатывают восстановителем, предпочтительно при температурах в интервале от -80 до +250°C и в присутствии по меньшей мере одного инертного растворителя.

Восстанавливаемыми (заменяемыми на водород) группами являются прежде всего кислород в карбонильной группе, гидроксил, арилсульфонилокси (например, p-толуолсульфонилокси), N-бензолсульфонил, N-бензил или O-бензил.

В принципе возможно соединения, содержащие только одну из указанных выше групп, или соединения, содержащие рядом друг с другом две либо более таких групп, соответственно дополнительные связи, переводить путем восстановления в соединения формулы I; при этом одновременно можно восстанавливать заместители в группе I, содержащиеся в исходном соединении. Предпочтительно в этих целях используют выделяющийся водород или комплексные гидриды металлов; кроме того, осуществляют восстановление по Вольфу-Кишнеру, а также восстановление с помощью газообразного водорода при катализе переходными металлами.

Если в качестве восстановителя используют выделяющийся водород, то этот последний можно получить, например, обработкой металлов слабыми кислотами либо основаниями. Так, в частности, можно использовать смесь из цинка и едкого щелока либо смесь из железа и уксусной кислоты. Пригоден в этих целях также натрий или какой-либо другой щелочной металл, растворенный в спирте, таком как этанол, изопропанол, бутанол, амилловый либо изоамиловый спирт или фенол. Можно далее использовать сплав алюминия и никеля в водно-спиртовом растворе, необязательно с добавками этанола. Для образования выделяющегося водорода пригодна также

амальгама натрия либо алюминия в водно-спиртовом или водном растворе. Реакцию можно проводить также в гетерогенной фазе, причем целесообразно с этой целью использовать водную и бензольную либо толуоловую фазу.

Особенно предпочтительно использовать в качестве восстановителя комплексные гидриды металлов, такие как LiAlH_4 , NaBH_4 , гидрид диизобутилалюминия или $\text{NaAl}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2\text{H}_2$, а также диборан, при необходимости с добавками катализаторов, таких как BF_3 , AlCl_3 или LiBr . В качестве растворителей пригодными для этих целей являются прежде всего простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, ди-н-бутиловый эфир, ТГФ, диоксан, диглимы или 1,2-диметоксиэтан, а также углеводороды, такие как бензол. Для восстановления с помощью NaBH_4 в качестве растворителей пригодны в первую очередь спирты, такие как метанол или этанол, далее вода, а также водные спирты. Восстановление по этим методам осуществляют предпочтительно при температурах в интервале от -80 до $+150^\circ\text{C}$, прежде всего приблизительно от 0 до 100°C . Особенно предпочтительно восстанавливать $-\text{CO}-$ группы в амидах кислоты с помощью LiAlH_4 в ТГФ при температурах в интервале от приблизительно 0 до 66°C до CH_2 -групп.

Возможно далее одну или несколько карбонильных групп восстанавливать по методу Вольфа-Кишнера до CH_2 -групп, например, путем обработки безводным гидразином в абсолютном этаноле при давлении и при температурах в интервале от 150 до 250°C . В качестве катализатора предпочтительно применять алкогольат натрия. Технологию восстановления можно варьировать, используя для этого, в частности, метод Хуанг-Минлона, состоящего в том, что реакцию проводят с помощью гидрата гидразина в высококипящем, смешиваемом с водой растворителе, таком как диэтиленгликоль или триэтиленгликоль, в присутствии щелочи, такой как гидроксид натрия. Реакционную смесь при этом кипятят, как правило, в течение приблизительно 3-4 часов. Затем воду отгоняют и образовавшийся гидразон разлагают при температурах до порядка 200°C . Восстановление по Вольфу-Кишнеру можно проводить также при комнатной температуре в диметилсульфоксиде с использованием гидразона.

Наряду с описанными выше вариантами восстановление в ряде случаев возможно осуществлять также, используя H_2 -газ в присутствии катализаторов на основе переходных металлов, как, например, никель Ренея или палладий. Таким путем можно, например, Cl , Br , I , SH , а в определенных случаях и OH -группы заменять на водород. Точно так же нитрогруппы путем каталитического гидрирования с помощью Pd/H_2 в метаноле могут быть превращены в NH_2 -группы.

Соединения, соответствующие в целом формуле I, но содержащие вместо одного или нескольких Н-атомов одну или несколько сольволизующих групп, могут подвергаться сольволизу, прежде всего гидролизу, с получением в результате соединений

формулы I. Исходные вещества для сольволиза можно получить, например, по реакции, в которой используют соединения формулы II, соответствующие формуле III, но содержащие вместо одного или нескольких Н-атомов одну или несколько сольволизующих групп.

Далее существует возможность соединения формулы I по известным методам превращать в какое-либо другое соединение формулы I.

Соединения формулы I, где R^1 представляет собой остаток, замещенный CONH_2 , CONHA либо CONA_2 , могут быть получены дериватизацией соответствующих замещенных соединений формулы I, осуществляемой путем частичного гидролиза. Возможно далее цианзамещенные соединения формулы I сначала гидролизовать до кислот, а затем эти кислоты амидировать первичными либо вторичными аминами. Предпочтительно подвергать свободную карбоновую кислоту взаимодействию с амином в условиях синтеза пептидов. Эта реакция успешно протекает предпочтительно в присутствии средства дегидратации, например карбодимида, такого как дициклогексилкарбодимид или N-(3-диметиламинопропил)-N-этилкарбодимид, ангидрида пропанфосфоновой кислоты (ср. Angew. Chem. 92, 129 (1980)), дифенилфосфорилиазида или 2-этокси-N-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолина, в инертном растворителе, например в галогенированном углеводороде, таком как дихлорметан, в простом эфире, таком как ТГФ или диоксан, в амиде, таком как ДМФ или диметилацетамид, в нитриле, таком как ацетонитрил, при температурах в интервале от приблизительно -10 до 40°C , предпочтительно от 0 до 30°C .

