



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **66 370** ⁽¹³⁾ **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07D 295/092, 295/108,**
401/04, A 61K 31/495, A 61P
25/00

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2000063507, 08.12.1998

(24) Дата начала действия патента: 17.05.2004

(30) Приоритет: 16.12.1997 US 60/069,722
16.12.1997 US 60/069,791
17.06.1998 US 60/089,589

(46) Дата публикации: 15.05.2004

(86) Заявка PCT:
PCT/US98/26008, 19981208

(72) Изобретатель:

Годфри Александер Гленн, US,
Колмен Дениэл Тимоти, US,
О'Тул Джон Каннингем, US,
Ксу Йо-Ченг, СА,
Жанг Тони Янтао, US

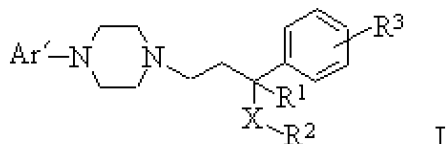
(73) Патентовладелец:

Эли Лилли энд Компани, US

(54) АРИЛПИПЕРАЗИНЫ С АКТИВНОСТЬЮ НА 1 РЕЦЕПТОРЫ СЕРОТОНИНА

(57) Реферат:

Ряд соединений арилпиперазина общей формулы I



представляет собой эффективные
фармацевтические лечебные средства для
лечения состояний, связанных с влиянием 1 а
рецептора серотонина или таких, которые

находятся под его влиянием; упомянутые
соединения являются в особенности
эффективными антагонистами этого рецептора и в
особенности пригодны для облегчения симптомов,
которые вызваны прекращением употребления
никотина или табака.

Официальный бюлетень "Промышленная
собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные
модели, топографии интегральных микросхем",
2004, N 5, 15.05.2004. Государственный
департамент интеллектуальной собственности
Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **66 370** (13) **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07D 295/092, 295/108,**
401/04, A 61K 31/495, A 61P
25/00

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

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

(21), (22) Application: 2000063507, 08.12.1998

(24) Effective date for property rights: 17.05.2004

(30) Priority: 16.12.1997 US 60/069,722
16.12.1997 US 60/069,791
17.06.1998 US 60/089,589

(46) Publication date: 15.05.2004

(86) PCT application:
PCT/US98/26008, 19981208

(72) Inventor:

Godfry Alexander Glenn, US,
Colman Daniel Timothy, US,
O'TOOL John Kunningham, US,
Ksu Yo-Cheng, CA,
Jang Tony Yantao, US

(73) Proprietor:

Eli Lilly and Company, US

(54) **ARYLPIPERAZINES HAVING ACTIVITY TO SETOTONIN 1 RECEPTORS**

(57) Abstract:

A series of arylpiperazine compounds are effective pharmaceuticals for the treatment of conditions related to or affected by the serotonin 1_A receptor; the compounds are particularly effective antagonists at that receptor, and are particularly useful for alleviating the symptoms

of nicotine and tobacco withdrawal.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2004, N 5, 15.05.2004. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **66 370** ⁽¹³⁾ **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07D 295/092, 295/108,**
401/04, A 61K 31/495, A 61P
25/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2000063507, 08.12.1998

(24) Дата набуття чинності: 17.05.2004

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 16.12.1997 US 60/069,722
16.12.1997 US 60/069,791
17.06.1998 US 60/089,589

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 15.05.2004

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
РСТ/US98/26008, 19981208

(72) Винахідник(и):

Годфрі Александер Гленн , US,
Колмен Деніел Тімоти , US,
О'Тул Джон Каннінгем , US,
Ксу Яо-Ченг , СА,
Жанг Тоні Янтао , US

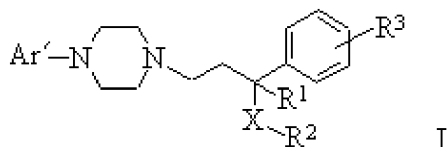
(73) Власник(и):

Елі Ліллі енд Компані, US

(54) АРИЛПІПЕРАЗИНИ З АКТИВНІСТЮ НА 1 РЕЦЕПТОРІ СЕРОТОНІНУ

(57) Реферат:

Ряд сполук арилпіперазину загальної формули
I



є ефективними фармацевтичними лікарськими засобами для лікування станів, пов'язаних з або таких, що знаходяться під впливом 1_A рецептора серотоніну; згадані сполуки є особливо ефективними антагоністами цього рецептора і є особливо придатними для полегшення симптомів, які викликані припиненням вживання нікотину або тютюну.

