

ОПИС

Перехресне посилання на споріднені заявки

По цій заявці вимагається пріоритет на основі попередньої заявки на патент США № 61/155791, поданої 26 лютого 2009 року, повний зміст якої включений в цей документ у всій повноті шляхом посилання.

Галузь техніки, до якої належить винахід

Даний винахід стосується композицій похідних арилпіперазину, синтезу похідних арилпіперазину і способів застосування похідних арилпіперазину. Зокрема, даний винахід стосується синтезу, композицій і способів застосування арилпіперазину, основаних на сполуках, які придатні для фармакологічного лікування шизофренії і схожих психотичних розладів, таких як гострий маніакальний розлад, біполярний розлад, аутичний розлад і депресія.

Попередній рівень техніки

Препарати, які використовуються для лікування психічних розладів, називаються антипсихотиками. Типові антипсихотики (іноді їх називають традиційними антипсихотиками) являють собою клас першого покоління антипсихотичних ліків, вони використовувалися для лікування психотичних розладів, включаючи шизофренію. Типові антипсихотики включають хлорпромазин (THORAZINE®), флуфеназин (PROLIXIN®), галоперидол (HALDOL®), тіотиксен (NAVANE®), трифтазин (STELAZINE®), перфеназин (TRILAFON®) і тіоридазин (MELLARIL®). Друге покоління антипсихотиків, введене у вживання в 1990-х, називається атипovими антипсихотиками. У порівнянні з першим поколінням антипсихотиків, атипovі антипсихотики виявилися однаково ефективними в зниженні позитивних симптомів, таких як галюцинації і ілюзії, але можуть діяти краще, ніж типові антипсихотики, в знятті негативних симптомів шизофренії, таких як апатія, абстиненція, емоційна депресія і тому подібне. Атипovі антипсихотики, що мають клінічне застосування в цей час, включають арипіпразол (ABILIFY®), клозапін (CLOZARIL®), рисперидон (RISPERDAL®), оланзапін (ZYPREXA®), кветіапін (SEROQUEL®) і зипрасидон (GEODON®).

Атипovі антипсихотики мають знижену схильність до викликання екстрапірамідальних симптомів (ЕПС) і пізньої дискінезії (ПД), ніж типові антипсихотики. Додаткові переваги, пов'язані з атипovими антипсихотиками, включають поліпшене лікування негативних симптомів, поліпшену сумісність, можливі переваги по відношенню до когнітивних розладів і менші швидкості рецидиву. Проте, всередині класу атипovих антипсихотиків існують відмінності як в ефективності, так і в побічних ефектах. Клозапін не викликає ЕПС і, безсумнівно, більш ефективний, ніж всі інші антипсихотики, що використовуються до цього часу. Проте, ці ліки, що змінюють через побічні ефекти уклад життя, використовуються при безперервному медичному спостереженні, в деяких країнах, при агранулоцитозі. Це помітно обмежило його використання. Іншими атипovими антипсихотиками з найбільшими значеннями ефективності характеристик є рисперидон і оланзапін. Ці ліки на сьогоднішній день є антипсихотиками першої лінії, що найчастіше використовуються. Це обґрунтовано тим, що вони є більш ефективними клінічно, ніж традиційні ліки, і набагато більш зручними у використанні ніж клозапін. Проте, як рисперидон, так і оланзапін обмежуються побічними ефектами. Рисперидон спричиняє підвищення рівня пролактину, збільшення ваги і дозозалежний ЕПС. Використання оланзапіну зв'язують з набагато більшим збільшенням ваги в доповнення до порушення ліпідного і глюкозного обміну. Кетіапін і зипрасидон можуть бути більш безпечною альтернативою рисперидону і оланзапіну, але виявилось, що ці ліки не настільки клінічно ефективні, як інші атипovі антипсихотики. Арипіпразол є одним з нового покоління атипovих антипсихотичних ліків, схваленого FDA (Управління по контролю за продуктами і ліками) для лікування шизофренії в листопаді 2002 року (Satyanarayana, C. et al. WO 2006/030446; Tsujimori, H. et al. WO 2004/063162; Salama, P. et al. WO 2004/099152; Wikstrom, H. et al. WO 2003/064393). Він був схвалений для лікування гострого маніакального розладу і комплексних приступів, пов'язаного з біполярним афективним розладом, в березні 2005 року. Арипіпразол не сильно відрізняється від інших атипovих антипсихотиків в ефекті лікування, ефективності і переносимості.

Атипovі антипсихотики все більше і більше використовуються по відношенню до дітей і підлітків для множини психіатричних станів. Стани, при яких прописуються атипovі антипсихотики, включають біполярний розлад, психотичну депресію, шизофренію, прогресуючі розлади розвитку, синдром дефіциту уваги/гіперактивності (СДУГ), опозиційний розлад непокорі (ОРН) і порушення поведінки. Також вони використовуються симптоматично для лікування приступу сильного гніву, безсоння і анорексії. Виявляється, що у молодших пацієнтів є більший ризик несприятливих ефектів, пов'язаних з лікуванням атипovими антипсихотиками, особливо набір ваги і викликаний ліками цукровий діабет.

Загалом, атипovі антипсихотики мають багато побічних ефектів, спільних із типовими антипсихотиками, включаючи седативний ефект, акатизію, збільшення ваги, екстрапірамідальний симптом (EPS) і пізню дискінезію, більш тривалий практичний досвід з ними продемонстрував, що

необхідно брати до уваги додаткові ризики, такі як метаболічний синдром і подовження інтервалу QTс. Відомо, що подовження інтервалу QTс має потенційну можливість утворення летальної аритмії серця через поліморфну шлуночкову тахікардію типу "пірует" (TdP). Ліки, які викликали несприятливі метаболічні ефекти, такі як набір ваги, порушення обміну ліпідів і цукровий діабет, були ідентифіковані, як головний фактор ризику для різних медичних розладів, які можуть бути в деякій мірі відповідальні за підвищені рівні хворобливості і смертність психотичних пацієнтів, що піддавалися лікуванню атипovими антипсихотиками.

Фармакологія, не направлена на мішені, і взаємодії між ліками переважно відповідальні за більшість несприятливих побічних ефектів, пов'язаних з атипovими антипсихотиками. Всі атипovі антипсихотичні ліки, що використовуються в цей час для лікування шизофренії і споріднених психотичних розладів, мають низьку селективність по відношенню до мішеней для терапевтичного впливу. Наприклад, повідомляється, що одні з найчастіше прописуваних атипovих антипсихотичних ліків оланзапін і найбільш ефективні атипичні антипсихотичні ліки клозапін мають значну активність по відношенню до більше ніж 12 рецепторів, таких як дофаміновий (D_1 , D_2 , D_3 і D_4), серотоніновий (5-HT_{2A} , 5-HT_{2C} , 5-HT_6 і 5-HT_7), адренергічний (альфа 1 і альфа 2), гістаміновий (H_1), мускариновий (M_1), рецептори переносника дофаміну (ДОП) і переносника норепінефрину (НЕП) (Miyamoto et al., *Molecular Psychiatry*, 2005, 10, 79). Також повідомляється, що інші схвалені FDA атипovі антипсихотики, такі як рисперидон і арипіпразол, мають значну активність по відношенню до більше ніж дев'яти рецепторів, згаданих раніше. Поточне дослідження передбачає, що сполуки, які виявляють активність по відношенню до дофамінового (D_2) і серотонінового (5-HT_{1A} і 5-HT_{2A}) рецепторів, можуть виявляти бажаний ефект (Snyder, S.H., *Nature* 2008, 452, 38-39; Di Pietro, N. C., Seamans, J.K., *Pharmacopsychiatry* 2007, 40(S1), S27-S33; Stark, A.D. et al., *Psychopharmacology* 2007, 190, 373-382) при тому, що сполуки, що виявляють активність по відношенню до інших рецепторів, подібним до серотонінового, 5HT_{2C} , гістамінового (H_1) і адренергічного (альфа 1), можуть викликати несприятливі ефекти, такі як аритмія серця.

Незважаючи на те, що атипovі антипсихотики (аріпіпразол, клозапін, рисперидон, оланзапін, кветіапін і зипрасидон), що знаходяться в клінічному застосуванні в цей час, виявляють значні поліпшення в лікуванні людей з шизофренією, існує потреба в нових психотропних ліках з поліпшеним профілем безпеки.

Внаслідок цього, розробка нового антипсихотика, який має поліпшену терапевтичну вибірковість по відношенню до мішені, ніж доступні на сьогоднішній день методи лікування, може забезпечити ефективні і більш безпечні лікарські засоби для лікування шизофренії і споріднених психотичних розладів.

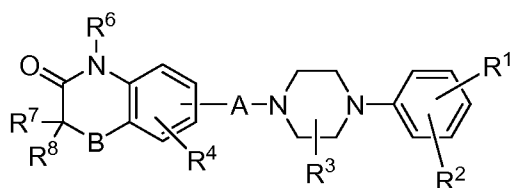
Суть винаходу

Даний винахід пропонує сполуки, синтез сполук, композиції і способи застосування сполук для лікування шизофренії і споріднених психотичних розладів, таких як гострий маніакальний синдром, біполярний розлад, аутичний розлад і депресія, де сполуки є похідними арилпіперазину. Даний винахід пропонує спосіб синтезу таких арилпіперазинових сполук. Даний винахід також пропонує способи застосування основаних на арилпіперазині атипovих антипсихотиків і композицій. Даний винахід також пропонує способи застосування основаних на арилпіперазині атипovих антипсихотиків для лікування шизофренії і споріднених психотичних розладів, таких як гострий маніакальний синдром, біполярний розлад, аутичний розлад і депресія.

Сполуки даного винаходу забезпечують наступне покоління нових антипсихотиків, які надзвичайно ефективні і більш безпечні для лікування шизофренії. Вони забезпечують перевагу, яка полягає в тому, що вони мають виключно вигідні фармакологічні, метаболічні і фармакокінетичні профілі. Сполуки даного винаходу розроблені:

- 1) для вияву афінності по відношенню до рецептору дофаміну 2 (D_2);
- 2) для вияву афінності по відношенню до рецептору серотоніну 1A (5-HT_{1A});
- 3) для вияву афінності по відношенню до рецепторів серотоніну 2A (5-HT_{2A});
- 4) для утворення терапевтично неактивного або найменш активного метаболіту(ів).

В одному аспекті даний винахід пропонує похідні арилпіперазину, які включають сполуку формули (1):



Формула 1

де:

А являє собою $-(CH_2)_n-$, $-O-(CH_2)_n-$, $-S-(CH_2)_n-$, $-S(O)(O)-(CH_2)_n-$, $-NH-(CH_2)_n-$, $-CH_2-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-S-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-S(O)(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-S(O)(O)-CH_2-CH_2-$, $-O-C(O)-(CH_2)_n-$, $-S-C(O)-(CH_2)_n-$, $-NH-C(O)-(CH_2)_n-$, $-CH_2-C(O)-O-(CH_2)_n-$, $-CH_2-C(O)-NH-(CH_2)_n-$, $-CH_2-C(O)-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-C(O)-O-CH_2-CH_2-$, $-(CH_2)_n-C(O)-NH-CH_2-CH_2-$, $-(CH_2)_n-C(O)-S-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-C(O)-(CH_2)_n-$, $-CH_2-NH-C(O)-(CH_2)_n-$, $-CH_2-S-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-O-C(O)-CH_2-CH_2-$, $(CH_2)_n-NH-C(O)-CH_2-CH_2-$ або $(CH_2)_n-S-C(O)-CH_2-CH_2-$, де n означає ціле число від 1 до 7;

В являє собою O, S, S(O)(O) або NR^5 ; і

Кожний з R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 і R^8 незалежно являє собою водень, алкіл, заміщений алкіл, арил, заміщений арил, арилалкіл, заміщений арилалкіл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, циклогетероалкіл, заміщений циклогетероалкіл, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероарилалкіл, заміщений гетероарилалкіл, ацилалкілоксикарбоніл, ацилоксіалкілоксикарбоніл, ацилалкілоксикарбоніламіно, ацилоксіалкілоксикарбоніламіно, алкокси, алкоксикарбоніл, алкоксикарбонілалкокси, алкоксикарбонілалкіламіно, алкілсульфініл, алкілсульфоніл, алкілтіо, аміно, алкіламіно, арилалкіламіно, діалкіламіно, арилалкокси, арилалкоксикарбонілалкокси, арилалкоксикарбонілалкіламіно, арилоксикарбоніл, арилоксикарбонілалкокси, арилоксикарбонілалкіламіно, карбокси, карбамоїл, карбамат, карбонат, ціано, галоген, гетероарилоксикарбоніл, гідрокси, фосфат, фосфонат, сульфат, сульфонат або сульфонамід, де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 і R^8 і А можуть бути необов'язково заміщені ізотопами, які включають, але не обмежуються цим, 2H (дейтерій), 3H (тритій), ^{13}C , ^{36}Cl , ^{18}F , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P і ^{35}S ;

або її фармацевтично прийнятну сіль, рацемат або діастереомерну суміш.

В одному аспекті винаходу запропоновані фармацевтичні композиції, що містять сполуки даного винаходу.

В одному аспекті винаходу описані способи лікування психотичних розладів, шизофренії, гострого маніакального розладу, біполярного розладу, аутичного розладу або депресії, що включають введення потребуючому цього пацієнту сполук даного винаходу.

В одному аспекті винаходу сполуки даного винаходу застосовуються для лікування психотичних розладів, шизофренії, біполярного розладу, гострого маніакального розладу, аутичного розладу або депресії.

В одному аспекті винаходу сполуки даного опису застосовуються для виготовлення лікарських засобів для використання при лікуванні психотичних розладів, шизофренії, біполярного розладу, гострого маніакального синдрому, аутичного розладу або депресії, якими лікують психотичні розлади, шизофренію, біполярний розлад, гострий маніакальний синдром, аутичний розлад або депресію.