Однако особенно предпочтительно работать в обратном порядке, а именно: за счет отщепления воды, исходя из амидов, например, с помощью трихлорацетилхлорида/ Et_3N [см. Synthesis (2), 184 (1985)] или POCl_3 [см. Journ. Org. Chem. 26, 1003 (1961)], получать нитрилы.

Полученное основание формулы I может быть переведено с помощью кислоты в соответствующую кислотную аддитивную соль. Для осуществления такого превращения пригодны кислоты, которые образуют физиологически приемлемые соли. Так, в этих целях могут использоваться неорганические кислоты, например серная кислота, галогеноводородные кислоты, такие как хлороводородная кислота или бромистоводородная кислота, фосфорные кислоты, такие как ортофосфорная кислота, азотная кислота, сульфаминовая кислота, а также органические кислоты, в частности алифатические, ациклические, ароматические, алифатические или ароматические или гетероциклические одно- либо многоосновные карбоновые, сульфоновые или серные кислоты, такие как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, пивалиновая кислота, диэтилуксусная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, пимелиновая кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, молочная кислота, винная кислота, яблочная кислота, бензойная кислота, салициловая кислота, 2-фенилпропионовая кислота, лимонная

кислота, глюконовая кислота, аскорбиновая кислота, никотиновая кислота, изоникотиновая кислота, метан- либо этансульфо-кислота, этандисульфо-кислота, 2-гидроксиэтансульфо-кислота, бензолсульфо-кислота, п-толуолсульфо-кислота, нафталинмоно- и нафталиндисульфо-кислоты и лаурилсерная кислота.

Свободные основания формулы I при необходимости могут высвобождаться из их солей путем обработки сильными основаниями, такими как гидроксид натрия или калия, карбонат натрия или калия, при условии, что в молекуле не представлены другие кислотные группы. В тех случаях, когда соединения формулы I содержат свободные кислотные группы, путем обработки основаниями также можно обеспечить образование соли. В качестве оснований для указанных целей пригодны гидроксиды щелочных металлов, гидроксиды щелочно-земельных металлов либо органические основания в виде первичных, вторичных или третичных аминов.

Объектом изобретения является далее применение соединений формулы I и их физиологически приемлемых солей для приготовления фармацевтических композиций, прежде всего по "не химической" технологии. С этой целью из них совместно с по меньшей мере одним носителем либо вспомогательным веществом, а при необходимости в сочетании с одним или несколькими другими активными веществами могут изготавливаться соответствующие препаративные формы.

Объектом изобретения являются далее средства, прежде всего фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение формулы I и/или одну из его физиологических приемлемых солей. Эти композиции могут применяться в качестве лекарственных средств в медицине и ветеринарии. В качестве носителей в этих композициях могут рассматриваться органические или неорганические вещества, пригодные для энтерального (например, орального), парентерального или местного применения и не вступающие в реакцию с новыми соединениями, например вода, растительные масла, бензиловые спирты, полиэтиленгликоли, желатины, углеводы, такие как лактоза или крахмал, стеарат магния, тальк, вазелины. Для энтерального введения пригодны прежде всего таблетки, драже, капсулы, сиропы, микстуры, капли или суппозитории, для парентерального введения - растворы, предпочтительно масляные либо водные растворы, а также суспензии, эмульсии или имплантаты, для местного применения - мази, кремы или пудры. Новые соединения можно подвергать лиофилизации и полученные лиофилизаты могут применяться, например, для приготовления инъекционных препаратов. Указанные композиции можно стерилизовать и/или вводить в их состав вспомогательные вещества, такие как антиадгезивы, консерванты, стабилизаторы и/или смачиватели, эмульгаторы, соли для регуляции осмотического давления, буферные вещества, красители, вкусовые добавки и/или ароматизаторы. При необходимости они могут содержать также одно или несколько других

биологически активных веществ, например один или несколько витаминов.