Опис винаходу

Ця заявка претендує на пріоритет за Тимчасовими Заявками США №№ 60/069,722, яку було подано 16 грудня 1997 року, 60/069791, яку було подано 16 грудня 1997 року, та 60/089,589, яку було подано 17 липня 1998 року.

Цей винахід належить до галузі фармакології та медичної хімії та надає нові фармацевтичні препарати, придатні для лікування хвороб, які викликаються або на які впливають розлади неврологічних систем, які знаходяться під впливом серотоніну, зокрема, ті, які мають відношення до 1_A рецептору.

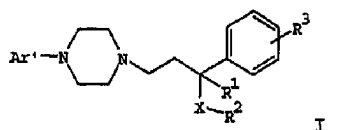
Фармацевтичними дослідженнями впродовж останніх років було відкрито, що нейрони головного мозку, до складу яких входять моноаміни, відіграють надзвичайно важливу роль у численних фізіологічних процесах, які, у свою чергу, надзвичайно сильно впливають на багато фізіологічних процесів та процесів, які впливають на особистість. Зокрема, було встановлено, що серотонін (5-гідрокситриптамін; 5-НТ) є ключем до численних процесів, які впливають як на фізіологічні, так і на психологічні функції. Лікарські засоби, які впливають на функціонування серотоніну у головному мозку, мають, відповідно, велике значення і зараз застосовуються у надзвичайно великому числі різноманітних способів лікування.

Лікарські засоби попередніх поколінь, які впливали на серотонін, мали схильність до різноманітних фізіологічних функцій, як з механістичної, так і з терапевтичної точок зору. Нещодавно з'явилась можливість вивчення функціонування лікарських засобів на окремих рецепторах *in vitro* або *ex vivo*: зрозуміли також, що для пацієнта часто переважними виявляються терапевтичні засоби з одним механізмом дії. Відповідно, зараз цілком досліджень є відкриття не тільки агентів, які мають вплив лише на функції серотоніну, але і таких агентів, які впливають лише на одну функцію серотоніну на одному рецепторі, який піддається визначенню.

Цей винахід надає сполуки, які мають високовибіркову активність, як антагоністи 1_A рецептору серотоніну.

Цей винахід надає ряд нових сполук арилпіперазину, способів їхнього застосування у фармацевтичних цілях та фармацевтичних композицій, за допомогою яких згадані сполуки можуть зручно вводитись.

Цей винахід надає також способи антагонізування 5НТ- 1_A рецептору та терапевтичні способи, які пов'язані з їхнім впливом на 5-НТ- 1_A рецептор. До таких способів лікування належать, зокрема, способи полегшення симптомів, які викликаються неуживанням або частковим утриманням від уживання тютюну або нікотину, які включають введення пацієнту, який потребує такого лікування, сполуки Формули I



де

Ar' - моно- або біциклічний арильний або гетероарильний радикал, який заміщено одним-трьома замісниками, які вибирають з групи, до складу якої входять водень, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкілтіо, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, (C₁-C₆)алкілгалоген, (C₃-C₈)циклоалкіл, (C₃-C₈)циклоалкеніл або галоген;

R¹ - водень, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкілтіо;

R² - феніл, нафтил або (C₃-C₁₂)циклоалкіл, який заміщено одним-трьома замісниками, які вибирають з групи, до складу якої входять водень, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкілтіо, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, (C₁-C₆)алкілгалоген, (C₃-C₈)циклоалкіл, (C₃-C₈)циклоалкеніл або галоген;

R³ вибирають з групи, до складу якої входять водень, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкілтіо, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, (C₁-C₆)алкілгалоген, (C₃-C₈)циклоалкіл, (C₃-C₈)циклоалкеніл або галоген;

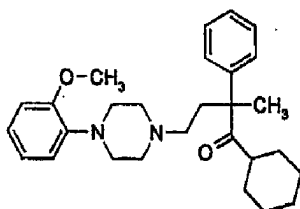
X - -C(=O)-, -CHON- або -CH₂-;

або її фармацевтично прийнятної солі, рацемату, оптичного ізомеру або сольвату.

Додатково такі терапевтичні способи включають способи лікування тривоги, депресії, гіпертензії, розладів пізнавальної діяльності, психозів, розладу сну, розладів рухової функції шлунку, розладів статевої функції, травматичних пошкоджень головного мозку, втрати пам'яті, розладів споживання їжі та ожиріння, наркоманії, obsесивно-компульсивних розладів, панічних розладів та мігрені.