Докладний опис винаходу

Даний винахід стосується синтезу, композицій і способів застосування похідних арилпіперазину, які придатні для лікування шизофренії і споріднених психотичних розладів, таких як гострий маніакальний синдром, біполярний розлад, аутичний розлад і депресія. Даний винахід пропонує сполуки, композиції і способи фармакологічного лікування шизофренії і споріднених психотичних розладів, таких як гострий маніакальний синдром, біполярний розлад, аутичний розлад і депресія.

Визначення

Якщо додатково не обумовлено, то наступні терміни, використані в цій заявці, включаючи опис винаходу і формулу винаходу, мають визначення, наведені далі. Будь-які терміни, що не мають прямого визначення в цьому документі, повинні сприйматися як такі, що мають значення, які звичайно зв'язуються з ними, як це передбачається в сфері даного відкриття.

Необхідно зазначити, що в описі винаходу і прикладеній формулі винаходу одна включас і множину, якщо в контексті не визначено однозначно протилежне.

Опис стандартних хімічних термінів розглядається в довідкових виданнях, включаючи "Carey and Sundberg (1992) Advanced Organic Chemistry 3rd Ed." Vols. A and B, Plenum Press, New York. У практичному здійсненні даного винаходу будуть використані, якщо не обумовлене протилежне, загальноприйняті способи мас-спектрометрії, хімії білка, біохімії, технології рекомбінантних ДНК і фармакології, в рамках компетентності фахівця в даній галузі техніки. Композиції і рецептури, описані в даному винаході, можуть бути застосовані з використанням фармацевтично прийнятних ексципієнтів і солей, наданих в Remington's Pharmaceutical Sciences, (18th Edition (Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1990)).

Термін "сполуки винаходу" стосується сполук, що описуються формулою (1) як викладено в даному винаході. Сполуки винаходу можуть бути ідентифіковані по їх хімічній структурі і/або хімічній назві. При невідповідності хімічної структури і хімічної назви хімічна структура є визначальною при ідентифікації сполуки. Сполуки винаходу можуть містити один або декілька хіральных центрів і/або подвійних зв'язків і, отже, можлива наявність стереоізомерів, таких як ізомери по подвійному зв'язку (тобто геометричні ізомери), енантіомери і діастереоізомери. Таким чином, хімічні структури, показані в цьому документі, охоплюють всі можливі енантіомери і стереоізомери всіх проілюстрованих сполук, включаючи стереоізометрично чисту форму

(наприклад, геометрично чисту, енантімерно чисту або діастереометрично чисту) і енантіомерні і стереоізомерні суміші. Енантіомерні і стереоізомерні суміші можуть бути розділені на енантіомери і стереоізомери, які їх складають, з використанням технологій розділення або технології хірального синтезу, добре відомих фахівцям в даній галузі. Сполуки даного винаходу можуть також існувати в інших таутомерних формах, включаючи енольну форму, кето-форму і їх суміш. Відповідно, хімічні структури, показані тут, охоплюють всі можливі таутомерні форми приведених сполук. Сполуки даного винаходу можуть також включати ізотопно-мічені сполуки, де один або декілька атомів мають атомну масу, відмінну від атомної маси, що звичайно виявляється в природі. Приклади ізотопів, які можуть бути включені до складу сполук винаходу, включають, але не обмежені цим, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F і ^{36}Cl . Додатково повинно бути зрозуміло, що коли проілюстровані компоненти структури сполук винаходу, дужки показують точку приєднання компонента структури до іншої частини молекули.

Термін "композиція винаходу" стосується щонайменше однієї сполуки винаходу і фармацевтично прийнятної основи, в якій сполуки вводяться пацієнту. При введенні пацієнту сполуки винаходу вводяться у виділеній формі, що означає відділеної від синтетичної органічної реакційної суміші.

Термін "алкіл" стосується насиченого або ненасиченого, розгалуженого, лінійного або циклічного моновалентного вуглеводневого радикала, отриманого за допомогою видалення одного водневого атома від одного вуглецевого атома у вихідному алкані, алкені або алкіні. Типові алкільні групи включають, але не обмежуються цим, метил; етили, такі як етаніл, етеніл, етиніл; пропіли, такі як пропан-1-іл, пропан-2-іл, циклопропан-1-іл, проп-1-ен-1-іл, проп-1-ен-2-іл, проп-2-ен-1-іл (аліл), циклопроп-1-ен-1-іл, циклопроп-2-ен-1-іл, проп-1-ін-1-іл, проп-2-ін-1-іл, і т.д.; бутили, такі як бутан-1-іл, бутан-2-іл, 2-метил-пропан-1-іл, 2-метил-пропан-2-іл, циклобутан-1-іл, бут-1-ен-1-іл, бут-1-ен-2-іл, 2-метил-проп-1-ен-1-іл, бут-2-ен-1-іл, бут-2-ен-2-іл, бута-1,3-дієн-1-іл, бута-1,3-дієн-2-іл, циклобут-1-ен-1-іл, циклобут-1-ен-3-іл, циклобута-1,3-дієн-1-іл, бут-1-ін-1-іл, бут-1-ін-3-іл, бут-3-ін-1-іл, і т.д.; і тому подібне.

Більш того, мається на увазі, що термін "алкіл" включає радикали, що мають будь-який ступінь або рівень насиченості, тобто групи, що мають виключно одинарні зв'язки вуглець-вуглець, групи, що мають один або декілька подвійних зв'язків вуглець-вуглець, групи, що мають один або декілька потрійних зв'язків вуглець-вуглець, групи, що мають суміші одинарних, подвійних і потрійних зв'язків вуглець-вуглець. Коли мається на увазі конкретний рівень насичення, використовуються вирази "алканіл", "алкеніл" і "алкініл". Переважно алкільна група містить 1-20 вуглецевих атомів, більш переважно, від 1 до 10 вуглецевих атомів.

Термін "алканіл" стосується насиченого розгалуженого, лінійного або циклічного алкільного радикала, отриманого за допомогою видалення одного атома водню від одного вуглецевого атома вихідного алкану. Типові алканільні групи включають, але не обмежуються цим, метаніл; етаніл; пропаніли, такі як пропан-1-іл, пропан-2-іл (ізопропіл), циклопропан-1-іл, і т.д.; бутаніли, такі як бутан-1-іл, бутан-2-іл (втор-бутил), 2-метил-пропан-1-іл (ізобутил), 2-метил-пропан-2-іл (трет-бутил), циклобутан-1-іл, і т.д.; і тому подібне.

Термін "алкеніл" стосується ненасиченого розгалуженого, лінійного або циклічного алкільного радикала, що має щонайменше один подвійний зв'язок вуглець-вуглець, отриманого за допомогою видалення одного атома водню від одного вуглецевого атома вихідного алкену. Групи можуть бути як в цис-, так і в транс-конформації по відношенню до подвійного зв'язку(ів). Типові алкенільні групи включають, але не обмежуються цим, етеніл; пропеніли, такі як проп-1-ен-1-іл, проп-1-ен-2-іл, проп-2-ен-1-іл (аліл), проп-2-ен-2-іл, циклопроп-1-ен-1-іл, циклопроп-2-ен-1-іл; бутеніли, такі як бут-1-ен-1-іл, бут-1-ен-2-іл, 2-метил-проп-1-ен-1-іл, бут-2-ен-1-іл, бут-2-ен-2-іл, бута-1,3-дієн-1-іл, бута-1,3-дієн-2-іл, циклобут-1-ен-1-іл, циклобут-1-ен-3-іл, циклобута-1,3-дієн-1-іл, і т.д.; і тому подібне.

Термін "алкініл" стосується ненасиченого розгалуженого, лінійного або циклічного алкільного радикала, що має щонайменше один потрійний зв'язок вуглець-вуглець, отриманого за допомогою видалення одного атома водню від одного вуглецевого атома вихідного алкіну. Типові алкінільні групи включають, але не обмежуються цим, етиніл; пропініли, такі як проп-1-ін-1-іл, проп-2-ін-1-іл, і т.д.; бутініли, такі як бут-1-ін-1-іл, бут-1-ін-3-іл, бут-3-ін-1-іл, і т.д.; і тому подібне.

Термін "ацил" стосується радикала $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, де R являє собою водень, алкіл, циклоалкіл, циклогетероалкіл, арил, ариалкіл, гетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, вказані в даному документі, які можуть бути необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вказаними в даному документі. Зразкові приклади включають, але не обмежуються цим, форміл, ацетил, циклогексилкарбоніл, циклогексилметилкарбоніл, бензоіл, бензилкарбоніл і тому подібне.

Термін "ацилоксіалкілоксикарбоніл" стосується радикала $-\text{C}(\text{O})\text{OCR}'\text{R}''\text{OC}(\text{O})\text{R}'''$ де кожний з R', R'' і R''' незалежно являє собою водень, алкіл, циклоалкіл, циклогетероалкіл, арил, ариалкіл, гетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, вказані в даному документі, які можуть бути необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вказаними в даному документі.

Зразкові приклади включають, але не обмежуються цим, $-C(O)OCH_2OC(O)CH_3$, $-C(O)OCH_2OC(O)CH_2CH_3$, $-C(O)OCH(CH_3)OC(O)CH_2CH_3$, $-C(O)OCH(CH_3)OC(O)C_6H_5$ і тому подібне.

Термін "ацилалкілоксикарбоніл" стосується радикала $-C(O)OCR'R''C(O)R'''$ де кожний з R' , R'' і R''' незалежно являє собою водень, алкіл, циклоалкіл, циклогетероалкіл, арил, арилалкіл, гетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, вказані в даному документі, які можуть бути необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вказаними в даному документі. Зразкові приклади включають, але не обмежуються цим, $-C(O)OCH_2C(O)CH_3$, $-C(O)OCH_2C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)OCH(CH_3)C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)OCH(CH_3)C(O)C_6H_5$ і тому подібне.

Термін "ацилоксіалкілоксикарбоніламіно" стосується радикала $\text{-NRC(O)OCR'R''OC(O)R'''}\text{'}$, де кожний з R', R'' і R''' незалежно являє собою водень, алкіл, циклоалкіл, циклогетероалкіл, арил, арилалкіл, гетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, вказані в даному документі, які можуть бути необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вказаними в даному документі. Зразкові приклади включають, але не обмежуються цим, $\text{-NHC(O)OCH}_2\text{OC(O)CH}_3$, $\text{-NHC(O)OCH}_2\text{OC(O)CH}_2\text{CH}_3$, $\text{-NHC(O)OCH(CH}_3\text{)OC(O)CH}_2\text{CH}_3$, $\text{-NHC(O)OCH(CH}_3\text{)OC(O)C}_6\text{H}_5$ і тому подібне.

Термін "ацилалкілоксикарбоніламіно" стосується радикала $\text{-NRC(O)OCR'R"C(O)R"}$, де кожний з R', R" і R''' незалежно являє собою водень, алкіл, циклоалкіл, циклогетероалкіл, арил, арилалкіл, гетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, вказані в даному документі, які можуть бути необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вказаними в даному документі. Зразкові приклади включають, але не обмежуються цим, $\text{-NHC(O)OCH}_2\text{C(O)CH}_3$, $\text{-NHC(O)OCH}_2\text{C(O)CH}_2\text{CH}_3$, $\text{-NHC(O)OCH(CH}_3\text{)C(O)CH}_2\text{CH}_3$, $\text{-NHC(O)OCH(CH}_3\text{)C(O)C}_6\text{H}_5$ і тому подібне.

Термін "ациламіно" стосується "аміду", визначеному в даному документі.

Термін "алкіламіно" означає радикал -NHR, де R являє собою алкіл або циклоалкілну групу, вказані в даному документі, які можуть бути необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вказаними в даному документі. Зразкові приклади включають, але не обмежуються цим, метиламіно, етиламіно, 1-метилетиламіно, циклогексиламіно і тому подібне.

Термін "алкокси" стосується радикала -OR, де R являє собою алкіл або циклоалкілну групу, вказані в даному документі, які можуть бути необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вказаними в даному документі. Зразкові приклади включають, але не обмежуються цим, метокси, етокси, пропокси, бутокси, циклогексилокси і тому подібне.

Термін "алкоксикарбоніл" стосується радикала $-C(O)-$ алкокси, де алкокси визначений в даному документі.

Термін "алкоксикарбонілалкокси" стосується радикала $-OCR'R''C(O)-$ алкокси, де алкокси визначений в даному документі. Подібним чином, R' і R'' являють собою, кожний незалежно, водень, алкіл, циклоалкіл, циклогетероалкіл, арил, арилалкіл, гетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, вказаний в даному документі, який може бути необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вказаними в даному документі. Зразкові приклади включають, але не обмежуються цим, $-OCH_2C(O)OCH_3$, $-OCH_2C(O)OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)C(O)OCH_2CH_3$, $-OCH(C_6H_5)C(O)OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_2C_6H_5)C(O)OCH_2CH_3$, $-OC(CH_3)(CH_3)C(O)OCH_2CH_3$ і тому подібне.

Термін "алкоксикарбоніалкіламіно" стосується радикала -NCR'R"C(O)-алкокси, де алкокси являє собою вказаний в даному документі. Подібним чином, де R, R' і R" являють собою, кожний незалежно, водень, алкіл, циклоалкіл, циклогетероалкіл, арил, арилалкіл, гетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, вказаний в даному документі, який може бути необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вказаними в даному документі. Зразкові приклади включають, але не обмежуються цим, -NHCH₂C(O)OCH₃, -N(CH₃)CH₂C(O)OCH₂CH₃, -NHCH(CH₃)C(O)OCH₂CH₃, -NHCH(C₆H₅)C(O)OCH₂CH₃, -NHCH(CH₂C₆H₅)C(O)OCH₂CH₃, -NHC(CH₃)(CH₃)C(O)OCH₂CH₃ і тому подібне.