Соединения формулы I и их физиологически приемлемые соли могут применяться при терапевтическом лечении тела человека и животных и при борьбе с болезнями. Они пригодны для лечения заболеваний центральной нервной системы, таких как состояния психического напряжения, депрессии, состояния страха, шизофрении, нарушения функций желудочно-кишечного тракта, тошнота, поздняя дискинезия, паркинсонизм и/или психозы, и побочных действий при лечении гипертонии (например, с помощью α -метилдофа). Кроме того, предлагаемые соединения могут найти применение в эндокринологии и гинекологии, например для терапии акромегалии, гипогонадизма, вторичной аминореи, предменструального синдрома, нежелательной пуэрперальной (послеродовой) лактации, далее для профилактики и терапии церебральных расстройств (например, мигреней), прежде всего в гериатрии, аналогично тому, как это имеет место при применении некоторых эрготалкалоидов и для борьбы с последствиями перенесенного инсульта (apoplexia cerebri), в частности апоплексического удара и мозговой ишемии. При этом субстанции по изобретению, как правило, назначают для приема аналогично известным, коммерчески доступным препаратам (как, например, бромокриптин, дигидроэргокорнин и др.), предпочтительно в дозировках от 0,2 до 500 мг, прежде всего от 0,2 до 50 мг на одну разовую дозу. Суточная доза составляет предпочтительно от приблизительно 0,001 до 10 мг/кг веса тела. Низкие дозировки составляют от приблизительно 0,2 до 500 мг, прежде всего от 0,2 до 50 мг на одну разовую дозу. Суточная доза составляет предпочтительно от приблизительно 0,001 до 10 мг/кг веса тела. Низкие дозировки (приблизительно 0,2-1 мг на одну разовую дозу; приблизительно 0,001-0,005 мг/кг веса тела) рекомендуются применять при этом прежде всего в качестве средств против мигрени; касательно других показаний предпочтительно назначать дозировки от 10 до 50 мг на один прием. Однако назначаемая тому или иному пациенту соответствующая доза зависит от различных факторов, например от эффективности применяемого соединения, возраста, веса тела, общего состояния здоровья, пола, особенностей пищи, времени и специфики назначения, от скорости выделения, комбинации лекарственных средств и степени тяжести соответствующего заболевания, требующего данной терапии. Предпочтителен оральный прием.

В нижеследующих примерах понятие "обычная переработка" означает, что в случае необходимости добавляють воду, экстрагируют дихлорметаном, фазы разделяют, органическую фазу сушат над сульфатом натрия, фильтруют, упаривают и очищают посредством хроматографии на силикагеле и/или путем кристаллизации. Все температуры указаны в °C. R_f-показатели получали с помощью тонкослойной хроматографии на силикагеле. M⁺+1-характеристики определяли методом MC (FAB) [масс-спектрометрия с бомбардировкой ускоренными атомами].

Пример 1

2,04 г 3-хлорметил-5-фенилпиридина ("А") [получаемого, например, радикальным хлорированием 3-метил-5-фенилпиридина] и 1,62 г 1-фенилпиперазина растворяют в 200 мл ацетонитрила и перемешивают в течение шести часов при комнатной температуре. После обычной переработки получают 1-фенил-4-[(5-фенил-3-пиридил)метил]пиперазин с $t_{пл}$ 83-85°C.

Аналогичным путем взаимодействием соединения "А"

с 1-(2-фторфенил)пиперазином получают 1-(2-фторфенил)-4-[(5-фенил-3-пиридил)метил] пиперазин, тригидрохлорид, $t_{пл}$ 217-219° С;

с 1-(2-метоксифенил)пиперазином получают 1-(2-метоксифенил)-4-[(5-фенил-3-пиридил)метил] пиперазин, дигидрат тригидрохлорида, $t_{пл}$ 235-236°С;

с 1-(2-пиридил)пиперазином получают 1-(2-пиридил)-4-[(5-фенил-3-пиридил)метил] пиперазин, $t_{пл}$ 103-105°С;

с 1-(3-трифторметилфенил)пиперазином получают 1-(3-трифторметилфенил)-4-[(5-фенил-3-пиридил)метил] пиперазин, тригидрохлорид, $t_{пл}$ 216-219°С.

Аналогичным путем взаимодействием 2-хлорметил-4-фенилпиридина

с 1-фенилпиперазином получают 1-фенил-4-[(4-фенил-2-пиридил)метил] пиперазин;

с 1-(2-фторфенил)пиперазином получают 1-(2-фторфенил)-4-[(4-фенил-2-пиридил)метил] пиперазин;

с 1-(2-метоксифенил)пиперазином получают 1-(2-метоксифенил)-4-[(4-фенил-2-пиридил)метил] пиперазин;

с 1-(2-пиридил)пиперазином получают 1-(2-пиридил)-4-[(4-фенил-2-пиридил)метил] пиперазин;

с 1-(3-трифторметилфенил)пиперазином получают 1-(3-трифторметилфенил)-4-[(4-фенил-2-пиридил)метил] пиперазин;

с 1-(2-пиримидинил)пиперазином получают 1-(2-пиримидинил)-4-[(4-фенил-2-пиридил)метил] пиперазин.

Аналогичным путем взаимодействием 2-хлорметил-4-(4-фторфенил)пиридина

с 1-фенилпиперазином получают 1-фенил-4-[(4-(4-фторфенил)-2-пиридил)метил] пиперазин;

с 1-(2-фторфенил)пиперазином получают 1-(2-фторфенил)-4-[(4-(4-фторфенил)-2-пиридил)метил] пиперазин;

с 1-(2-метоксифенил)пиперазином получают 1-(2-метоксифенил)-4-[(4-(4-фторфенил)-2-пиридил)метил] пиперазин;

с 1-(2-пиридил)пиперазином получают 1-(2-пиридил)-4-[(4-(4-фторфенил)-2-пиридил)метил] пиперазин;

с 1-(3-трифторметилфенил)пиперазином получают 1-(3-трифторметилфенил)-4-[(4-(4-фторфенил)-2-пиридил)метил] пиперазин;

с 1-(2-пиримидинил)пиперазином получают 1-(2-пиримидинил)-4-[(4-(4-фторфенил)-2-пиридил)метил] пиперазин, дигидрат тригидрохлорида, $t_{пл}$ 193-195°С;

с 1-(5-фторпиримидин-2-ил)пиперазином получают 1-(5-фторпиримидин-2-ил)-4-[(4-(4-фторфенил)-

-2-пиридил)метил] пиперазин.