Додатковим способом лікування, який надається цим винаходом, є спосіб потенціювання дії інгібітору поновного поглинання серотоніну, який включає введення пацієнту ефективної кількості сполуки Формули I у поєднанні з інгібітором поновного поглинання серотоніну.

Зокрема, цей винахід надає сполуки формули Ia;



формула Ia

формула Ia

або їхні фармацевтично прийнятні солі.

Згадані сполуки формули Ia входять до об'єму згаданих сполук I і є, таким чином, придатними для способів, опис яких наведено для Формули I. Наприклад, цей винахід надає способи антагонізування 5HT-1_A рецептору та терапевтичні способи, які пов'язані з їхнім впливом на 5HT-1_A рецептор. До таких способів лікування належать, зокрема, способи полегшення симптомів, які викликаються неуживанням або частковим утриманням від уживання тютюну або нікотину, які включають введення пацієнту, який потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки Формули I. Додатково, такі терапевтичні способи включають способи лікування тривоги, депресії, гіпертензії, розладів пізнавальної діяльності, психозів, розладу сну, розладів рухової функції шлунку, розладів статевої функції, травматичних пошкоджень головного мозку, втрати пам'яті, розладів споживання їжі та ожиріння, наркоманії, obsесивно-компульсивних розладів, панічних розладів та мігрені.

На додаток, цей винахід надає спосіб потенціювання дії інгібітору поновного поглинання серотоніну, який включає введення пацієнту ефективної кількості сполуки формули Ia у поєднанні з інгібітором поновного поглинання серотоніну.

Цей винахід додатково надає спосіб надання допомоги пацієнту для припинення або зменшення уживання тютюну або нікотину, який включає введення пацієнту ефективної кількості сполуки Формули I або формули Ia.

Цей винахід включає також нові способи синтезування згаданих сполук формули I та формули Ia, синтезування нових проміжних продуктів згаданих сполук та додатково включає нові проміжні продукти *per se*.

Опис переважних варіантів втілення винаходу

У цьому документі усі концентрації, кількості, співвідношення і т. ін наводяться у масових одиницях, у разі відсутності інших вказівок. Усі температури наводяться у градусах за Цельсієм.

Сполуки

Вважають, що вищенаведений загальний опис згаданих сполук є достатнім для пояснення їхньої природи досвідченому читачеві; заохочується також увага до Прикладів, які наведено далі. З метою запобігання помилковому розумінню, далі буде надано додатковий опис.

У згаданому загальному описі усі загальні хімічні терміни застосовано у їхньому нормальному та звичайному значенні. Наприклад, до невеликих алкільних та алкоксильних груп, наприклад, (C₁-C₆)алкільних та (C₁-C₆)алкоксильних груп, належать, у залежності від розміру згаданих груп, метил, етил, пропіл, ізопропіл, n-бутил, s-бутил, пентил, 3-метилбутил, гексил, розгалужені гексильні групи та відповідні алкоксильні групи, які можуть бути дозволені згаданими окремо перерахованими групами. У разі, коли на групу дозволено певну кількість можливих замісних груп, наприклад, на Ar групу дозволено від однієї до трьох алкільних, алкоксильних або галогенових груп, читачеві буде зрозуміло, що на увазі мається лише заміщення, прийнятне з електронної та стеричної точок зору.

Згаданий термін "алкеніл", який використано у цьому описі, означає ненасичену розгалужену або лінійну групу, яка має, як мінімум, один подвійний зв'язок. До прикладів таких груп належать такі радикали, як вініл, аліл, 2-бутеніл, 3-бутеніл, 2-пентеніл, 3-пентеніл, 4-пентеніл, 2-гексеніл, 3-гексеніл, 4-гексеніл, 5-гексеніл, а також дієни та триєни з нерозгалуженими та розгалуженими ланцюгами.

Згаданий термін "алкініл" означає такі радикали, як етиніл, пропініл, бутиніл, пентиніл, гексиніл, а також ді- та триєни.

Згаданий термін "(C₁-C₆)алкілтіо" означає нерозгалужений або розгалужений алкільний ланцюг, який складається з одного-шести атомів вуглецю, які приєднуються до залишкової частини згаданої молекули за допомогою атому сірки. Типовими (C₁-C₆)алкілтіогрупами є метилтіо, етилтіо, пропілтіо, бутилтіо, пентилтіо, гексилтіо і т.ін.