Термін "алкілсульфоніл" стосується радикала $-S(O)_2R$, де R являє собою алкіл або циклоалкільную групу, вказані в даному документі, які можуть бути необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вказаними в даному документі. Зразкові приклади включають, але не обмежуються цим, метилсульфоніл, етилсульфоніл, пропілсульфоніл, бутилсульфоніл і тому подібне.

Термін "алкілсульфініл" стосується радикала $-S(O)R$, де R являє собою алкіл або циклоалкільную групу, вказані в даному документі, які можуть бути необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вказаними в даному документі. Зразкові приклади включають, але не обмежуються цим, метилсульфініл, етилсульфініл, пропілсульфініл, бутилсульфініл і тому подібне.

Термін "алкілтіо" стосується радикала -SR, де R являє собою алкіл або циклоалкілну групу, вказані в даному документі, які можуть бути необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вказаними в даному документі. Зразкові приклади включають, але не обмежуються цим, метилтіо, етилтіо, пропілтіо, бутилтіо і тому подібне.

Термін "амід" або "ациламіно" стосується радикала $\text{-NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}''$, де R' і R'' являють собою, кожний незалежно, водень, алкіл, циклоалкіл, циклогетероалкіл, арил, арилалкіл, гетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, вказаний в даному документі, який може бути необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вказаними в даному документі. Зразкові приклади включають, але не обмежуються цим, форміламіноацетиламіно, циклогексилкарбоніламіно, циклогексилметилкарбоніламіно, бензоїламіно, бензилкарбоніламіно і тому подібне.

Термін "аміно" стосується радикала -NH_2 .

Термін "арил" стосується одновалентного ароматичного вуглеводневого радикала, отриманого видаленням одного водневого атома у одного атома вуглецю з вихідної ароматичної кільцевої системи. Типові арильні групи включають, але не обмежуються цим, групи, отримані з ацеантрилену, аценафтилену, ацефенантрилену, антрацену, азулену, бензолу, хризену, коронену, флуорантену, флуорину, гексацену, гексафену, гексалену, ас-індацену, s-індацену, індану, індену, нафталіну, октацену, октафену, окталену, овалену, пента-2,4-дієну, пентацену, пенталену, пентафену, перилену, феналену, фенантрєну, піцену, плейдену, пірену, пірантрєну, рубіцену, трифенілену, тринафталіну і тому подібне. Переважно, арильна група містить від 6 до 20 атомів вуглецю, більш переважно, між 6 і 12 атомів вуглецю.

Термін "арилалкіл" стосується ациклічного алкілу, в якому один з атомів водню, пов'язаних з атомом вуглецю, як правило, кінцевими або sp^3 атомом вуглецю, заміщений однією арильною групою. Як правило, арилалкільні групи включають, але не обмежуються цим, бензил, 2-фенілетан-1-іл, 2-фенілетен-1-іл, нафтилметил, 2-нафтилетан-1-іл, 2-нафтилєтен-1-іл, нафтобензил, 2-нафтофенілетан-1-іл і тому подібне. Якщо маються на увазі конкретні алкільні групи, то використовується арилалканова, арилалкенільна і/або арилалкінільна номенклатура. Переважно, арилалкільна група є $(\text{C}_6\text{-C}_{30})$ арилалкілом, наприклад, алканільна, алкенільна або алкінільна частина арилалкільної групи являє собою $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ і арильна частина являє собою $(\text{C}_6\text{-C}_{20})$, більш переважно, арилалкільна група являє собою $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ -арилалкіл, наприклад, алканільна, алкенільна або алкінільна частина арилалкільної групи являє собою $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ і арильна частина являє собою $(\text{C}_6\text{-C}_{12})$.

Термін "арилалкокси" стосується радикала -O-арилалкіл , де арилалкіл визначений в даному документі, який може бути необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вказаними в даному документі.

Термін "арилалкоксикарбоніалалкокси" стосується радикала $\text{-OCR}'\text{R}''\text{C}(\text{O})\text{-арилалкокси}$, де арилалкокси визначений в даному документі. Подібним чином, R' і R'' являють собою, кожний незалежно, водень, алкіл, циклоалкіл, циклогетероалкіл, арил, арилалкіл, гетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, вказаний в даному документі, який може бути необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вказаними в даному документі. Зразкові приклади включають, але не обмежуються цим, $\text{-OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{-OCH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{-OCH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{-OCH}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{-OC}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ і тому подібне.

Термін "арилалкоксикарбоніалалкіламіно" стосується радикала $\text{-NRCR}'\text{R}''\text{C}(\text{O})\text{-арилалкокси}$, де арилалкокси вказаний в даному документі. Подібним чином, де R , R' і R'' являють собою, кожний незалежно, водень, алкіл, циклоалкіл, циклогетероалкіл, арил, арилалкіл, гетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, вказаний в даному документі, який може бути необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вказаними в даному документі. Зразкові приклади включають, але не обмежуються цим, $\text{-NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{-N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{-NHCH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{-NHCH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{-NHCH}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{-NHC}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ і тому подібне.

Термін "арилоксикарбоніл" стосується радикала $\text{-C}(\text{O})\text{-O-арил}$, де арил, визначений в даному документі, може бути необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вказаними в даному документі.

Термін "арилоксикарбоніалалкокси" стосується радикала $\text{-OCR}'\text{R}''\text{C}(\text{O})\text{-арилокси}$, де арилокси визначений в даному документі. Подібним чином, R' і R'' являють собою, кожний незалежно, водень, алкіл, циклоалкіл, циклогетероалкіл, арил, арилалкіл, гетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, вказаний в даному документі, який може бути необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вказаними в даному документі. Зразкові приклади включають, але не обмежуються цим, $\text{-OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_5$, $\text{-OCH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_5$, $\text{-OCH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_5$, $\text{-OCH}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_5$, $\text{-OC}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_5$ і тому подібне.

Термін "арилоксикарбоніалалкіламіно" стосується радикала $\text{-NRCR}'\text{R}''\text{C}(\text{O})\text{-арилокси}$, де арилокси являє собою вказаний в даному документі. Подібним чином, де R , R' і R'' являють собою, кожний незалежно, водень, алкіл, циклоалкіл, циклогетероалкіл, арил, арилалкіл, гетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, вказаний в даному документі, який може бути необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вказаними в даному документі. Зразкові приклади включають, але не обмежуються цим, $\text{-NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_5$, $\text{-N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_5$, $\text{-NHCH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_5$, $\text{-NHCH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_5$, $\text{-NHCH}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_5$, $\text{-NHC}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_5$ і тому подібне.

$\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_5$, $-\text{NHCH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_5$, $-\text{NHCH}(\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5)\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_5$,
 $-\text{NHC}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_5$ і тому подібне.

Термін "карбамоїл" стосується радикала $-\text{C}(\text{O})\text{NRR}$, де кожна R група незалежно являє собою, водень, алкіл, циклоалкіл, циклогетероалкіл, арил, арилалкіл, гетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, вказаний в даному документі, який може бути необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вказаними в даному документі.

Термін "карбамат" стосується радикала $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{OR}$ ", де R' і R" являють собою, кожний незалежно, водень, алкіл, циклоалкіл, циклогетероалкіл, арил, арилалкіл, гетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, вказаний в даному документі, який може бути необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вказаними в даному документі. Зразкові приклади включають, але не обмежуються цим, метилкарбамат ($-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$), етилкарбамат ($-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$), бензилкарбамат ($-\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) і тому подібне.

Термін "карбонат" стосується радикала $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}$, де R являє собою алкіл, циклоалкіл, циклогетероалкіл, арил, арилалкіл, гетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, вказані в даному документі, які можуть бути необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вказаними в даному документі. Зразкові приклади включають, але не обмежуються цим, метилкарбонат ($-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$), циклогексилкарбонат ($-\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_{11}$), фенілкарбонат ($-\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_5$), бензилкарбонат ($-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) і тому подібне.

Термін "карбокси" означає радикала $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$.

Термін "ціано" означає радикала $-\text{CN}$.

Термін "циклоалкіл" стосується заміщеного або незаміщеного циклічного алкільного радикала. Якщо мається на увазі певний рівень насиченості, то використовується "циклоалканільна" або "циклоалкенільна" номенклатура. Типові циклоалкільні групи включають, але не обмежуються цим, групи, отримані з циклопропану, циклобутану, циклопентану, циклогексану і тому подібного. У переважному варіанті здійснення циклоалкільна група являє собою ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$)циклоалкіл, більш переважно ($\text{C}_3\text{-C}_7$)циклоалкіл.

Термін "циклогетероалкіл" стосується насиченого або ненасиченого циклічного алкільного радикала, в якому один або декілька атомів вуглецю (і будь-яка кількість пов'язаних атомів водню) незалежно заміщені тією ж або відмінною кількістю гетероатомів. Типові гетероатоми для заміни атома(ів) вуглецю включають, але не обмежуються цим, N, P, O, S, Si і т. д. Якщо мається на увазі певний рівень насичення, то використовується "циклогетероалканільна" або "циклогетероалкенільна" номенклатура. Типові циклогетероалкільні групи включають, але не обмежуються цим, групи, отримані з епоксидів, імідазолідину, морфоліну, піперазину, піперидину, піразолідину, піролідіну, хінуклідину і тому подібного.

Термін "циклогетероалкоксикарбоніл" стосується радикала $-\text{C}(\text{O})\text{-OR}$, де R являє собою циклогетероалкіл, вказаний в даному документі, який може бути необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вказаними в даному документі.

Термін "діалкіламіно" означає радикала $-\text{NRR}'$, де R і R' представляють незалежно алкіл або циклоалкільну групу, вказані в даному документі, які можуть бути необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вказаними в даному документі. Зразкові приклади включають, але не обмежуються цим, диметиламіно, метилетиламіно, ді(1-метилетил)аміно, (циклогексил)(метил)аміно, (циклогексил)(етил)аміно, (циклогексил)(пропіл)аміно і тому подібне.

Термін "отриманий з ліків" стосується фрагмента, який структурно пов'язаний з такими ліками. Структура фрагмента ідентична лікам за тим винятком, що водневий атом, приєднаний до гетероатому (N або O), замінений ковалентним зв'язком з іншою групою (як правило, тимчасовою захисною групою). Необхідно зазначити, що якщо ліки в формі солі карбонової, фосфінової або фосфорної кислоти, то передбачається, що відповідний структурний фрагмент, отриманий з ліків, отриманий з протонованої кислотної форми.

Термін "ліки" стосується сполуки, яка виявляє терапевтичну і/або профілактичну, і/або діагностичну корисність при введенні в ефективних кількостях пацієнту або ссавцю.

Термін "складний ефір" стосується радикала $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, де R являє собою алкіл, заміщений алкіл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, циклогетероалкіл, заміщений циклогетероалкіл, арил, заміщений арил, арилалкіл, заміщений арилалкіл, гетероалкіл, заміщений гетероалкіл, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероарилалкіл, заміщений гетероарилалкіл, визначені в даному документі, які можуть бути необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вказаними в даному документі. Зразкові приклади включають, але не обмежуються цим, метиловий ефір ($-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$), циклогексильовий ефір ($-\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_{11}$), феніловий ефір ($-\text{C}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_5$), бензиловий ефір ($-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) і тому подібне.

Термін "простий ефір" стосується радикала $-\text{OR}$, де R являє собою алкіл, циклоалкіл, циклогетероалкіл, арил, арилалкіл, гетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, визначені в даному документі, які можуть бути необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вказаними в даному документі.

Термін "гало" означає фтор, хлор, бром або йод.

Термін "гетероалкоксо" означає радикала -O-гетероалкіл, де гетероалкіл визначений в даному документі, який може бути необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вказаними в даному документі.

Терміни "гетероалкіл, гетероалканіл, гетероалкеніл, гетероалкініл" стосуються алкільної, алканільної, алкенільної і алкінільної груп, відповідно, в яких один або декілька атомів вуглецю (і будь-яка кількість пов'язаних атомів водню), кожний незалежно, заміщені такою ж або відмінною кількістю гетероатомних груп. Типові гетероатомні групи включають, але не обмежуються цим, -O-, -S-, -O-O-, -S-S-, -OS-, NR'-, =N-N=, -N=N-, -N=N-NR'-, -PH-, -P(O)₂-, -O-P(O)-, -SO-, -S(O)₂-, -SnH₂- і тому подібне, де R' являє собою водень, алкіл, заміщений алкіл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, арил або заміщений арил, які можуть бути необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вказаними в даному документі.

Термін "гетероарил" стосується одновалентного гетероароматичного радикала, отриманого видаленням одного водневого атома від одного атома вихідної гетероароматичної кільцевої системи. Типові гетероарильні групи включають, але не обмежуються цим, групи, отримані з акридину, арсіндолу, карбазолу, карболіну, хроману, хромену, циноліну, фурану, імідазолу, індазолу, індолу, індоліну, індолізіну, ізобензофурану, ізохромену, ізоіндолу, ізоіндоліну, ізохіноліну, ізотіазолу, ізоксазолу, нафтиридину, оксадіазолу, оксазолу, перимідину, фенантридину, фенантроліну, феназину, фталазину, птеридину, пурину, пірану, піразину, піразолу, піридазину, піридин, піримідину, піролу, піролізіну, хіназоліну, хіноліну, хінолізіну, хіноксаліну, тетразолу, тіадіазолу, тіазолу, тіофену, триазолу, ксантену і тому подібного. Переважно, гетероарильна група являє собою 5-20-членний гетероарил, при цьому особливо переважний 5-10-членний гетероарил. Переважні гетероарильні групи являє собою групи, отримані з тіофену, піролу, бензотіофену, бензофурану, індолу, піридин, хіноліну, імідазолу, оксазолу і піразину.

Термін "гетероариллоксикарбоніл" стосується радикала -C(O)-OR, де R являє собою гетероарил, визначений в цьому документі, який може бути необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, вказаними в даному документі.