Пример 2

Аналогично примеру 1, исходя из 1,10 г 3-хлорметил-5-(4-фторфенил) пиридина ("Б") [получаемого, например, радикальным хлорированием 3-метил-5-(4-фторфенил)пиридина], взаимодействием с 0,82 г 1-(2-пиримидинил)пиперазина в 200 мл ацетонитрила при комнатной температуре после обычной переработки получают 1-(2-пиримидинил)-4-[(5-(4-фторфенил)-3-пиридил)метил] пиперазин, $t_{пл}$ 97-98°С.

Аналогичным путем взаимодействием соединения "Б"

с 1-(1,4-бензодиоксан-6-ил)пиперазином получают 1-(1,4-бензодиоксан-6-ил)-4-[(5-(4-фторфенил)-3-пиридил)метил] пиперазин, тригидрохлорид, $t_{пл}$ 256-259°С;

с 1-(4-нитрофенил)пиперазином получают 1-(4-нитрофенил)-4-[(5-(4-фторфенил)-3-пиридил)метил] пиперазин, дигидрохлорид, $t_{пл}$ 264°С;

с 1-(3,5-дихлор-4-метоксифенил)пиперазином получают 1-(3,5-дихлор-4-метоксифенил)-4-[(5-(4-фторфенил)-3-пиридил)метил] пиперазин, дигидрохлорид, $t_{пл}$ 163°С;

с 1-(4-метоксифенил)пиперазином получают 1-(4-метоксифенил)-4-[(5-(4-фторфенил)-3-пиридил)метил] пиперазин, тригидрохлорид, $t_{пл}$ 211°С;

с 1-(3,4-диметоксифенил)пиперазином получают 1-(3,4-диметоксифенил)-4-[(5-(4-фторфенил)-3-пиридил)метил] пиперазин, тригидрохлорид, $t_{пл}$ 244°С;

с 1-(2-фторфенил)пиперазином получают 1-(2-фторфенил)-4-[(5-(4-фторфенил)-3-пиридил)метил] пиперазин, дигидрохлорид, $t_{пл}$ 210°С;

с 1-(3,5-диметил-4-метоксифенил)пиперазином получают 1-(3,5-диметил-4-метоксифенил)-4-[(5-(4-фторфенил)-3-пиридил)метил] пиперазин, тригидрохлорид, $t_{пл}$ 251°С;

с 1-(2-нитрофенил)пиперазином получают 1-(2-нитрофенил)-4-[(5-(4-фторфенил)-3-пиридил)метил] пиперазин, дигидрохлорид, $t_{пл}$ 247°С;

с 1-(3-хлор-5-трифторметилпирид-2-ил)пиперазином получают 1-(3-хлор-5-трифторметилпирид-2-ил)-4-[(5-(4-фторфенил)-3-пиридил)метил] пиперазин, дигидрохлорид, $t_{пл}$ 153°С;

с 1-(3-метоксифенил)пиперазином получают 1-(3-метоксифенил)-4-[(5-(4-фторфенил)-3-пиридил)метил] пиперазин, тригидрохлорид, $t_{пл}$ 232°С;

с 1-(2-гидроксифенил)пиперазином получают 1-(2-гидроксифенил)-4-[(5-(4-фторфенил)-3-пиридил)метил] пиперазин, дигидрохлорид, $t_{пл}$ 239°С;

с 1-(2-пиразинил)пиперазином получают 1-(2-пиразинил)-4-[(5-(4-фторфенил)-3-пиридил)метил] пиперазин, гидрат дигидрохлорида, $t_{пл}$ 140°С;

с 1-(4-фторфенил) пиперазином получают 1-(4-фторфенил)-4-[(5-(4-фторфенил)-3-пиридил)метил]

пиперазин, дигидрохлорид, $t_{пл}$ 181°C;

с 1-(3-трифторметил-4-хлорфенил)пиперазином получают 1-(3-трифторметил-4-хлорфенил)-4-[(5-(4-фторфенил)-3-пиридил) метил] пиперазин, сесквигидрохлорид, $t_{пл}$ 230°C;

с 1-(2-метилфенил) пиперазином получают 1-(2-метилфенил)-4-[(5-(4-фторфенил)-3-пиридил) метил] пиперазин, дигидрохлорид, $t_{пл}$ 258°C;

с 1-(4-хлорфенил)пиперазином получают 1-(4-хлорфенил)-4-[(5-(4-фторфенил)-3-пиридил)метил]пиперазин, гидрат дигидрохлорида, $t_{пл}$ 135°C;

с 1-(2-пиридил)пиперазином получают 1-(2-пиридил)-4-[(5-(4-фторфенил)-3-пиридил) метил]пиперазин, дигидрат тригидрохлорида, $t_{пл}$ 203°C;

с 1-(2-пиримидинил)пиперазином получают 1-(2-пиримидинил)-4-[(5-(4-фторфенил)-3-пиридил)метил]пиперазин, малеат, $t_{пл}$ 172°C;

с 1-(3-трифторметилфенил)пиперазином получают 1-(3-трифторметилфенил)-4-[(5-(4-фторфенил)-3-пиридил) метил] пиперазин, сесквигидрохлорид, $t_{пл}$ 237°C;

с 1-(4-метилкарбонилфенил)пиперазином получают 1-(4-метилкарбонилфенил)-4-[(5-(4-фторфенил)-3-пиридил) метил] пиперазин, сесквигидрохлорид, $t_{пл}$ 211°C;

с 1-фенилпиперазином получают 1-фенил-4-[(5-(4-фторфенил)-3-пиридил) метил] пиперазин, гидрат дигидрохлорида, $t_{пл}$ 207°C.