Згаданий термін "(C₁-C₆)алкілгалоген" означає алкільні замісники, які мають один або декілька незалежно заміснених атомів галогену, які приєднуються до одного або декількох доступних атомів вуглецю. Ці терміни включають хлорметил, бромметил, трифторетил, трифторметил, 3-бромпропіл, 2-бромпропіл, 3-хлорбутил, 2,3-дихлорбутил, 3-хлор-2-бромбутил, трихлорметил, дихлоретил, 1,4-дихлорбутил, 3-бромпентил, 1,3-дихлорбутил, 1,1-дихлорпропіл і т.ін. Більш переважними (C₁-C₆)алкілгалогеновими групами є трихлорметил, трихлоретил та трифторметил. Найпереважнішим (C₁-C₆)алкілгалогеном є трифторметил.

Згаданий термін "(C₃-C₈)циклоалкіл" включає такі групи, як циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил та циклооктил. Згаданий термін "(C₃-C₈)циклоалкіл" включає (C₃-C₈)циклоалкіл.

Згаданий термін "(C₃-C₈)циклоалкеніл" представляє олефіненасичене кільце, яке має від 3 атомів до 8 атомів вуглецю, у тому числі такі групи, як циклопропеніл, циклобутеніл, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогептеніл, циклооктеніл і т.ін. Згаданий термін "(C₃-C₈)циклоалкеніл" включає (C₃-C₈)циклоалкеніл.

Згаданий термін "арил" представляє феніл або нафтил.

Згаданий термін "біциклічний" представляє ненасичене або насичене стійке 7-12-членне конденсоване біциклічне вуглецеве кільце або біциклічне вуглецеве кільце з внутрішнім містком. Згадане біциклічне кільце може приєднуватись до будь-якого атому вуглецю, який забезпечує стабільну структуру. Згаданий термін включає (але не обмежується) нафтил, дициклогексил, дициклогексеніл і т.ін.

Згаданий термін "моно- або біциклічний гетероарильний радикал" означає радикали, одержані з моноциклічних або поліциклічних ароматичних кілець, які мають від 5 атомів до 14 атомів кільця та до складу яких входить від 1 гетероатому до 3 гетероатомів, які вибирають з групи, до складу якої входять азот, кисень або сірка. Типовими гетероциклічними радикалами є піроліл, фураніл, тіофеніл, піразоліл, імідазоліл, індолізініл, ізохіноліл, бензотієніл, ізоіндолізініл, оксазоліл, індоліл, карбазоліл, норгарманіл, азаіндоліл, дибензофураніл, тіанафтеніл, дибензотіофеніл, індазоліл, імідазо(1,2-A)піридиніл, антраніліл, пуриніл, піридиніл, фенілпіридиніл, піримідиніл, піразиніл, хінолініл.

Згадані терміни "галоген" або "галогенід" застосовано у вищенаведених формулах для позначення фтору, хлору, броду або йоду.

Згаданий термін "апротонний розчинник" означає полярні розчинники помірно високої діелектричної проникності, до складу яких не входить заміщений водень карбоксилу. Прикладами звичайних апротонних розчинників є диметилсульфоксид (DMSO), диметилформамід, сульфолан, тетрагідрофуран, діетиловий ефір, метил4-бутиловий ефір або 1,2-диметоксиетан.

Згаданий термін "протонний розчинник" означає розчинник, до складу якого входить водень, з'єднаний з киснем, і який, завдяки цьому, є помітно кислотним. До звичайних протонних розчинників належать такі розчинники, як вода, метанол, етанол, 2-пропанол та 1-бутанол.

Згаданий термін "інертна атмосфера" має відношення до умов реагування, за яких згадану суміш накриває шар інертного газу, наприклад, азоту або аргону.

Як застосовано у цьому описі, згаданий термін "Me" означає -CH₃ групу, згаданий термін "Et" означає -CH₂CH₃ групу та згаданий термін "Pr" означає -CH₂CH₂CH₃ групу.

Як застосовано у цьому описі, згаданий термін "стереоізомер" означає сполуки, які складаються з однакових атомів, які зв'язано однаковими зв'язками, але які мають різні просторові невзаємозамінні структури. Згадані просторові структури називають конфігураціями. Як застосовано у цьому описі, згаданий термін "енантіомер" означає два стереоізомери, молекули яких є дзеркальними відображеннями одна одної, які не піддаються взаємонакладенню. Як застосовано у цьому описі, згаданий термін "оптичний ізомер" є еквівалентом згаданого терміну "енантіомер". Згадані терміни "рацемат", "рацемічна суміш" або "рацемічна модифікація" означає суміш рівних частин енантіомерів. Згаданий термін "хіральний центр" означає атом вуглецю, до якого приєднано чотири різні групи.