Термін "гетероарилалкіл" стосується радикала ациклічного алкілу, в якому один з атомів водню, пов'язаних з атомом вуглецю, як правило, кінцевим або sp³ атомом вуглецю, заміщений гетероарильною групою. Якщо маються на увазі конкретні алкільні групи, то використовується гетероарилалканільна, гетероарилалкенільна і/або гетероарилалкінільна номенклатура. Переважно, гетероарилалкільний радикал являє собою гетероарилалкіл з 6-30 вуглецевих членів, наприклад, алканільна, алкенільна або алкінільна частина гетероарилалкілу 1-10 членна, а гетероарильна частина являє собою 5-20 членний гетероарил, більш переважно, 6-20-членний гетероарилалкіл, наприклад, алканільна, алкенільна або алкінільна частина гетероарилалкілу 1-8-членна, а гетероарильна частина являє собою 5-12-членний гетероарил.

Термін "гідрокси" означає радикал -OH.

Термін "оксо" означає двовалентний радикал =O.

У значенні, яке використовується в цьому документі, термін "пацієнт" включає ссавців і нессавців. Приклади ссавців включають, але не обмежуються цим, будь-яких представників класу ссавців: людей, мавп, таких як шимпанзе і інші людиноподібні мавпи і види приматів; сільськогосподарських тварин, таких як рогата худоба, коні, вівці, кози, свині; домашніх тварин, таких як кролики, собаки і кішки; лабораторних тварин, включаючи гризунів, таких як щури, миші і морські свинки, і тому подібне. Приклади нессавців включають, але не обмежуються цим, птахів, риб і тому подібне. Термін не вказує на певний вік або рід.

Термін "фармацевтично прийнятний" означає схвалений або що підлягає схваленню органом державного регулювання загальнодержавного або уряду суб'єкта держави або внесений до списку Фармакопеї США або іншого суспільно-визнаної фармакопеї для використання відносно тварин, і, зокрема, людей.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль" стосується солі сполуки винаходу, яка фармацевтично прийнятна і має необхідну фармакологічну активність вихідної сполуки. Такі солі включають: (1) солі приєднання кислоти, утворені з неорганічними кислотами, такими як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна кислота і тому подібне; або утворені з органічними кислотами, такі як оцтова кислота, пропіонова кислота, гексанова кислота, циклопентанпропіонова кислота, гліколева кислота, піровиноградна кислота, молочна кислота, малінова кислота, янтарна кислота, яблучна кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, винна кислота, лимонна кислота, бензойна кислота, 3-(4-гідроксибензоїл)бензойна кислота, корична кислота, мигдалева кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, 1,2-етандисульфонова кислота, 2-гідроксіетансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, 4-хлоробензолсульфонова кислота, 2-нафталінсульфонова кислота, 4-толуолсульфонова кислота, камфорсульфонова кислота, 4-метилбіцикло[2,2,2]-окт-2-ен-1-карбонова кислота, глюкогептанова кислота, 3-фенілпропіонова кислота, триметилоцтова кислота, трет-бутилоцтова кислота, лаурилсірчана кислота, глюконова кислота, глутамінова

кислота, гідроксинафтоїна кислота, саліцилова кислота, стеаринова кислота, муконова кислота і тому подібне; або (2) солі, утворені, коли кислотний протон, присутній у вихідній сполуці, замінений металевим іоном, наприклад, іоном лужного металу, іоном лужноземельного металу або іоном алюмінію; або координаційними зв'язками з органічними основами, такими як етаноламін, діетаноламін, триетаноламін, N-метилглюкамін і тому подібними.

Термін "фармацевтично прийнятна основа" стосується розріджувача, ад'юванта, ексципієнта або носія, з яким вводиться сполука винаходу.

Термін "фосфат" стосується радикала $-OP(O)(OR')(OR'')$, де R' і R'' являють собою, кожний незалежно, водень, алкіл, циклоалкіл, циклогетероалкіл, арил, арилалкіл, гетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, вказані в даному документі, які можуть бути необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вказаними в даному документі.

Термін "фосфонат" стосується радикала $-P(O)(OR')(OR'')$, де R' і R'' являють собою, кожний незалежно, водень, алкіл, циклоалкіл, циклогетероалкіл, арил, арилалкіл, гетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, вказані в даному документі, які можуть бути необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вказаними в даному документі.

Термін "запобігання" стосується зменшення ризику захворювання або розладу (тобто провокування щонайменше одного з клінічних симптомів захворювання, які не повинні розвиватися у пацієнта, які можуть бути схильні до захворювання, але ще не зазнають або не виявляють симптомів захворювання).

Термін "захисна група" стосується групи атомів, які при приєднанні до реакційноздатної групи в молекулі екранують, зменшують або обмежують цю активність. Приклади захисних груп можна знайти в "Protective Groups in Organic Chemistry", (Wiley, 2nd ed. 1991) and Harrison et al., "Compendium of Synthetic Organic Methods", vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996). Характерні амінозахисні групи включають, але не обмежуються цим, форміл, ацетил, трифторацетил, бензил, бензилоксикарбоніл ("CBZ"), трет-бутоксикарбоніл ("Boc"), триметилсиліл ("TMS"), 2-триметилсилілетансульфоніл ("SES"), тритил і заміщену тритильну групу, алілоксикарбоніл, 9-флуоренілметилоксикарбоніл ("FMOC"), нітровератрилоксикарбоніл ("NVOC") і тому подібне. Характерні гідроксильні захисні групи включають, але не обмежуються цим, групи, в яких гідроксильна група або ацилована, або алкілована такими групами, як бензил і ефіри триалкілсилілу і ефіри алілу.

Термін "рацемат" стосується еквімолярної суміші енантіомерів хіральної молекули.

Термін "заміщений" стосується групи, в якій один або декілька атомів водню, кожний незалежно, заміщений одними і тими ж або різними замісниками. Типові замісники включають, але не обмежуються цим, $-X$, $-R^{54}$, $-O$, $=O$, $-OR^{54}$, $-SR^{54}$, $-S$, $=S$, $-NR^{54}R^{55}$, $=NR^{54}$, $-CX_3$, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)_2O$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2OR^{54}$, $-OS(O)_2O^{31}$, $-OS(O)_2R^{54}$, $-P(O)(O-)_2$, $-P(O)(OR^{14})(O^{31})$, $-OP(O)(OR^{54})(OR^{55})$, $-C(O)R^{54}$, $-C(S)R^{54}$, $-C(O)OR^{54}$, $-C(O)NR^{54}R^{55}$, $-C(O)O$, $-C(S)OR^{54}$, $-NR^{56}C(O)NR^{54}R^{55}$, $-NR^{56}C(S)NR^{54}R^{55}$, $-NR^{57}C(NR^{56})NR^{54}R^{55}$ і $-C(NR^{56})NR^{54}R^{55}$, де кожний X незалежно являє собою галоген; кожний R^{54} , R^{55} , R^{56} і R^{57} незалежно являє собою водень, алкіл, заміщений алкіл, арил, заміщений арил, арилалкіл, заміщений арилалкіл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, циклогетероалкіл, заміщений циклогетероалкіл, гетероалкіл, заміщений гетероалкіл, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероарилалкіл, заміщений гетероарилалкіл, $-NR^{58}R^{59}$, $-C(O)R^{58}$ або $-S(O)_2R^{58}$ або необов'язково R^{58} і R^{59} разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють циклогетероалکیلне або заміщене циклогетероалکیلне кільце; і R^{58} і R^{59} незалежно являють собою водень, алкіл, заміщений алкіл, арил, заміщений арил, арилалкіл, заміщений арилалкіл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, циклогетероалкіл, заміщений циклогетероалкіл, гетероалкіл, заміщений гетероалкіл, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероарилалкіл, заміщений гетероарилалкіл.

Термін "сульфат" стосується радикала $-OS(O)(O)OR$, де R являє собою водень, алкіл, циклоалкіл, циклогетероалкіл, арил, арилалкіл, гетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, вказані в даному документі, які можуть бути необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вказаними в даному документі.

Термін "сульфонамід" стосується радикала $-S(O)(O)NR'R''$, де R' і R'' незалежно являють собою водень, алкіл, циклоалкіл, циклогетероалкіл, арил, арилалкіл, гетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, вказані в даному документі, які можуть бути необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вказаними в даному документі, або необов'язкове R' і R'' разом з атомом, до якого обидва приєднані, утворюють циклогетероалکیلне або заміщене циклогетероалکیلне кільце. Зразкові приклади включають, але не обмежуються цим, азетидиніл, піролідиніл, піперидиніл, морфолініл, 4-(NR''')-піперазинільну або імідазолільну групу, де згадана група може бути необов'язково заміщена одним або декількома замісниками, вказаними в даному документі. R''' являє собою водень, алкіл, циклоалкіл, циклогетероалкіл, арил, арилалкіл, гетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, вказані в даному документі, які можуть бути необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вказаними в даному документі.

Термін "сульфонат" стосується радикала $-S(O)(O)OR$, де R являє собою водень, алкіл, циклоалкіл, циклогетероалкіл, арил, арилалкіл, гетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, вказані в даному документі, які можуть бути необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вказаними в даному документі.

Термін "тіо" означає радикал $-SH$.

Термін "тіоефир" стосується радикала $-SR$, де R являє собою алкіл, циклоалкіл, циклогетероалкіл, арил, арилалкіл, гетероалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, вказані в даному документі, які можуть бути необов'язково заміщені одним або декількома замісниками, вказаними в даному документі.

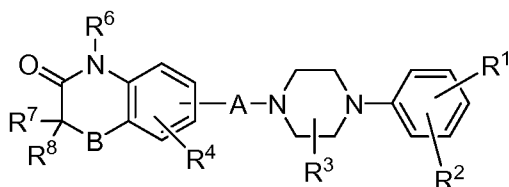
Термін "лікування" якої-небудь хвороби або розладу в одному з варіантів здійснення стосується поліпшення стану під час хвороби або розладу (тобто зупинки або зменшення розвитку захворювання або щонайменше одного з клінічних симптомів таких). У іншому варіанті здійснення "лікування" стосується поліпшення стану щонайменше одного фізичного параметра, який може бути такий, що не сприймається пацієнтом. У ще одному варіанті здійснення "лікування" стосується припинення хвороби або розладу, або фізично (наприклад, стабілізація симптому, що сприймається), психологічно (наприклад, стабілізація фізичного параметра) або і того і іншого. У ще одному варіанті здійснення "лікування" стосується затримки приступу захворювання або розладу.

Термін "терапевтично ефективна кількість" означає кількість сполуки, якої при введенні пацієнту для лікування захворювання достатньо для здійснення лікування захворювання. Термін "терапевтично ефективна кількість" буде варіюватися в залежності від сполуки, захворювання і залежить від віку, ваги і т. д. пацієнта, який повинен піддаватися лікуванню, і може бути визначена фахівцем в даній галузі без додаткових експериментів.

Далі буде дане посилання на докладні переважні варіанти здійснення винаходу. Незважаючи на те, що винахід буде описаний за допомогою переважних варіантів здійснення, повинно бути зрозумілим, що не мається на увазі, що винахід обмежений цими переважними варіантами здійснення. Навпаки, мається на увазі, що винахід охоплює альтернативні рішення, модифікації і еквіваленти, якщо це може бути включене в межі основної ідеї і рамки винаходу, як це визначається прикладеною формулою винаходу.

Сполуки винаходу

У одному аспекті даного винаходу описані сполуки формули (1):



Формула 1,

де:

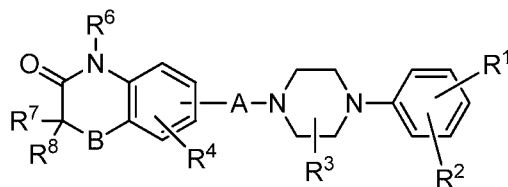
A являє собою $-(CH_2)_n-$, $-O-(CH_2)_n-$, $-S-(CH_2)_n-$, $-S(O)(O)-(CH_2)_n-$, $-NH-(CH_2)_n-$, $-CH_2-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-S-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-S(O)(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-S(O)(O)-CH_2-CH_2-$, $-O-C(O)-(CH_2)_n-$, $-S-C(O)-(CH_2)_n-$, $-NH-C(O)-(CH_2)_n-$, $-CH_2-C(O)-O-(CH_2)_n-$, $-CH_2-C(O)-NH-(CH_2)_n-$, $-CH_2-C(O)-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-C(O)-O-CH_2-CH_2-$, $-(CH_2)_n-C(O)-NH-CH_2-CH_2-$, $-(CH_2)_n-C(O)-S-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-C(O)-(CH_2)_n-$, $-CH_2-NH-C(O)-(CH_2)_n-$, $-CH_2-S-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-O-C(O)-CH_2-CH_2-$, $(CH_2)_n-NH-C(O)-CH_2-CH_2-$ або $(CH_2)_n-S-C(O)-CH_2-CH_2-$, де n означає ціле число від 1 до 7;

B являє собою O, S, $S(O)(O)$ або NR^5 ; i

кожний з R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 і R^8 незалежно являє собою водень, алкіл, заміщений алкіл, арил, заміщений арил, арилалкіл, заміщений арилалкіл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, циклогетероалкіл, заміщений циклогетероалкіл, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероарилалкіл, заміщений гетероарилалкіл, ацилалкілоксикарбоніл, ацилоксіалкілоксикарбоніл, ацилалкілоксикарбоніламіно, ацилоксіалкілоксикарбоніламіно, алкокси, алкоксикарбоніл, алкоксикарбонілалкокси, алкоксикарбонілалкіламіно, алкілсульфініл, алкілсульфоніл, алкілтіо, аміно, алкіламіно, арилалкіламіно, діалкіламіно, арилалкокси, арилалкоксикарбонілалкокси, арилалкоксикарбонілалкіламіно, арилоксикарбоніл, арилоксикарбонілалкокси, арилоксикарбонілалкіламіно, карбокси, карбамоїл, карбамат, карбонат, ціано, галоген, гетероарилоксикарбоніл, гідрокси, фосфат, фосфонат, сульфат, сульфонат або сульфонамід, де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 і R^8 і A можуть бути необов'язково заміщені ізотопами, які включають, але не обмежуються цим, 2H (дейтерій), 3H (третій), ^{13}C , ^{36}Cl , ^{18}F , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P і ^{35}S ;

або їх фармацевтично прийнятна сіль, рацемат або діастереомерна суміш.