Пример 3

Аналогично примеру 1, исходя из 3-бифенилметилхлорида ("В") [получаемого, например, радикальным замещением 3-метилбифенила], взаимодействием с 1-(2-метоксифенил)пиперазином получают 1-(2-метоксифенил)-4-(3-бифенилметил)пиперазин, малеат, $t_{пл}$ 158-160°C. Аналогичным путем взаимодействием соединения "В"

с 1-фенилопиперазином получают 1-фенил-4-(3-бифенилметил) пиперазин, малеат, $t_{пл}$ 181-183°C;

с 1-(4-цианфенил)пиперазином получают 1-(4-цианфенил)-4-(3-бифенилметил) пиперазин, $t_{пл}$ 139°C;

с 1-(2-метокси-5-аминокарбонилфенил)пиперазином получают 1-(2-метокси-5-аминокарбонилфенил)-4-(3-бифенилметил) пиперазин, дигидрохлорид, $t_{пл}$ 193-196°C;

с 1-(2-метокси-5-цианфенил)пиперазином получают 1-(2-метокси-5-цианфенил)-4-(3-бифенилметил)пиперазин, гидрохлорид, $t_{пл}$ 227-229°C.

Пример 4

К суспензии из 200 мг NaOH (твердого) в 22 мл диметилового эфира диэтиленгликоля при температуре 100°C добавляют при перемешивании 1,0 г 2-[4-(3-бромбензил)пиперазино] пиримидина, 0,72 г 4-трифторметилбензолбороновой кислоты, 56 мг тетракистрифенилфосфинпалладия, суспендированные в 10 мл диметилового эфира диэтиленгликоля. Затем нагревают до 150°C и продолжают перемешивание в

течение 1,5 часов. После охлаждения реакционную смесь смешивают с 50 мл полуконцентрированного водного раствора HCl и дважды экстрагируют порциями по 10 мл дихлорметана соответственно, сушат над Na₂SO₄ и удаляют растворитель. Остаток растворяют с помощью небольшого количества простого эфира и хроматографируют на силикагеле простым эфиром/петролевым эфиром в соотношении 3:2. В результате получают 1-(2-пиримидинил)-4-(4'-трифторметил-3-бифенилметил)пиперазин в виде масла, R_f = 0,44 (простой эфир/петролейный эфир 3:2). После обработки эфирным раствором HCl получают гидрохлорид 1-(2-пиримидинил)-4-(4'-трифторметил-3-бифенилметил)пиперазина.

Пример 5

К раствору из 0,75 мл 3-бромтиофена в 1 мл простого эфира при температуре -78°C добавляют по каплям 5,2 мл н-бутиллития, что соответствует 8,3 ммольям, и перемешивают в течение 15 минут. Затем добавляют 1,8 г ZnBr₂, суспендированных в 3 мл ТГФ/простого эфира (в соотношении 1:1), и дают нагреться до комнатной температуры. Далее перемешивают в течение 30 минут до образования двух фаз, повторно охлаждают и добавляют 11,2 мг PdCl₂ (dppf). Перемешивание продолжают еще в течение примерно 12 часов, давая при этом температуре возрасти до комнатной температуры. Для дальнейшей переработки подкисляют 1-молярным раствором HCl, дважды экстрагируют соответственно порциями по 30 мл этилового эфира уксусной кислоты, сушат над Na₂SO₄ и удаляют растворитель. Остаток растворяют с помощью небольшого количества простого эфира и хроматографируют на силикагеле простым эфиром/петролевым эфиром в соотношении 1:1. В результате получают 1-(2-пиримидинил)-4-(3-(3-тиенил)бензил)пиперазин в виде маслянистого остатка. После обработки эфирным раствором малеиновой кислоты получают малеат 1-(2-пиримидинил)-4-(3-(3-тиенил)бензил)пиперазина, $t_{пл}$ 208°C.

Пример 6

Аналогично примеру 3, исходя из 4'-трифторметил-3-бифенилметилхлорида ("Г") [получаемого, например, радикальным замещением 4'-трифторметил-4-метилбифенила], взаимодействием с 1-(2-метоксифенил)пиперазином получают 1-(2-метоксифенил)-4-(4'-трифторметил-3-бифенилметил) пиперазин.

Аналогичным путем взаимодействием соединения "Г"

с 1-фенилпиперазином получают 1-фенил-4-(4'-трифторметил-3-бифенилметил) пиперазин;

с 1-(2-аминокарбонилбензофуран-5-ил)пиперазином получают 1-(2-аминокарбонилбензофуран-5-ил)-4-(4'-фторметил-3-бифенилметил)пиперазин;

с 1-(4-трифторметилфенил)пиперазином получают 1-(4-трифторметилфенил)-4-(4'-фторметил-3-бифенилметил) пиперазин;