Згаданий термін "енантіомерне збагачення", який використано у цьому описі, означає підвищення кількості одного енантіомеру порівняно з іншим. Традиційним способом вираження енантіомерного збагачення, яке було досягнуто, є концепція енантіомерного надлишку або "ee", який визначають за допомогою рівняння, яке наведено далі:

$$ee = \frac{E^1 - E^2}{E^1 + E^2} \times 100$$

де E¹ - кількість першого згаданого енантіомеру та E² - кількість другого згаданого енантіомеру. Так, у разі, коли вихідне співвідношення двох енантіомерів дорівнює 50:50, наприклад, співвідношення у рацемічній суміші, і досягнуто енантіомерне збагачення, яке є достатнім для одержання кінцевого співвідношення 50:30, згаданий енантіомерний надлишок, або "ee", відносно першого згаданого енантіомеру становить 25%. Однак у разі, коли кінцеве співвідношення становить 90:10, "ee" відносно першого згаданого енантіомеру дорівнює 80%. Перевага надається "ee", який перевищує 90%; найпереважнішим є "ee", який перевищує 95%, та ще найпереважнішим є "ee", який перевищує 99%. Енантіомерне легко визначається пересічним фахівцем у цій галузі техніки за допомогою стандартних способів та процедур, наприклад, за допомогою газової хроматографії або високоефективної рідинної хроматографії з хіральною колонкою. Вибір відповідної хіральної колонки, елюенту та умов, необхідних для здійснення відокремлення енантіомерної пари знаходиться у межах знань пересічного фахівця у цій галузі. На додаток до цього, згадані енантіомери сполук формул I або Ia можуть розділятися пересічним фахівцем у цій галузі за допомогою стандартних способів, добре відомих у цій галузі, наприклад, способів, опис яких наведено у роботі Дж. Джакса (J. Jacques) та інших, "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", видавництво "John Wiley and Sons, Inc.", 1981 рік. Прикладами способів розділення є перекристалізація або хіральне хроматографування.

Сполуки Формули I та формули Ia, як клас, є високоактивними, важливими та особливо придатними у способах лікування за цим винаходом, однак перевага надається певним класам згаданих сполук. У подальших абзацах наведено опис таких переважних класів. Слід розуміти, що згадані переважні класи мають відношення як до способів лікування, так і до нових сполук за цим винаходом.

Читачеві буде зрозуміло, що згадані переважні класи сполук можуть об'єднуватися з одержанням додаткових, ширших або вузких, класів переважних сполук.

- a) Ar' - феніл або піридил;
- b) Ar' - нафтил;
- c) Ar' - піразиніл, піримідиніл, піроліл, фурил, тієніл, індоліл, пуриніл, імідазоліл, піразоліл, індолізініл, бензофураніл, ізохіноліл, хіноліл, бензотієніл або ізоіндолізініл;
- d) Ar' факультативно заміщено за допомогою (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси, галогену, (C₂-C₆)алкенілу або (C₂-C₆)алкінілу;
- e) Ar' факультативно заміщено за допомогою (C₁-C₄)алкілу, (C₁-C₄)алкокси або галогену;
- f) R¹ - водень;
- g) R¹ - (C₁-C₆)алкіл або
- h) R¹ - (C₁-C₂)алкіл або (C₁-C₂)алкокси;
- i) R² - феніл;
- j) R² - (C₃-C₈)циклоалкіл;
- k) R² - (C₃-C₆)циклоалкіл;
- l) R² - циклогексил;
- m) R³ - (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси або галоген;

n) R^3 - (C_1-C_4) алкіл, (C_1-C_4) алкокси або галоген;

o) X - $-C=O$;

p) X - $-CHOH$; та

q) X - $-CH_2$;

г) формула Ia

s) енантіомер формули Ia, де $[\alpha]_D^{20}$ у метанолі є (+).