У іншому аспекті описані сполуки формули (1a):



Формула 1а,

де:

А являє собою $-(CH_2)_n-$, $-O-(CH_2)_n-$, $-S-(CH_2)_n-$, $-S(O)(O)-(CH_2)_n-$, $-NH-(CH_2)_n-$, $-CH_2-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-S-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-S(O)(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-S(O)(O)-CH_2-CH_2-$, $-O-C(O)-(CH_2)_n-$, $-S-C(O)-(CH_2)_n-$, $-NH-C(O)-(CH_2)_n-$, $-CH_2-C(O)-O-(CH_2)_n-$, $-CH_2-C(O)-NH-(CH_2)_n-$, $-CH_2-C(O)-S-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-C(O)-O-CH_2-CH_2-$, $-(CH_2)_n-C(O)-NH-CH_2-CH_2-$, $-(CH_2)_n-C(O)-S-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-O-C(O)-(CH_2)_n-$, $-CH_2-NH-C(O)-(CH_2)_n-$, $-CH_2-S-C(O)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-O-C(O)-CH_2-CH_2-$, $(CH_2)_n-NH-C(O)-CH_2-CH_2-$ або $(CH_2)_n-S-C(O)-CH_2-CH_2-$, де n означає ціле число від 1 до 7;

В являє собою O, S, S(O)(O) або NR^5 ; і

кожний з R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 і R^8 незалежно являє собою водень, алкіл, заміщений алкіл, арил, заміщений арил, арилалкіл, заміщений арилалкіл, циклоалкіл, заміщений циклоалкіл, циклогетероалкіл, заміщений циклогетероалкіл, гетероарил, заміщений гетероарил, гетероарилалкіл, заміщений гетероарилалкіл, ацилалкілоксикарбоніл, ацилоксіалкілоксикарбоніл, ацилалкілоксикарбоніламіно, ацилоксіалкілоксикарбоніламіно, алкокси, алкоксикарбоніл, алкоксикарбонілалкокси, алкоксикарбоніламіно, алкілсульфініл, алкілсульфоніл, алкілтіо, аміно, алкіламіно, арилалкіламіно, діалкіламіно, арилалкокси, арилалкоксикарбонілалкокси, арилалкоксикарбоніламіно, арилоксикарбоніл, арилоксикарбонілалкокси, арилоксикарбоніламіно, карбокси, карбамоїл, карбамат, карбонат, ціано, галоген, гетероарилалкілоксикарбоніл, гідрокси, фосфат, фосфонат, сульфат, сульфонат або сульфонамід, де R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 і R^8 і А можуть бути необов'язково заміщені ізотопами, які включають, але не обмежуються цим, 2H (дейтерій), 3H (третій), ^{13}C , ^{36}Cl , ^{18}F , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P і ^{35}S ;

або їх фармацевтично прийнятна сіль, рацемат або діастереомерна суміш.

У ще одному аспекті винаходу А являє собою $-(CH_2)_n-$.

У ще одному аспекті винаходу А являє собою $-O-(CH_2)_n-$, $-S-(CH_2)_n-$, $-CH_2-O-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-O-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-S-(CH_2)_n-$ або $-(CH_2)_n-S-CH_2-CH_2-$.

У ще одному аспекті винаходу А являє собою $-NH-C(O)-(CH_2)_n-$, $-CH_2-NH-C(O)-(CH_2)_n-$, $-CH_2-C(O)-NH-(CH_2)_n-$ або $-(CH_2)_n-C(O)-NH-CH_2-CH_2-$.

У ще одному аспекті винаходу В являє собою O.

У ще одному аспекті винаходу R^4 являє собою H.

У ще одному аспекті винаходу кожний з R^1 і R^2 незалежно являє собою H, галоген, галогеналкіл або алкокси.

Сполуки цього винаходу, описані в цьому документі, можуть мати одну або декілька з наступних характеристик або властивостей:

- Сполуки винаходу можуть мати афінність до D_2 рецепторів дофаміну;
- Сполуки винаходу можуть мати афінність до $5-HT_{1A}$ рецепторів серотоніну;
- Сполуки винаходу можуть мати афінність до $5-HT_{2A}$ рецепторів серотоніну;
- Первинний(і) метаболіт(и), незалежно від електрофізіологічних властивостей вихідних ліків, має(ють) незначну інгібіторну активність по відношенню до HERG (ген специфічних калієвих каналів серця людини) калієвого каналу при нормальній терапевтичній концентрації вихідних ліків в плазмі (наприклад, концентрація метаболіту повинна бути щонайменше в п'ять разів більша нормальної терапевтичної концентрації вихідної сполуки раніше, ніж буде спостерігатися активність по відношенню до HERG калієвого каналу);
- Сполуки винаходу, так само як метаболіти таких, не викликають або зменшують інцидентність метаболічної міжлікової взаємодії (DDI) при спільному введенні з іншими ліками;
- Сполуки винаходу, так само як метаболіти таких, не підвищують значно значення проби функції печінки (LFT) при введенні окремо;
- Оральна біодоступність сполуки узгоджується з оральним введенням з використанням стандартних фармакологічних оральних рецептур; незважаючи на це, сполуки і їх композиції також можуть бути введені з використанням якої-небудь системи доставки, з допомогою якої досягаються постійні і регульовані у часі рівні в крові.

У одному аспекті винахід забезпечує сполуки, які мають будь-які дві або більше з вищезгаданих характеристик або властивостей. У ще одному аспекті винахід пропонує сполуки, які мають щонайменше будь-які три або більше з вищезгаданих властивостей або характеристик. Переважно, сполуки винаходу мають всі сім характеристик або властивостей.

Додаткові модифікації сполук, розкритих в цьому документі, можуть без великих зусиль виконані фахівцем в даній галузі. Таким чином, аналоги і солі приведені як приклади сполук знаходяться в рамках об'єкта винаходу. Зі знанням сполук заявленого винаходу фахівці в даній галузі можуть використовувати відомі процедури для синтезу цих сполук з доступних субстратів. У значенні, що використовується в цій заявці, термін "аналоги" стосується сполук, які є практично такими ж як інша сполука, але які могли бути модифіковані, наприклад, додаванням додаткових бічних груп. Термін "аналоги" в значенні, що використовується в цій заявці, також може стосуватися сполук, які практично такі ж як інша сполука, але в яких є атомна або молекулярна заміна в певних місцях сполучення.

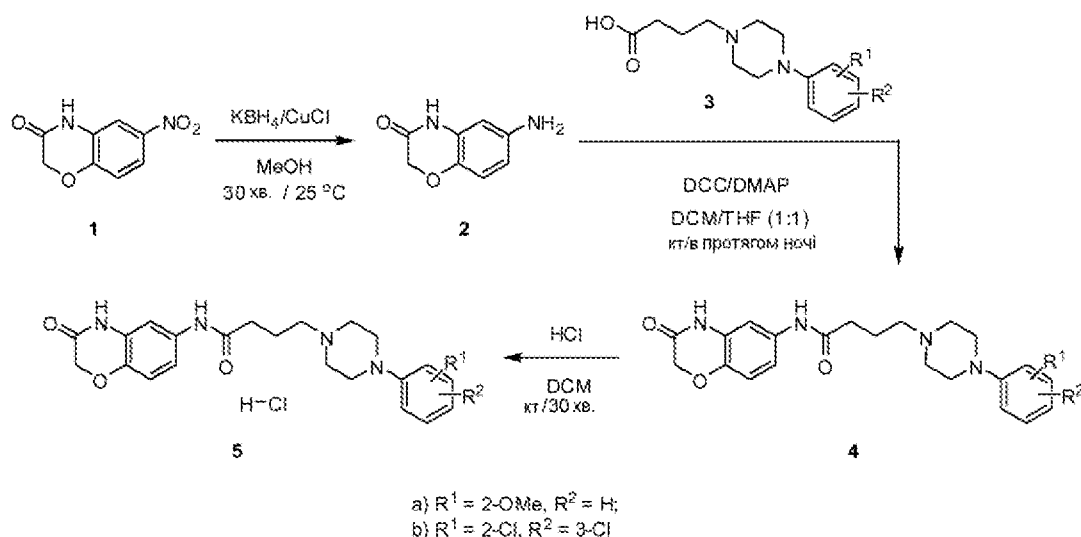
Об'єкт винаходу додатково стосується енантіометрично виділених сполук і композицій, які містять сполуки. Виділені енантіомерні форми сполук винаходу практично є вільними від іншої форми (тобто в енантіомерному надлишку). Іншими словами, сполуки "R"-форми практично вільні від "S"-форми сполук і знаходяться, таким чином, в енантіомерному надлишку над "S"-формами. І навпаки, сполуки "S"-форми є по суті вільними від "R"-форми сполук і знаходяться, таким чином, в енантіомерному надлишку над "R"-формами. У одному з варіантів здійснення винаходу, енантіомерний надлишок виділених енантіомерних сполук складає щонайменше близько 80%. Таким чином, наприклад, енантіомерний надлишок сполук складає щонайменше близько 90%, переважно щонайменше близько 95%, більш переважно щонайменше близько 97% або навіть більш переважно щонайменше 99% або більше 99%.

Синтез сполук винаходу

Сполуки винаходу можуть бути отримані синтетичними способами, проілюстрованими на схемах 1-2. У галузі синтезу похідних арилпіперазину описано декілька способів. Вихідні матеріали і структурні одиниці, прийнятні для отримання сполук винаходу і їх проміжних продуктів, комерційно доступні або можуть бути отримані добре відомими синтетичними способами (див., наприклад, Green et al., "Protective Groups in Organic Chemistry, " (Wiley, 4th ed., 2006); Harrison et al., "Compendium of Synthetic Organic Methods, " vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996); "Beilstein Handbook of Organic Chemistry, Frankfurt, Germany; Feiser et al., "Reagents for Organic Synthesis, " Volumes 1-45, Karger, 1991; March, Advanced Organic Chemistry, " Wiley Interscience, 4th ed., 1991; "Larock Comprehensive Organic Transformations, " Wiley-VCH Publishers, 2nd ed., 1999; Paquette, "Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, " John Wiley and Sons, 1st ed., 1995). Інші способи синтезу похідних арилпіперазину, описані в цьому документі, також описані в даній галузі або будуть очевидні фахівцям в даній галузі, враховуючи вищепредставлені посилання, і можуть бути використані для синтезу сполук винаходу. Відповідно до цього, способи, представлені в схемах цього документа, є в більшій мірі ілюстративними, ніж вичерпними.

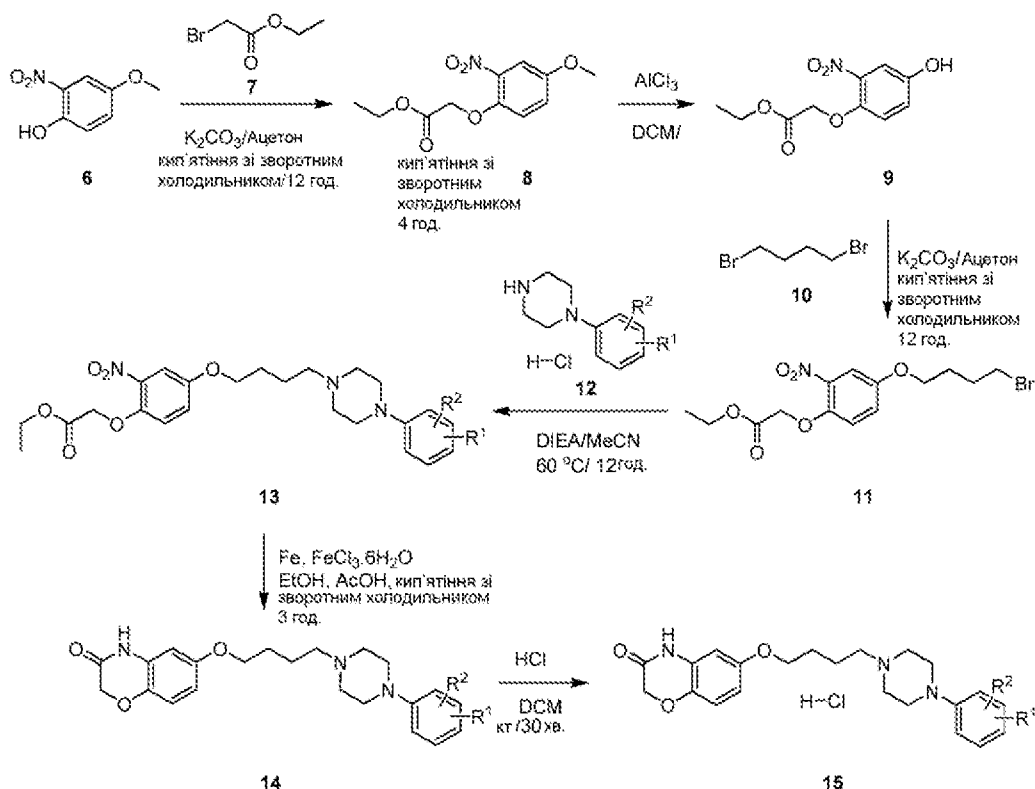
У одному з способів похідні арилпіперазину формули (1) були отримані як описано на схемі 1. Вихідна структурна одиниця 6-нітробензоксазінон 1 був придбаний з комерційного джерела Sigma-Aldrich. Сполука 1 також може бути синтезована добре відомим в літературі способом. Відновлення нітрогрупи сполуки 1 з використанням відновника, подібного до боргїдриду калію (KBH_4), в присутності слабкої кислоти Льюїса хлориду міді (I) (CuCl) в протонному розчиннику, такому як метанол, дає в результаті 6-амінобензоксазінон 2. Цільовий бензоксазінон 4 отримували взаємодією аміну 2 з відповідною карбоною кислотою 3 при стандартних умовах взаємодії з використанням дициклогексилкарбодііміду (DCC) як агента реакції сполучення в присутності слабкої основи 4-(N, N-диметиламіно)піридин (DMAP) в полярному апротонному розчиннику. Карбонову кислоту 3 отримували алкілюванням відповідного арилпіперазину відповідним ефіром бромкарбонової кислоти з подальшим омиленням. Похідне бензоксазінону 4 перетворювали в хлористоводневу сіль 5 обробкою хлористим воднем при стандартних умовах. Бензоксазінони 4 також можуть бути перетворені в іншу форму фармацевтично прийнятної солі, таку як солі метансульфонової кислоти і солі нижчих аліфатичних карбонових кислот з, використанням широко відомих в даній галузі способів.