с
1-(2-метокси-5-аминокарбонилфенил)пиперазином получают
1-(2-метокси-5-аминокарбонилфенил)
-4-(4'-фторметил-3-бифенилилметил)пиперазин;
с
1-(2-метокси-5-трифторметилфенил)пиперазином получают
1-(2-метокси-5-трифторметилфенил)
-4-(4'-фторметил-3- бифенилилметил) пиперазин.
Пример 7
Раствор из 1,6 г
1-пиримидин-2-илпиперазина в 200 мл ТГФ смешивают с 2,75 г
3-хлорметил-4'-трифторметилбифенила ("Д") [получаемого, например, радикальным хлорированием 3-метил-4'-трифторметилбифенила], растворенных в 30 мл ТГФ, и перемешивают в течение четырех часов при комнатной температуре. После обычной переработки получают 1-пиримидин-2-ил-4-[(4'-трифторметил-3-бифенилил)метил] пиперазин.
Аналогичным путем взаимодействием соединения "Д" с 3-хлорметил-4'-метоксибифенилом получают 1-пиримидин-2-ил-4-[(4'-метокси-3-бифенилил)метил] пиперазин, дигидрохлорид, $t_{пл}$ 227°C;
с 3-хлорметил-2'-фторбифенилом получают 1-пиримидин-2-ил-4-[(2'-фтор-3-бифенилил)метил] пиперазин, малеат, $t_{пл}$ 157°C;
с 3-хлорметил-3'-метоксибифенилом получают 1-пиримидин-2-ил-4-[(3'-метокси-3-бифенилил)метил]пиперазин, малеат, $t_{пл}$ 170°C;
с 3-хлорметил-2'-метоксибифенилом получают 1-пиримидин-2-ил-4-[(2'-метокси-3-бифенилил)метил]пиперазин, малеат, $t_{пл}$ 145°C;
с 3-хлорметил-3'-фторбифенилом получают 1-пиримидин-2-ил-4-[(3'-фтор-3-бифенилил)метил] пиперазин, малеат, $t_{пл}$ 183°C;
с 3-хлорметил-4'-фторбифенилом получают 1-пиримидин-2-ил-4-[(4'-фтор-3-бифенилил)метил] пиперазин, малеат, $t_{пл}$ 198°C;
с 3-(2-тиенил)бензилхлоридом получают 1-пиримидин-2-ил-4-[3-(2-тиенил)бензил] пиперазин, малеат, $t_{пл}$ 181°C;
с 3-(3-тиенил)бензилхлоридом получают 1-пиримидин-2-ил-4-[3-(3-тиенил)бензил] пиперазин, малеат, $t_{пл}$ 208°C;
с 4-(2-тиенил)бензилхлоридом получают 1-пиримидин-2-ил-4-[4-(2-тиенил)бензил] пиперазин;
с 4-(3-тиенил)бензилхлоридом получают 1-пиримидин-2-ил-4-[4-(3-тиенил)бензил]пиперазин;
с 2-(2-тиенил)бензилхлоридом получают 1-пиримидин-2-ил-4-[2-(2-тиенил)бензил]пиперазин;
с 2-(3-тиенил)бензилхлоридом получают 1-пиримидин-2-ил-4-[2-(3-тиенил) бензил] пиперазин;
с 3-(2-тиенил)-5-хлорметилпиридином получают 1-пиримидин-2-ил-4-[3-(2-тиенил)пирид-5-илме

тил] пиперазин;
с 3-(3-тиенил)-5-хлорметилпиридином получают 1-пиримидин-2-ил-4-[3-(3-тиенил)пирид-5-илметил] пиперазин.
Пример 8
Смесь из 0,6 г
1-(2-метоксифенил)-4-[(5-фенил-3-пиридил)метил]пиперазина [получение согласно примеру 1], 1,8 г гидрохлорида пиридина и 50 мл пиридина кипятят в течение 3 часов. Затем охлаждают, упаривают, проводят обычную переработку и получают в результате 1-(2-гидроксифенил)-4-[(5-фенил-3-пиридил)метил] пиперазин.
Аналогичным путем расщеплением эфира из
1-(2-метоксифенил)-4-[(4-фенил-2-пиридил)метил] пиперазина получают 1-(2-гидроксифенил)-4-1(4-фенил-2-пиридил)метил] пиперазин;
из
1-(2-метоксифенил)-4-[(4-(4-фторфенил)-2-пиридил)метил] пиперазина получают 1-(2-гидроксифенил)-4-[(4-(4-фторфенил)-2-пиридил)метил] пиперазин;
из
1-(3,5-дихлор-4-метоксифенил)-4-[(5-(4-фторфенил)-3-пиридил)метил] пиперазина получают 1-(3,5-дихлор-4-гидроксифенил)-4-[(5-(4-фторфенил)-3-пиридил)метил] пиперазин;
из
1-(4-метоксифенил)-4-[(5-(4-фторфенил)-3-пиридил)метил] пиперазина получают 1-(4-гидроксифенил)-4-[(5-(4-фторфенил)-3-пиридил)метил] пиперазин;
из
1-(3,4-диметоксифенил)-4-[(5-(4-фторфенил)-3-пиридил)метил] пиперазина получают 1-(3,4-дигидроксифенил)-4-[(5-(4-фторфенил)-3-пиридил)метил] пиперазин;
из
1-(3,5-диметил-4-метоксифенил)-4-[(5-(4-фторфенил)-3-пиридил)метил] пиперазина получают 1-(3,5-диметил-4-гидроксифенил)-4-[(5-(4-фторфенил)-3-пиридил)метил] пиперазин;
из
1-(3-метоксифенил)-4-[(5-(4-фторфенил)-3-пиридил)метил] пиперазина получают 1-(3-гидроксифенил)-4-[(5-(4-фторфенил)-3-пиридил)метил] пиперазин;
из
-(2-метоксифенил)-4-(3-бифенилилметил) пиперазина получают 1-(2-гидроксифенил) -4-(3-бифенилилметил) пиперазин;
из
1-(2-метокси-5-аминокарбонилфенил)-4-(3-бифенилилметил) пиперазина получают 1-(2-гидрокси-5-аминокарбонилфенил)-4-(3-бифенилилметил) пиперазин;
из
1-(2-метокси-5-цианфенил)-4-(3-бифенилилметил) пиперазина получают 1-(2-гидрокси-5-цианфенил)-4-(3-бифенилилметил) пиперазин;
из
1-(2-метокси-5-аминокарбонилфенил)-4-(2'-циан-4-бифенилилметил) пиперазина получают 1-(2-гидрокси-5-аминокарбонилфенил) -4- (2'-циан- 4-бифенилилметил) пиперазин;
из
1-(2-метокси-5-цианфенил)-4-(2'-циан-4-бифенилилметил)пиперазина получают