Оскільки згадані сполуки за цим винаходом є основними за своєю природою, вони, відповідно, реагують з будь-якою з цілого ряду неорганічних та органічних кислот з одержанням фармацевтично прийнятних солей, які одержують доданням кислот. До об'єму цього винаходу входять прості та подвійні солі. Кислотами, які традиційно використовують для одержання таких солей, є неорганічні кислоти, наприклад, хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, йодистоводнева кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота і т.ін., та органічні кислоти, наприклад, р-толуолсульфонова кислота, метансульфонова кислота, щавлева кислота, р-бромфенілсульфонова кислота, вугільна кислота, бурштинова кислота, лимонна кислота, бензойна кислота, оцтова кислота і т.ін. Прикладами таких фармацевтично прийнятних солей, таким чином, є сульфат, піросульфат, бісульфат, сульфід, бісульфід, фосфат, кислий монофосфат, кислий дифосфат, метафосфат, пірофосфат, хлорид, бромід, йодид, ацетат, пропіонат, деканоат, каприлат, акрилат, форміат, ізобутират, капроат, гептаноат, пропіолат, оксалат, малонат, сукцинат, суберат, себацат, фумарат, малеат, бутин-1,4-діоат, гексин-1,6-діоат, бензоат, хлорбензоат, метилбензоат, динітробензоат, гідроксibenзоат, метоксibenзоат, фталат, сульфонат, ксилосульфонат, фенілацетат, фенілпропіонат, фенілбутират, цитрат, лактат, β-гідроксибутират, гліколят, тартрат, метансульфонат, пропансульфонат, нафталін-1-сульфонат, нафталін-2-сульфонат, манделат і т.ін. Переважними фармацевтично прийнятними солями є моногідрохлорид, дигідрохлорид, моногідробромід, дигідробромід, суміш сполуки Формули I/сукцинату (1:1), суміш сполуки формули Ia/сукцинату (1:1), суміш сполуки Формули I/сукцинату 2:1, суміш сполуки формули Ia/сукцинату 2:1, фосфат, d-тартрат, 1-тартрат або малеат. Пересічному фахівцю зрозуміло, що до об'єму цього винаходу включено гідрати вільної основи або фармацевтично прийнятних солей.

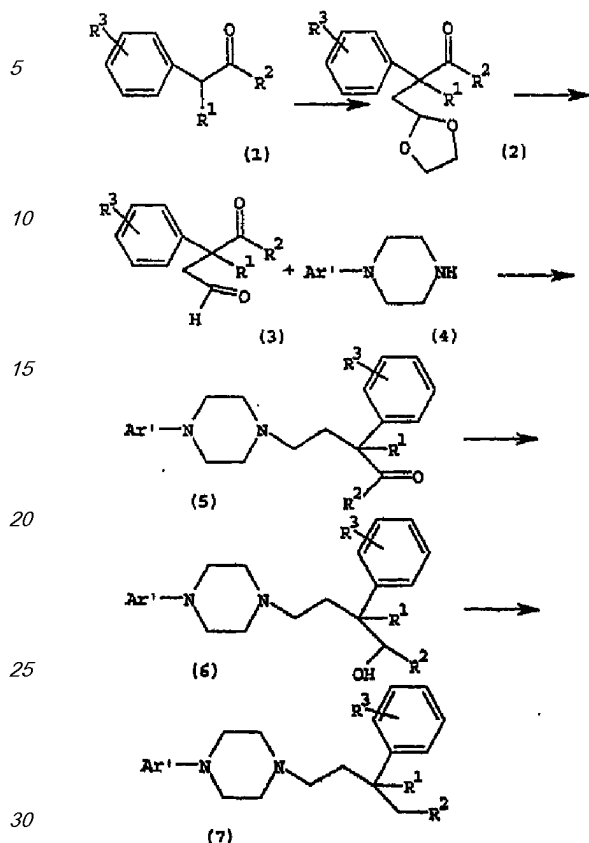
Багато зі згаданих сполук Формули I, у тому числі і сполук формули Ia, є оптичними ізомерами. Наприклад, згадані сполуки мають асиметричний центр (або хіральний центр) на атомі вуглецю, до якого приєднано R^1 та X. Однак, коли сполуку за цим винаходом називають без вказання асиметричної форми, на увазі маються будь-які та усі можливі асиметричні форми. Цей винахід не обмежується будь-яким конкретним ізомером, але включає усі можливі окремі ізомери та рацемати.

Проміжні сполуки та кінцеві продукти можуть виділятися та очищатися за допомогою традиційних способів, наприклад, очищатися за допомогою гель-хроматографування або шляхом перекристалізації кристалічних ізолятів.

Досвідчений фахівець легко зрозуміє, що згадані вихідні матеріали, опис яких не наведено, є або комерційно доступними або їх можна легко одержати знаними способами з комерційно доступних вихідних матеріалів. Усі інші реактиви, які використано для одержання згаданих сполук за цим винаходом, є комерційно доступними.

Згадані сполуки за цим винаходом одержують, як правило, за наведеними далі схемами.

Схема I



Вихідний матеріал (1) обробляють спочатку основою, за переважним варіантом трет-бутоксидом калію, потім піддають алкілуванню з застосуванням 2-бромметил-1,3-діоксолану. До інших прийнятних основ належить гідрід натрію, гідроксид натрію, гідроксид калію, карбонат калію, карбонат цезію і т.ін.