Схема 1



У іншому способі похідні арилпіперазину формули (1) отримували як описано на схемі 2. Вихідну структурну одиницю 4-метокси-2-нітрофенол 6 придбавали з комерційного джерела Sigma-Aldrich. Нітрофенол 6 алкілували етилбромацетатом 7 нагріванням в ацетоні в присутності слабкої основи карбонату калію (K_2CO_3) для отримання ефіру 8. Ефір 8 обробляли хлоридом алюмінію (AlCl_3) в безводному дихлорметані при температурі кипіння із зворотним холодильником для отримання відповідного похідного нітрофенолу 9. Сполуку 11 отримували алкілюванням нітрофенолу 9 1,4-дібромбутаном 10 при тих же умовах реакції, що описані для отримання сполуки 8 (схема 2). Реакція сполуки 11 з арилпіперазином 12 в присутності N, N-діізопропілетиламіну (DIEA) в ацетонітрилі при приблизно 60-70°C протягом від 8 до 16 год. привела в результаті до сполуки 13. Сполука 13 при піддаванні відновних умов з використанням хлориду заліза (III) в присутності металевого заліза в суміші розчинників етанолу і оцтової кислоти при температурі кипіння із зворотним холодильником забезпечила відповідний бензоксазінон 14, який перетворювали в сіль гідрохлориду 15 обробкою хлористим воднем при стандартних умовах. Інші стандартні умови відновлення нітрогрупи, подібні до гідрування в присутності каталізатора паладію на активованому вугіллі (Pd/C), також дають в результаті циклізований продукт 14. Бензоксазінони 14 також можуть бути перетворені в іншу форму фармацевтично прийнятної солі, таку як солі метансульфонової кислоти і солі нижчих аліфатичних карбонових кислот, з використанням широко відомі в даній галузі способів.

Схема 2



Терапевтичні застосування сполук структурної формули (1)

Даний винахід стосується синтезу, композицій і способів застосування основаних на арилпиперазині сполук, які підходять для лікування шизофренії і споріднених психотичних розладів, таких як гострий маніакальний розлад, біполярний розлад, аутичний розлад і депресія. Даний винахід забезпечує способи синтезу таких заснованих на арилпиперазині антипсихотичних агентів. Даний винахід також забезпечує способи застосування основаних на арилпиперазині антипсихотичних агентів і композицій, основаних на арилпиперазині антипсихотичних агентів, для лікування шизофренії і споріднених психотичних розладів, таких як гострий маніакальний розлад, біполярний розлад, аутистичний розлад і депресія.

Відповідно до винаходу, сполука і/або композиція, що містить сполуку структурної формули (1), вводиться пацієнту, переважно людині, яка страждає на шизофренію. Додатково, в певних варіантах здійснення сполуки і/або композиції винаходу вводяться пацієнту, переважно людині, як лікування або профілактичної міри проти гострого маніакального розладу, біполярного розладу, аутичного розладу і депресії.

Таким чином, фахівець в даній галузі може легко оцінювати і використовувати сполуки і/або композиції, що містять сполуку(и) структурної формули (1), для лікування медичних показань, для яких розроблений антипсихотичний засіб.

Терапевтичне/профілактичне введення

Сполуки і/або композиції, які містять сполуку(и) структурної формули (1), можуть бути успішно використані як лікарські препарати для людини. Як попередньо детально описано вище, сполуки і композиції, що містять сполуку(и) структурної формули (1), підходять для лікування шизофренії і споріднених психотичних розладів, таких як гострий маніакальний розлад, біполярний розлад, аутичний розлад і депресія.

При використанні для лікування або запобігання вищенаведеним захворюванням або розладам сполука і/або композиції винаходу можуть бути введені або застосовуватися окремо, в поєднанні з іншими агентами. Сполуки і/або композиції винаходу також можуть бути введені або застосовані окремо, в поєднанні з іншими фармацевтично активними агентами, включаючи інші сполуки і/або композиції винаходу.

Даний винахід забезпечує способи лікування і профілактики введенням пацієнту терапевтично ефективної кількості композиції і/або сполуки винаходу. Пацієнт може бути твариною, більш переважно ссавцем, і найбільш переважно людиною.

Сполуки і/або композиції даного винаходу, які містять одну або декілька сполук і/або композицій винаходу, переважно вводяться орально. Сполуки і/або композиції винаходу також можуть бути введені будь-яким іншим відповідним шляхом, наприклад, вливанням або ін'єкцією ударної дози речовини, всмоктуванням через епітеліальні або шкірно-слизові вистильні клітини (наприклад, слизова оболонка порожнини рота, ректальна і слизова оболонка кишки і т. д.).

Введення може бути систематичним або разовим. Відомі різні системи доставки (наприклад, інкапсулювання в ліпосоми, мікрочастинки, мікрокапсули, капсули і т. д.), які можуть бути використані для введення сполуки і/або композицій винаходу. Способи введення включають, але не обмежуються цим, внутрішньошкірний, внутрішньом'язовий, внутрішньочеревний, внутрішньовенний, внутрішньоносовий, епідуральний, оральний, під'язичний, інтраназальний, внутрішньоцеребральний, інтравагінальний, трансдермальний, ректальний, інгаляцією або місцево, особливо у вуха, ніс, очі або шкіру.

У особливо переважних варіантах здійснення сполуки і/або композиції винаходу можуть бути доставлені за допомогою системи з уповільненим вивільненням, переважно оральної системи з уповільненим вивільненням. У одному з варіантів здійснення може бути використаний насос (див., Langer, вище; Sefton, 1987, CRC Crit. Ref Biomed. Eng. 14:201; Saudek et al., 1989, N. Engl. J. Med. 321:574).

У іншому варіанті здійснення можуть бути використані полімерні матеріали (див. "Medical Applications of Controlled Release," Langer and Wise (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger and Peppas, 1983, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol Chem. 23:61; див. також Levy et al., 1985, Science 228:190; During et al., 1989, Ann. Neurol. 25:351; Howard et al., 1989, J. Neurosurg. 71:105). У переважному варіанті здійснення для оральної доставки з уповільненим вивільненням використані полімерні матеріали. Переважні полімери включають натрій карбоксиметилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу і гідроксіетилцелюлозу (найбільш переважно, гідроксипропілметилцелюлозу). У даній галузі були описані інші переважні ефіри целюлози (Bamba et al., Int. J. Pharm., 1979, 2, 307).

У іншому варіанті здійснення для орального введення з уповільненим вивільненням можуть бути використані покриті кишковорозчинної оболонкою препарати. Переважні покривні матеріали включають полімери із залежною від pH розчинністю (тобто вивільнення, що контролюється pH), полімери з низькою або залежною від pH швидкістю набухання, розрідження або ерозій (тобто вивільнення, регульоване у часі), полімери, які розкладаються ферментами (тобто регульоване ферментом вивільнення) і полімери, які формують стійкі шари, які руйнуються підвищенням тиску (тобто регульоване тиском вивільнення).

У ще одному варіанті здійснення для орального введення з уповільненим вивільненням використані осмотичні системи доставки (Verma et al., Drug Dev. Ind. Pharm., 2000, 26:695-708). В переважному варіанті здійснення як засоби доставки для уповільненого орального вивільнення використані осмотичні системи доставки OROS® (див., наприклад, Theeuwes et al., U.S. Pat. No. 3,845,770; and Theeuwes et al., U.S. Pat. No. 3,916,899).

У ще одному варіанті здійснення регульована система вивільнення може бути розташована поблизу мішені сполук і/або композиції винаходу, таким чином, для неї потрібна тільки частина загальної дози (див., наприклад Goodson, "in Medical Applications of Controlled Release," вище, vol. 2, pp. 115-138 (1984)). Можуть також бути використані інші регулюючі вивільнення системи, що обговорюються в Langer, 1990, Science 249:1527-1533.

Сполуки і/або композиції, що містять сполуку(и) структурної формули (1) винаходу, можуть бути розщеплені хімічно і/або ферментативно. Один або декілька ферментів, присутніх в шлунку, кишкової порожнині, кишкової тканині, крові, печінці, мозку або якій-небудь іншій відповідній тканині ссавців, можуть ферментативно розщеплювати сполуки і/або композиції винаходу.

Композиції винаходу

У одному аспекті винаходу запропоновані фармацевтичні композиції, що містять сполуки даного винаходу.

Композиції даного винаходу містять терапевтично ефективну кількість однієї або декількох сполук винаходу, переважно в очищеній формі, разом з прийнятною кількістю фармацевтично прийнятною основи, в такому вигляді для забезпечення форми для коректного введення пацієнту. При введенні пацієнту сполуки винаходу і фармацевтично прийнятні основи переважно стерильні. Вода являє собою переважну основу при введенні сполуки винаходу внутрішньовенно. Сольові розчини і водні розчини декстрази і гліцерину також можуть бути використані як рідкі основи, особливо для ін'єктованих розчинів. Прийнятні фармацевтичні основи також включають ексципієнти, такі як крохмаль, глюкоза, лактоза, сахароза, желатин, солод, рис, борошно, крейда, силікагель, стеарат натрію, гліцерин моностеарат, тальк, хлорид натрію, сухе знежирене молоко, гліцерин, пропіл, гліколь, воду, етанол і тому подібне, агенти даного винаходу або підтримуючі pH агенти. Крім того, можуть бути використані допоміжні, стабілізуючі, згущувальні, зволожувальні і забарвлюючі агенти.

Фармацевтичні композиції, що містять сполуку винаходу, можуть бути отримані за допомогою традиційних способів перемішування, розчинення, гранулювання, розтирання в порошок з виготовленням драже і емульгування, інкапсулювання, уловлювання або процесу ліофілізації. Фармацевтичні композиції можуть бути сформульовані в загальноприйнятному порядку з використанням одного або декількох фізіологічно прийнятних носіїв, розріджувачів, ексципієнтів

або допоміжних речовин, які полегшують переробку сполук винаходу в препарати, які можуть бути використані фармацевтично. Відповідне формулювання залежить від вибраного шляху введення.

Композиції даного винаходу можуть приймати форму розчинів, суспензій, емульсій, таблеток, пілюль, гранул, капсул, що містять рідини капсул, порошків, рецептур з уповільненим вивільненням, супозиторіїв, емульсій, аерозолів, спреїв, суспензій або яку-небудь іншу форму, прийнятну для використання. У одному з варіантів здійснення фармацевтично прийнятною основою є капсула (див. наприклад, Grosswald et al., U.S. Pat. No. 5,698,155). Інші приклади прийнятних фармацевтичних основ були описані в даній галузі (див. Remington's Pharmaceutical Sciences, Philadelphia College of Pharmacy and Science, 17th Edition, 1985). Переважні композиції винаходу сформульовані для оральної доставки, особливо для орального введення з уповільненим вивільненням.

Композиції для оральної доставки можливо, наприклад, в формі таблеток, ледяників, водних або масляних суспензій, гранул, порошків, емульсій, капсул, сиропів або міцних настоїв. Введені оральні композиції можуть містити один або декілька додаткових агентів, наприклад, підсолоджувачі, такі як фруктоза, аспартам або сахарин; ароматизуючі агенти, такі як м'ята перцева, вінтергрінове масло, або агенти, які додають вишневого кольору, і консервуючі агенти для забезпечення фармацевтично сприятливого препарату. Більше того, у випадках форми таблеток або пілюль композиції можуть бути покриті для затримки руйнування і всмоктування в шлунково-кишковому тракті, тим самим забезпечуючи стабільний протягом більш тривалого періоду часу вплив. Для орального введення сполуки винаходу також підходять вибірково проникні мембрани, які оточують осмотично активну витісняючу сполуку. У цих останніх засобах доставки рідина з оточуючої капсулу середовища поглинається витісняючою сполукою, яка розбухає для витіснення агента або композиції агентів через отвір. Ці засоби доставки можуть фактично забезпечувати профіль доставки нульового порядку на протигагу профілю доставки негайного вивільнення рецептур, що має пік. Також може бути використаний час затримки матеріалу, такого як гліцерин моностеарат або гліцерин стеарат. Оральні композиції можуть включати стандартні основи, такі як маніт, лактоза, крохмаль, стеарат магнію, натрій сахарин, целюлоза, карбонат магнію, і т. д. Такі основи переважно мають фармацевтичну категорію.

Для оральних рідких препаратів, таких як, наприклад, суспензії, еліксири і розчини, прийнятні носії, ексципієнти або розчинники включають воду, сольові розчини, алкіленгліколі (наприклад, пропіленгліколь), поліалкіленгліколі (наприклад, поліетиленгліколі) масла, спирти, слабо кислотні буфери з рН між рН 4 і рН 6 (наприклад, ацетат, цитрат, аскорбат в концентрації між від близько 1 мМ до близько 50 мМ) і т. д. Додатково можуть бути додані ароматизуючі агенти, консервуючі агенти, забарвлюючі агенти, солі жовчних кислот, ацилкамітини і тому подібне.