1-(2-гидрокси-5-цианфенил)-4-(2'-циан-4-бифенилилметил)пиперазин.

Пример 9

Смесь из 130 мг 1-(3-бифенилил)пиперазина, 53 мг 3-броманизола, 57 мг трет-бутилалкоголята натрия и 8 мг $[PdCl_2\{P(o\text{-толил})_3\}_2]$ в 10 мл толуола нагревают в течение 3 часов до $100^\circ C$. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь растворяют с помощью 40 мл простого эфира и промывают насыщенным раствором NaCl. Органическую фазу отделяют, сушат над Na_2SO_4 и удаляют растворитель. Остаток растворяют с помощью небольшого количества простого эфира и хроматографируют на силикагеле. В результате получают 1-(3-метоксифенил)-4-(3-бифенилил)пиперазин в виде маслянистого остатка, $MS (FAB): M^+ + 1: 359$.

В нижеследующих примерах представлены фармацевтические композиции в соответствующих дозированных формах.

Пример А: Слянки для инъекционных растворов

Раствор из 100 г активного вещества формулы I и 5 г гидрофосфата динатрия в 3 л дважды дистиллированной воды устанавливают 2н. соляной кислотой на pH 6,5, стерильно фильтруют, заполняют слянки, лиофилизируют и стерильно укупоривают. В каждой слянке содержится 5 мг активного вещества.

Пример Б: Суппозитории

Смесь из 20 мг активного вещества формулы I, и 100 г соевого лецитина, и 1400 г масла какао расплавляют, разливают в формы и дают застыть. Каждый суппозиторий содержит 20 мг активного вещества.

Пример В: Раствор

Приготавливают раствор из 1 г активного вещества формулы I, 938 г $NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$, 28,48 г $Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$ и 0,1 г хлорида бензалкония в 940 мл дважды дистиллированной воды. Затем устанавливают на pH 6,8, доливают до объема 1 л и стерилизуют облучением. Этот раствор может применяться в виде глазных капель.

Пример Г: Мазь

При соблюдении асептических условий приготавливают смесь из 500 мг активного вещества формулы I и 99,5 г вазелина.

Пример Д: Таблетки

Приготавливают смесь из 1 кг активного вещества формулы I, 4 кг лактозы, 1,2 кг картофельного крахмала, 0,2 кг талька и 0,1 кг стеарата магния, которую затем таблеттируют по обычной технологии таким образом, что каждая таблетка содержит 10 мг активного вещества.

Пример Е: Драже

Аналогично примеру Д прессуют таблетки, на которые затем по обычной технологии наносят покрытие из сахарозы, картофельного крахмала, талька, траганта и красителя.

Пример Ж: Капсулы

2 кг активного вещества формулы I заполняют по обычной технологии твердожелатиновые капсулы таким образом, что каждая капсула содержит 20 мг активного вещества.

Пример З: Ампулы

Раствор из 1 кг активного вещества формулы I в 60 л дважды дистиллированной

воды разливают в ампулы при соблюдении асептических условий, лиофилизируют и стерильно укупоривают. В каждой ампуле содержится 10 мг активного вещества.

ОТЧЕТ О ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЯХ

В таблице 1 представлены значения константы (IC_{50}) ингибирования связывания тритированного спиперона с D2-, D3- и D4-рецепторами в полосатом теле (стриатуме) крыс для ряда соединений общей формулы I. Испытания проводились в соответствии с методикой, описанной Schwarcz и др., J. Neuro-Chemistry, 34, 772-778 (1980), а также Creese и др., European J. Pharmacol, 46, 377-381 (1977).

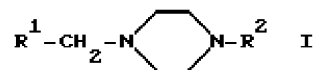
Значения IC_{50} даны в нМ x литр⁻¹, температура плавления - в $^\circ C$.

Представленные в таблице 1 результаты испытаний убедительно демонстрируют эффективность заявленных соединений в отношении ингибирования связывания спиперона с D2-, D3- и в особенности с D4-рецепторами в полосатом теле (стриатуме).

Таким образом, заявленные соединения могут быть использованы в качестве действующих веществ для нейролептических средств, анксиолитических средств, депрессантов и/или для препаратов, предназначенных для лечения болезни Паркинсона.