Згадану реакцію за переважним варіантом здійснюють у розчиннику, наприклад, диметилсульфоксиді, при температурі 15°C з нагріванням у колбі зі зворотним холодильником, причому найпереважнішою є температура 45-55°C; згадана реакція завершується по суті через 1-24 години з одержанням проміжного продукту (2).

Шляхом обробки (2) за допомогою кислоти, наприклад, хлористоводневої кислоти або р-толуолсульфонової кислоти, у відповідному органічному розчиннику, одержують альдегід (3). Взагалі, згадану реакцію здійснюють у протонному розчиннику, наприклад, у суміші водної кислоти та ацетону, при температурі від приблизно 5°C до 75°C, за переважним варіантом при температурі довоколишнього середовища.

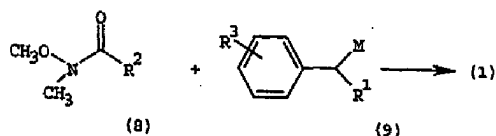
Альдегід (3) сполучають з необхідним арилпiperидином (4) шляхом відновного амінування з одержанням (5). Згадану реакцію, за переважним варіантом, здійснюють при температурі довоколишнього середовища у інертному розчиннику, наприклад, дихлоретані або метиленхлориді, у присутності триацетоксиборогідриду натрію; згадана реакція по суті завершується впродовж однієї-24 годин. Дивись, наприклад, А.Ф. Абдель-Магід (A.F. Abdel-Magid) та інші, J. Org. Chem., 61, 3849 (1996).

Відновлення (5) легко здійснюють за допомогою відновника, наприклад, борогідриду натрію, або, за переважним варіантом, гідриду діізобутилалюмінію, з одержанням гідроксильної сполуки (6). Згадану реакцію, за переважним варіантом, здійснюють у органічному розчиннику, наприклад, метиленхлориді, при температурі від приблизно -20°C до 0°C.

Додаткове відновлення (6) з одержанням продукту (7) можна здійснювати шляхом обробки відновником, наприклад, триетилсиланом або трифторидом бору (у разі, коли R² - феніл або заміщений феніл) або шляхом обробки кислотою, наприклад, хлористоводневою кислотою або трифтороцтовою кислотою, у апротонному розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані, при температурі довоколишнього середовища з утворенням подвійного зв'язку, з подальшим гідрогенізуванням за допомогою, наприклад, водню та паладію на деревному вугіллі.

Вихідний матеріал (1) є або комерційно доступним, або його можна одержати шляхом сполучення (8) [дивись Нам (Nahm) та Вайнреб (Weinreb), Tetrahedron Lett., 22, 3815, (1981)] та (9) за описом, який представлено на Схемі II, яку наведено далі.

Схема II

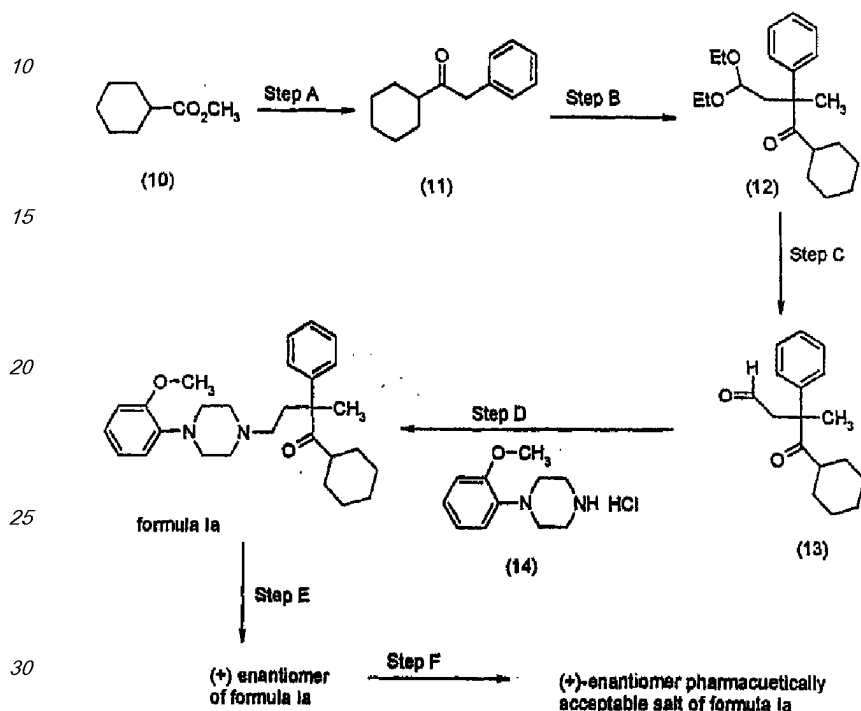


M - сіль металу, наприклад, галогенід літію або магнію. Згадану реакцію, за переважним варіантом,

здійснюють у інертній атмосфері, за переважним варіантом, у атмосфері азоту, у апротонному розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані, при температурі довколишнього середовища.