Також можуть бути розглянуті композиції для введення через інші шляхи. Для букального введення композиції можуть приймати форму таблеток, таблеток для розсмоктування, і т. д., сформульованих загальноприйнятим способом. Рідкі рецептури ліків, придатні для використання з розпилювачами і краплинно-рідинними пристроями і аерозольними пристроями EHD, будуть, як правило, включати сполуки винаходу з фармацевтично прийнятною основою. Переважно, фармацевтично прийнятна основа являє собою рідину, таку як спирт, вода, поліетиленгліколь або перфторвуглець. Необов'язково інша речовина може бути додана для аерозольних властивостей розчину або суспензії сполук винаходу. Переважно, ця речовина є рідиною, такою як спирт, гліколь, полігліколь або жирна кислота. Фахівцям в даній галузі відомі інші способи рецептури рідких розчинів ліків або суспензій, придатних для використання в аерозольних пристроях (див., наприклад, Biesalski, U.S. Pat. No. 5,112,598; Biesalski, U.S. Pat. No. 5,556,611). Сполука винаходу також може бути сформульована в ректальні або вагінальні композиції, такі як супозиторії або утримуючі клізми, наприклад, що містять загальноприйняті супозиторні основи, такі як какао масло або інші гліцериди. Крім того, для рецептур, описаних раніше, сполука винаходу також може бути сформульована як препарати пролонгованої дії. Такі довго діючі рецептури можуть бути введені щепленням (наприклад, підшкірно або внутрішньом'язово) або внутрішньом'язовою ін'єкцією. Таким чином, наприклад, сполука винаходу може бути складена в рецептуру з прийнятними полімерними, або гідрофобними речовинами (наприклад, у вигляді емульсії в прийнятному маслі), або іонообмінними смолами, або як помірно розчинне похідне, наприклад, як помірно розчинна сіль.

Коли сполука винаходу кислотна, вона може бути включена в склад якої-небудь з вищеописаних рецептур у вигляді вільної кислоти, фармацевтично прийнятної солі, сольовату або гідрату. Фармацевтично прийнятні солі практично зберігають активність вільної кислоти, можуть бути отримані реакцією з основами і виявляють велику розчинність у водних і інших протонних розчинниках, ніж відповідна вільна кислотна форма.

Способи застосування і дози

Сполуки винаходу або їх композиції звичайно будуть використовуватися в кількості, ефективній для досягнення призначеної мети. Для застосування при лікуванні шизофренії і споріднених психотичних розладів, таких як гострий маніакальний розлад, біполярний розлад, аутичний розлад

і депресія. Сполуки формули (1) і композиції, що містять сполуки формули (1), вводяться або застосовуються в терапевтично ефективній кількості.

Кількість сполуки винаходу, яка буде ефективна при лікуванні певного розладу або стану, розкритого в цьому документі, буде залежати від природи розладу або стану і може бути визначена стандартними клінічними технологіями, відомими в даній галузі, як раніше описано. Крім того, можуть бути додатково використані *in vitro* або *in vivo* аналізи для сприяння встановленню оптимального діапазону доз. Введена кількість сполуки винаходу буде, природно, залежати, нарівні з іншими чинниками, від суб'єкта, який піддається лікуванню і ваги суб'єкта, тяжкості захворювання, способу введення і оцінки лікуючого лікаря. Наприклад, дозування може бути доставлене в фармацевтичній композиції однократним введенням, багаторазовими застосуваннями або контрольованим вивільненням. У переважному варіанті здійснення сполуки винаходу доставляються оральним введенням з уповільненим вивільненням. Переважно, в цьому варіанті здійснення сполуки винаходу вводяться два рази на день, і більш переважно, один раз на день. Введення доз може бути періодично повторюване, може бути забезпечене окремо або в поєднанні з іншими ліками і може продовжуватися стільки, скільки потрібно для ефективного лікування хворобливого стану або розладу.

Сполуки і/або композиції, що містять сполуку(и) структурної формули (1), для фармакологічного лікування шизофренії і споріднених психотичних розладів, таких як гострий маніакальний розлад, біполярний розлад, аутистичний розлад і депресія, можуть бути введені в межах від 0,1 мг до 500 мг, переважно від 1 мг до 100 мг на день, в одній або декількох дозах і більш переважно 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 35 мг або 50 мг на день і найбільш переважно 10 мг.

Сполуки винаходу переважно піддаються аналізу *in vitro* і *in vivo* на необхідну терапевтичну або профілактичну активність, перед використанням по відношенню до людей. Також можуть бути продемонстровані ефективність і безпека сполук винаходу з використанням тваринних моделей.

Переважно, терапевтично ефективна доза сполуки винаходу, описаної в цьому документі, буде забезпечувати терапевтичну користь, не приводячи до значної токсичності. Токсичність сполук винаходу може бути визначена з використанням стандартних фармацевтичних процедур і може бути легко встановлена фахівцем в даній галузі. Співвідношення між дозами токсичного і терапевтичного ефекту є терапевтичним індексом. Сполука винаходу буде переважно виявляти особливо високі терапевтичні індекси для лікування захворювання і розладів. Дозування сполуки винаходу, описаного в цьому документі, буде переважно в межах циркулюючих концентрацій, які включають ефективну дозу з незначною токсичністю або без токсичності.

У одному аспекті винаходу описані способи лікування одного з психотичних розладів, шизофренія, гострого маніакального розладу, біполярного розладу, аутичного розладу або депресії, що включають введення потребуючому цього пацієнту сполук даного винаходу.

У ще одному аспекті винаходу цим способом лікується шизофренія.

У ще одному аспекті винаходу цим способом лікується біполярний розлад.

У одному аспекті винаходу сполуку даного винаходу застосовують для лікування психотичних розладів, шизофренії, гострого маніакального розладу, біполярного розладу, аутичного розладу або депресії.

У ще одному аспекті винаходу застосування включає лікування шизофренії.

У ще одному аспекті винаходу застосування включає лікування біполярного розладу.

У одному аспекті винаходу сполуку даного винаходу застосовуються у виготовленні лікарських засобів для застосування в лікуванні психотичних розладів, шизофренії, гострого маніакального розладу, біполярного розладу, аутичного розладу або депресії, якими лікують психотичні розлади, шизофренію, гострий маніакальний розлад, біполярний розлад, аутичний розлад або депресію.

У ще одному аспекті винаходу - застосування для лікування шизофренії.

У ще одному аспекті винаходу - застосування для лікування біполярного розладу.

Комбіноване лікування

У певних варіантах здійснення даного винаходу сполуки винаходу можуть бути застосовані в комбінації з лікуванням з щонайменше одним іншим терапевтичним засобом. Сполуки винаходу і терапевтичний засіб можуть діяти адитивно або, більш переважно, синергетично. У переважному варіанті здійснення композиція, що містить сполуку винаходу, вводиться одночасно з введенням іншого терапевтичного засобу, який може бути частиною тієї ж композиції. У іншому варіанті здійснення композиція, яка містить сполуку винаходу, вводиться перед або після введення іншого терапевтичного засобу.

Приклади

Винахід додатково визначається наступними прикладами, які докладно описують одержання сполук і композицій винаходу й аналізи для застосування сполук і композицій винаходу. Фахівцю в даній галузі повинно бути очевидним, що на практиці можуть бути застосовані багато модифікацій, разом з матеріалами і способами, без виходу за рамки винаходу.

У прикладах нижче, наступні скорочення мають наступні значення. Якщо скорочення не визначене, то воно має загальноприйняте значення.

Атм = Атмосфера

CDI = 1,1'-Карбонілдіімідазол

DCM = дихлорметан

DMAP = 4-N,N-диметиламінопіридин

DMF = N,N-диметилформамід

г = грам

год = години

л = літр

PX/MC = рідинна хроматографія/мас-спектроскопія

М = моль

мл = мілілітр

ммоль = мілімоль

нм = наномоль

мкм = мікромоль

MTBE = метил трет-бутиловий ефір

кт = кімнатна температура

TEA = триетиламін

THF = тетрагідрофуран

TFA = трифтороцтова кислота

Приклад 1

6-Аміно-2-Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-он (2) (схема 1). До суспензії 6-нітро-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-ону 1 (0,5 г, 0,0026 моль) і CuCl (0,77 г, 0,0078 моль) у безводному метанолі (25 мл), що перемішується при 25°C, додавали боргідрид калію (0,98 г, 0,018 моль) частинами (екзотермічно з виділенням водню). Реакційну суміш перемішували при 25°C протягом 30 хв. Чорний осад, що утворився, відфільтровували і промивали метанолом. Об'єднані фільтрат і промивання піддавали випарюванню з одержанням 6-аміно-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону, який очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з використанням етилацетату. Тверда речовина коричневого кольору (0,29 г, 67%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4,34 (с, 2H); 4,81 (с, 2H); 6,09 (дд, J=2,8, 8,4 Гц, 1H); 6,14 (д, J=2,8 Гц, 1H); 6,59 (д, J=8,4 Гц, 1H); 10,44 (с, 1H).

Приклад 2

4-(4-(2-Метоксифеніл)піперазин-1-іл)-N-(3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-6-іл)бутанамід (4a) (схема 1). Суміш 6-аміно-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-ону 2 (0,08 г, 0,0005 моль), 4-(4-(заміщений-феніл)піперазин-1-іл)бутанової кислоти 3a (0,0005 моль), дициклогексилкарбодііміду (0,1 г, 0,0005 моль), 4-(диметиламіно)піридину (0,006 г, 0,00005 моль) у 10 мл дихлорметану перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. За ходом реакції спостерігали за допомогою тонкошарової хроматографії (ТШХ). Реакційну суміш охолоджували; відфільтровували для видалення сечовини, яка осіла, промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, сушили над сульфатом натрію і випарювали при зниженому тиску для одержання 4-(4-(заміщений-феніл)піперазин-1-іл)-N-(3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-6-іл)бутанаміду 4a, який очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з використанням 0-10% градієнта етилацетату і метанолу. Чистий продукт 4a дав відповідний вимогам ¹H ЯМР і/або мас-спектральні дані. Тверда речовина білого кольору (0,06 г, 29%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,94-2,00 (м, 2H); 2,53-2,59 (м, 4H); 2,70 (ушир. с, 4H); 3,14 (ушир. с, 4H); 3,87 (с, 3H); 4,55 (с, 2H); 6,63 (дд, J=2,4, 8,8 Гц, 1H); 6,84-6,88 (м, 2H); 6,93-6,95 (м, 2H); 6,99-7,04 (м, 1H); 7,82 (д, J=2,4 Гц, 1H); 9,04 (ушир.с, 1H); 9,12 (ушир. с, 1H). МС (ESI): m/z=425,2 (M+H⁺).

Приклад 3

4-(4-(2,3-Дихлорфеніл)піперазин-1-іл)-N-(3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-6-іл)бутанамід (4b) (схема 1). Сполуку 4b синтезували з використанням протоколу, описаного для синтезу сполуки 4a у прикладі 2 (схема 1). Тверда речовина білого кольору (0,08 г, 34%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,93-2,00 (м, 2H); 2,50-2,57 (м, 4H); 2,68 (ушир. с, 4H); 3,09 (ушир. с, 4H); 4,50 (с, 2H); 6,63 (дд, J=2,4, 8,8 Гц, 1H); 6,88 (д, J=8,8 Гц, 1H); 6,99-6,92 (м, 1H); 7,13-7,20 (м, 2H); 7,71-7,72 (м, 1H); 8,46 (ушир. с, 1H); 8,58 (ушир.с, 1H). МС (ESI): m/z=463,2 (M⁺).

Приклад 4

Гідрохлорид 4-(4-(2-метоксифеніл)піперазин-1-іл)-N-(3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-6-іл)бутанаміду (5a) (схема 1). До розчину 4-(4-(заміщений-феніл)піперазин-1-іл)-N-(3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-6-іл)бутанаміду 4a у 5 мл дихлорметану додавали 2 мл розчину 2М HCl у діетиловому ефірі, і потім цей розчин випарювали при 25°C для одержання гідрохлориду 4-(4-(заміщений-феніл)піперазин-1-іл)-N-(3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-6-іл)бутанаміду 5a. Чисті продукти 5a дали відповідні вимогам ¹H ЯМР і/або мас-спектральні дані. Тверда речовина білого кольору (60 мг). МС (ESI): m/z=425,2 (M-HCl).

Приклад 5

Гідрохлорид 4-(4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл)-N-(3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-іл)бутанаміду (5b) (схема 1). Сполуку 5b синтезували з використанням протоколу, описаного для синтезу сполуки 5a у прикладі 4 (схема 1). Тверда речовина білого кольору (40 мг). МС (ESI): $m/z=463,2$ (M-HCl).

Приклад 6

Етил 2-(4-метокси-2-нітрофенокси)ацетат (8) (схема 2). Суміш 4-метокси-2-нітрофенолу 6 (1,69 г, 0,01 моль), карбонату калію (2,76 г, 0,02 моль) і етилбромацетату 7 (1,1 мл, 0,01 моль) у 20 мл безводного ацетону нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі (12 год.). За ходом реакції спостерігали за допомогою тонкошарової хроматографії. Реакційну суміш піддавали випарюванню, залишок промивали водою і суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і піддавали випарюванню для одержання етил 2-(4-метокси-2-нітрофенокси)ацетату 8, який очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з використанням 0-50% градієнта гексану і етилацетату. Тверда речовина жовтого кольору (2,18 г, 85%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1,28 (т, J=7,2 Гц, 3H); 3,82 (с, 3H); 4,25 (кв, J=7,2 Гц, 2H); 4,70 (с, 2H); 7,01 (д, J=9,2 Гц, 1H); 7,08 (дд, J=3,2, 9,2 Гц, 1H); 7,40 (д, J=2,8 Гц, 1H).