Формула изобретения:

1. Производные пиперазина формулы I



в которой R^1 обозначает пиридил или фенил, незамещенные либо однократно замещенные Ph или 2- либо 3-тиенилом;

R^2 обозначает Ph' или Het;

Ph обозначает фенил, незамещенный либо однократно замещенный F, CF_3 , OA или A;

Ph' обозначает фенил, который может быть незамещен либо одно-, дву- или трехкратно замещен F, Cl, OH, OA, A, CF_3 , NO_2 , CN, COA, $CONH_2$, $CONHA$, $CONA_2$;

Het представляет собой ненасыщенный циклический гетероциклический остаток с 6 атомами цикла, включающий 1 либо 2 атома азота, или бензодиоксанил, гетероциклический остаток может быть однократно замещен фтором;

A обозначает алкил с 1-6 углеродными атомами, а также их физиологически приемлемые соли.

2. Соединение по п. 1, выбранное из группы, включающей

(а)

1-(2-пиримидинил)-4-(3-(3-тиенилбензил)пиперазин,

(б) 1-[5-(4-фторфенил)пирид-3-илметил]

-4-(2-пиримидил)пиперазин,

(в)

4-[4-(3-бифенилилметил)-1-пиперазинил] бензонитрил,

(г)

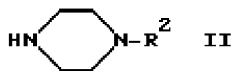
1-(4-хлорфенил)-4-[5-(4-фторфенил)-3-пириди метил]пиперазин,

(д)

1-(3'-фтор-3-бифенилилметил)-4-(2-пиримидинил)пиперазин,

а также их соли.

3. Способ получения производных пиперазина формулы I по п. 1 и их солей, заключающийся в том, что соединение формулы II



в которой R² имеет указанное значение, подвергают взаимодействию с соединением формулы III
R¹-CH₂-L III

в которой L представляет собой Cl, Br, I, OH, O-CO-A, O-CO-Ph, O-SO₂-Ar, где Ar обозначает фенил или толил, а A обозначает алкил, или другую реакционноспособно

этерифицированную OH-группу, либо легко нуклеофильно замещаемую уходящую группу;

R¹ имеет указанное значение, и/или, при необходимости, остаток R¹ и/или R² превращают в другой остаток R¹ и/или R², в частности, ОА-группу расщепляют с образованием OH-группы,

и/или полученное основание либо кислоту формулы I путем обработки кислотой либо основанием превращают в одну из их солей.

4. Фармацевтическая композиция, обладающая избирательным действием по отношению к D4-рецептору, отличающаяся тем, что она содержит в своем составе по крайней мере одно соединение общей формулы I и/или одну из его физиологически приемлемых солей.

20

25

30

35

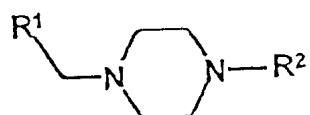
40

45

50

55

60



I

R ¹	R ²	Темп.пл., °C	IC ₅₀ (спиперон) D2	IC ₅₀ (спиперон) D3	IC ₅₀ (спиперон) D3	При- мер №
(1)	2-пиримидил	97-98	130,0	100,0	3,5	2
(2)	2-пиридил	103-105	61,0	> 100	3,4	1
(3)	2-метоксифенил	158-160	1,4	1,5	1,7	3
(3)	4-цианофенил	139	> 100	> 100	43,0	3
(1)	4-нитрофенил	264	> 100	> 100	62,0	2
(1)	3,5-дихлор-4-метоксифенил	163	200,0	42,0	13,0	2
(1)	4-метоксифенил	211	> 100	300,0	20,0	2
(1)	3,4-диметокси-фенил	244	> 100	> 100	36,0	6
(4)	2-пиримидил		200,0	300,0	43,0	6
(1)	3,5-диметил-4-метоксифенил	251	70,0	46,0	23,0	2
(5)	4-фтор-2-пиримидил		> 100	> 100	10,0	1
(6)	2-пиримидил	193-195	> 100	> 100	300,0	1

RU 2 180 660 C 2

RU 2 180 660 C 2

R ¹	R ²	Темп.пл., °C	IC ₅₀ (спиперон) D2	IC ₅₀ (спиперон) D3	IC ₅₀ (спиперон) D3	При- мер №
(1)	2-фторфенил	210	25,0	8,0	3,7	2
(1)	2-нитрофенил	247	20,0	14,0	2,6	2
(1)	2-хлор-4-трифторметилфенил	153	300,0	67,0	12,0	2
(1)	3-метоксифенил	232	20,0	21,0	4,6	2
(1)	2-метоксифенил	239	25,0	32,0	8,0	2
(1)	2-пиразинил	140	450,0	480,0	25,0	2
(1)	4-фторфенил	181	70,0	200,0	8,0	2
(1)	4-хлор-3-трифторметилфенил	230	46,0	29,0	15,0	2
(1)	2-метилфенил	258	15,0	28,0	10,0	2
(1)	4-хлорфенил	135	90,0	200,0	5,4	2
(1)	2-пиридил	203	60,0	300,0	7,0	2
(1)	3-трифторметилфенил	237	32,0	25,0	14,0	2
(1)	4-ацетилфенил	211	>100	>100	85,0	2
(1)	фенил	207	23,0	33,0	6,0	2
(4)	2-пиримидил		85,0	200,0	34,0	4
(7)	2-пиримидил	227	50,0	72,0	57,0	7
(8)	2-пиримидил	157	250,0	320,0	8,0	7
(9)	2-пиримидил	170	490,0	1100,0	17,0	7
(10)	2-пиримидил	181	300,0	54,0	7,2	7
(3)	3-аминокарбонил-6-метоксифенил	193-196	>100		30,0	3
(11)	2-пиримидил		>100	>100	7,0	7
(3)	3-циано-6-метоксифенил	227-229	36,0	56,0	10,0	3