Приклад 7

Етил 2-(4-гідрокси-2-нітрофенокси)ацетат (9) (схема 2). До розчину етил 2-(4-метокси-2-нітрофенокси)ацетату 8 (1,0 г, 0,004 моль) у 10 мл дихлорметану, охолоджене у ванні з льодом, частинами додавали хлорид алюмінію (1,6 г, 0,0133 моль). Отриману в результаті суміш поступово нагрівали до кімнатної температури і після цього нагрівали зі зворотним холодильником протягом 4 год. За ходом реакції спостерігали за допомогою тонкошарової хроматографії (ТШХ). Реакційну суміш промивали насиченим розчином бікарбонату натрію і сушили над сульфатом натрію для одержання етил 2-(4-гідрокси-2-нітрофенокси)ацетату 9, який очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з використанням градієнта гексану і етилацетату. Тверда речовина білого кольору (0,28 г, 37%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1,26 (т, J=6,8 Гц, 3H); 4,27 (кв, J=6,8 Гц, 2H); 4,71 (с, 2H); 6,32 (с, 1H); 6,90 (д, J=8,8 Гц, 1H); 6,99 (дд, J=3,2 Гц, 8,8 Гц, 1H); 7,30 (д, J=2,8 Гц, 1H).

Приклад 8

Етил 2-(4-(4-бромбутокси)-2-нітрофенокси)ацетат (11) (схема 2). До розчину етил 2-(4-гідрокси-2-нітрофенокси)ацетату 9 (0,17 г, 0,0007 моль) у 10 мл ацетону додавали карбонат калію (0,39 г, 0,0028 моль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. Після цього додавали 1,4-дибромбутан 10 (0,33 мл, 0,0028 моль). Отриману в результаті суміш піддавали нагріванню зі зворотним холодильником протягом 12 год. За ходом реакції спостерігали за допомогою тонкошарової хроматографії (ТШХ). Ацетон випарювали і залишок промивали водою, екстрагували етилацетатом і сушили над сульфатом натрію для одержання етил 2-(4-(4-бромбутокси)-2-нітрофенокси)ацетату 11, який очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з використанням 0-20% градієнта гексану і етилацетату. Жовта олія (0,52 г, 92%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1,26 (т, J=6,8 Гц, 3H); 1,91-1,98 (м, 2H); 2,02-2,09 (м, 2H); 3,48 (т, J=6,8 Гц, 2H); 3,99 (т, J=6,0 Гц, 2H); 4,26 (кв, J=6,8 Гц, 2H); 4,70 (с, 2H); 6,99-7,02 (м, 2H); 7,38 (д, J=3,2 Гц, 1H).

Приклад 9

Етил 2-(4-(4-(4-(2-метоксифеніл)піперазин-1-іл)бутокси)-2-нітрофенокси)ацетат 13a (схема 2). Суміш етил 2-(4-(4-бромбутокси)-2-нітрофенокси)ацетату 11 (0,0007 моль), гідрохлориду 1-(2-заміщений-феніл)піперазину 12 (0,16 г, 0,0007 моль), N,N-діізопропілетиламіну (0,36 мл, 0,0021 моль) у 10 мл ацетонітрилу піддавали нагріванню при 60°C протягом 12 год. За ходом реакції спостерігали за допомогою тонкошарової хроматографії (ТШХ). Реакційну суміш піддавали випарюванню для видалення летких компонентів і залишок промивали водою, екстрагували етилацетатом, органічні екстракти промивали розчином бікарбонату натрію і сушили над сульфатом натрію для одержання етил 2-(4-(4-(4-(заміщений-феніл)піперазин-1-іл)бутокси)-2-нітрофенокси)ацетату 13a, який очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з використанням градієнта гексану і етилацетату. Чистий продукт 13a дав відповідні вимогам ^1H ЯМР і/або мас-спектральні дані. Безбарвна олія (0,3 г, 88%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1,26 (т, J=6,8 Гц, 3H); 1,70-1,72 (м, 2H); 1,82-1,85 (м, 2H); 2,47 (т, J=6,4 Гц, 2H); 2,67 (ушир. с, 4H); 3,10 (ушир. с, 4H); 3,86 (с, 3H); 3,98 (т, J=6,4 Гц, 2H); 4,24 (кв, J=6,8 Гц, 2H); 4,70 (с, 2H); 6,84-6,96-7,08 (м, 6H); 7,38 (д, J=2,8 Гц, 1H).

Приклад 10

Етил 2-(4-(4-(4-(2,3-дихлорфеніл)піперазин-1-іл)бутокси)-2-нітрофенокси)ацетат 13b (схема 2). Сполуку 13b одержували з використанням протоколу, описаного для синтезу сполуки 13a, як описано в прикладі 9 (схема 2). Жовта олія (0,3 г, 81%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1,26 (т, J=6,8 Гц, 3H); 1,70-1,73 (м, 2H); 1,80-1,85 (м, 2H); 2,48 (т, J=6,4 Гц, 2H); 2,65 (ушир. с, 4H); 3,07 (ушир. с,

4H); 3,99 (т, J=6,4 Гц, 2H); 4,26 (кв, J=6,8 Гц, 2H); 4,70 (с, 2H); 6,94-7,08 (м, 3H); 7,13-7,16 (м, 2H); 7,39 (д, J=3,2 Гц, 1H).

Приклад 11

6-(4-(4-(2-Метоксифеніл)піперазин-1-іл)бутоксид)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он (14a) (схема 2). Етил 2-(4-(4-(4-(заміщений-феніл)піперазин-1-іл)бутоксид)-2-нітрофенокси)ацетат 13a (0,1 г, 0,0002 моль) розчиняли в суміші 10 мл етанолу і 1,2 мл оцтової кислоти в 100-мл колбі, оснащений ефективним конденсатором, і перемішували суміш приводили в стан слабкої рециркуляції. Додавали залізний пил (0,084 г, 0,0015 моль), і потім негайно гексагідрат хлориду заліза(III) (0,01 г, 0,000034 моль). Суміш додатково нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3 год., і після цього охолоджували й відфільтровували з використанням лійки Бюхнера, промивали етанолом. Об'єднаний фільтрат і змиви піддавали випарюванню. До залишку додавали етилацетат і воду, і водний шар два рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили і концентрували для одержання 6-(4-(4-(заміщений-феніл)піперазин-1-іл)бутоксид)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-ону 14a, який очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з використанням градієнта гексану і етилацетату. Чистий продукт 14a дав відповідний вимогам ¹H ЯМР і/або мас-спектральні дані. Безбарвна олія (0,08 г, 97%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,70 (ушир. с, 2H); 1,78 (ушир. с, 2H); 2,47 (ушир. с, 2H); 2,67 (ушир. с, 4H); 3,10 (ушир. с, 4H); 3,86 (с, 3H); 3,91 (ушир. с, 2H); 4,55 (с, 2H); 6,38 (ушир. с, 1H); 6,48-6,50 (м, 1H); 6,85-6,99 (м, 5H); 9,12 (ушир. с, 1H). МС (ESI): m/z=412,3 (M⁺+H).

Приклад 12

6-(4-(4-(2,3-Дихлорфеніл)піперазин-1-іл)бутоксид)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-он (14b) (схема 2). Сполуку 14b готували з використанням протоколу, описаного для синтезу сполуки 14a, як описано в прикладі 11 (схема 2). Безбарвна олія (0,1 г, 42%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 1,79 (ушир. с, 4H); 2,74 (ушир. с, 2H); 2,96 (ушир. с, 4H); 3,17 (ушир. с, 4H); 3,91 (с, 2H); 4,05 (с, 2H); 6,44 (с, 1H); 6,48 (дд, J=2,4 Гц; 8,8 Гц, 1H); 6,85 (д, J=8,8 Гц, 1H); 6,96 (дд, J=2,0 Гц; 7,2 Гц, 1H); 7,12-7,19 (м, 2H); 9,49 (с, 1H); 9,87 (ушир. с, 1H). МС (ESI): m/z=450,2 (M⁺).

Приклад 13

Гідрохлорид 6-(4-(4-(2-метоксифеніл)піперазин-1-іл)бутоксид)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-ону (15a) (схема 2). До розчину 6-(4-(4-(заміщений-феніл)піперазин-1-іл)бутоксид)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-ону 14a у 5 мл дихлорметану додавали 2 мл розчину 2M HCl у діетиловому ефірі, і після цього розчин піддавали випарюванню при 25°C для одержання гідрохлориду 6-(4-(4-(заміщений-феніл)піперазин-1-іл)бутоксид)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-ону 15a. Чисті продукти 15a дали відповідні вимогам ¹H ЯМР і/або мас-спектральні дані. Тверда речовина білого кольору (0,08 г). МС (ESI): m/z=412,3 (M-HCl).

Приклад 14

6-(4-(4-(2,3-Дихлорфеніл)піперазин-1-іл)бутоксид)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-ону гідрохлорид (15b) (схема 2). Сполуку 15b одержували з використанням протоколу, описаного для синтезу сполуки 15a, як описано в прикладі 13 (схема 2). Тверда речовина білого кольору (0,28 г). МС (ESI): m/z=450,2 (M-HCl).

Фармакологічні результати in vitro

Похідні арилпіперазину, що містять формулу (1), описану в цьому винаході, випробовували у фармакологічних аналізах in vitro для визначення їхньої активності відносно рецепторів дофаміну, D_{2S}, серотоніну, 5-HT_{1A} і серотоніну 5-HT_{2A}. Протоколи аналізів in vitro і літературні джерела описані в даному документі.

Аналіз зв'язування дофаміну, D_{2S} (рекомбінантний людський)

Матеріали і методи:

Джерело рецептора: рекомбінантний людський експресований у клітинах CHO

Мічений ліганд: [³H]спіперон (20-60 Сі/ммоль)

Контрольна сполука: галоперидол

Умови інкубування: реакції виконували в 50 mM TRIS-HCl (pH 7,4), що містить 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 5 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, протягом 60 хвилин при 25°C. Реакцію зупиняли швидкою вакуумною фільтрацією через фільтри зі скловолокна. Визначали уловлену на фільтрах радіоактивність, і значення порівнювали з контрольними значеннями для того, щоб установити усі взаємодії випробовуваних сполук із клонованою короткою ділянкою зв'язування дофаміну - D₂ (літературне джерело: Jarvis, K.R. et al. Journal of Receptor Research 1993, 13(1-4), 573-590; Gundlach, A.L. et al. Life Sciences 1984, 35, 1981-1988.)

Аналіз зв'язування серотоніну, 5HT_{1A} (рекомбінантний людський)

Матеріали і методи:

Джерело рецептора: рекомбінантний людський експресований у HEK-293 клітинах

Мічений ліганд: [³H]-8-OH-DPAT (221 Сі/ммоль)

Контрольна сполука: 8-OH-DPAT

Умови інкубування: реакції виконували в 50 mM TRIS-HCl (pH 7,4), що містить 10 mM MgSO₄, 0,5 mM EDTA і 0,1% аскорбінової кислоти, при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакцію

зупиняли швидкою вакуумною фільтрацією через фільтри зі скловолкна. Радіоактивність, уловлену на фільтрах, визначали, і значення порівнювали з контрольними значеннями для того, щоб установити будь-які взаємодії випробовуваних сполук із клонованим сайтом зв'язування серотоніну-5HT_{1A} (літературне джерело: Hoyer, D. et al. Eur. Journal Pharmacol. 1985, 118, 13-23; Schoeffter, P. і Hoyer, D. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmac. 1989, 340, 135-138).

Аналіз зв'язування серотоніну, 5HT_{2A} (людський)

Матеріали і методи:

Джерело рецептора: людська коркова речовина

Мічений ліганд: [³H]-кетансерин (60-90 Сі/ммоль)

Контрольна сполука: кетансерин

Умови інкубування: реакції виконували в 50 mM TRIS-HCl (pH 7,6) при кімнатній температурі протягом 90 хвилин. Реакцію зупиняли швидкою вакуумною фільтрацією через фільтри зі скловолкна. Радіоактивність, уловлену на фільтрах, визначали і значення порівнювали з контрольними значеннями для того, щоб установити усі взаємодії випробовуваних сполук із сайтом зв'язування серотоніну-5HT_{2A} (Літературне джерело: Leysen, J.E. et al. Mol. Pharmacol. 1982, 21, 301-314; Martin, G.R. і Humphrey, P.P.A. Neuropharmacol. 1994, 33(3/4), 261-273.)

Аналізи зв'язування міченого ліганду для дофаміну-D_{2S}, серотоніну-5HT_{1A} і серотоніну-5HT_{2A} були виконані при шести різних концентраціях і досліджувані концентрації складали 0,5 nM, 1 nM, 10 nM, 100 nM, 300 nM і 1000 nM.

Фармакологічні активності *in vitro* вибраних сполук з використанням аналізів зв'язування міченого ліганду відбиті в наступній таблиці.

Сполука	Аналіз	IC ₅₀	K _i
15a (Приклад 13)	D _{2S}	0,98 nM	0,30 nM
15a (Приклад 13)	5-HT _{1A}	0,97 nM	0,65 nM
15a (Приклад 13)	5-HT _{2A}	262 nM	118 nM
15b (Приклад 14)	D _{2S}	1,96 nM	0,61 nM
15b (Приклад 14)	5-HT _{1A}	2,25 nM	1,50 nM
15b (Приклад 14)	5-HT _{2A}	130 nM	58,50 nM

Незважаючи на те, що винахід був докладно продемонстрований і описаний на варіантах переважного здійснення і різних альтернативних варіантів здійснення, фахівцям у даній галузі повинно бути зрозумілим, що відносно цього можуть бути зроблені різні зміни у формі і деталях без відхилення від основної ідеї і виходу за рамки винаходу. Усі надруковані описи винаходу до патенту і вищезгадані публікації в цій заявці включені в даний документ у всій повноті шляхом посилання.