Зокрема, згадані сполуки формули Ia можна одержати за процедурою, опис якої наведено на Схемі III. Усі складові, у разі відсутності інших вказівок, відповідають опису, який було наведено перед тим. Згадані реактиви та вихідні матеріали є легкодоступними для пересічного фахівця у цій галузі.

Схема III



step – етап;

formula Ia – формула Ia;

(+) enantiomer of formula Ia – (+) енантіомер формули Ia;

(+) enantiomer pharmaceutically acceptable salt of formula Ia – (+) енантіомер, фармацевтично прийнятна сіль формули Ia.

На Схемі III, етап А, ефір структури (10) обробляють бензилмагнійхлоридом або бензилмагнійбромідом за стандартних умов, добре відомих у цій галузі, з одержанням кетону структури (11). Наприклад, від приблизно 1,05 еквіваленту до приблизно 1,1 еквіваленту відповідного аміну, наприклад, диметиламіну, розчиняють у відповідному органічному розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані (який охолоджено до температури приблизно -5°C), у інертній атмосфері. Одержаний розчин нагрівають до кімнатної температури і з перемішуванням додають 1,0 еквівалент ефіру (10). Після цього до одержаного розчину з повільним перемішуванням додають приблизно 1,0-1,05 еквіваленту бензилмагнійхлориду. Температуру впродовж згаданого додавання за допомогою охолоджувальної ванни підтримують на рівні приблизно 15-20°C. Після завершення додавання одержану реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж від приблизно 1 години до 2 годин, потім охолоджують до температури нижче 0°C, після чого проходження реакції припиняють шляхом обережного додання відповідної охолодженої кислоти, наприклад, НСІ. Після цього згадану охолоджену реакційну суміш екстрагують за допомогою відповідного органічного розчинника, наприклад, трет-бутилметилового ефіру (який у подальшому буде згадуватись, як МТВЕ). Одержані органічні шари змішують, сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують та концентрують з одержанням кетону (11). Кетон (11) можна очищати за допомогою способів, добре відомих у цій галузі, наприклад, шляхом гель-хроматографування у вакуумі з застосуванням відповідного елюенту, наприклад, суміші етилацетату/гексану, з одержанням згаданого очищеного матеріалу. За альтернативним матеріалом, згаданий неочищений кетон (11) може використовуватись на етапі В.

На Схемі III, етап В, кетон (11) алкілюють спочатку за допомогою бромацетальдегіддіетилацеталю, потім йодметану, за умов, добре відомих у цій галузі, з одержанням сполуки структури (12). Наприклад, кетон (11) розчиняють у відповідному органічному розчиннику, наприклад, метилсульфоксиді, та обробляють відповідною основою (від приблизно 1,05 еквіваленту до приблизно 1,1 еквіваленту), наприклад, трет-бутоксидом калію. Одержану реакційну суміш перемішують впродовж від приблизно 15 хвилин до 30 хвилин і до одержаної реакційної суміші прикраплюють від приблизно 1,0 еквіваленту до приблизно 1,05 еквіваленту бромацетальдегіддіетилацеталю. Пересічному фахівцю у цій галузі легко зрозуміло, що замість відповідного діетилацеталю можна використати бромацетальдегіддиметилацеталь, бромацетальдегідетилацеталь і т.ін. Після цього одержану реакційну суміш нагрівають до температури приблизно 50°C впродовж від приблизно 2 години до 2,5 години. Після цього одержану реакційну суміш охолоджують за допомогою льодо-водяної бані та додають приблизно 2,2 еквіваленти відповідної основи, наприклад, трет-бутоксиду калію. Одержану реакційну

суміш перемішують впродовж від приблизно 15-30 хвилин з постійним охолодженням, після чого до згаданої реакційної суміші прикrapлюють від приблизно 1,5 еквіваленту до приблизно 1,8 еквіваленту йодметану з утриманням температури згаданої суміші нижче 41°C, за переважним варіантом нижче 21°C. Після завершення згаданого прикrapлювання одержану реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури та перемішують впродовж від приблизно 1 години до 4 годин. Після цього одержану реакційну суміш розподіляють поміж водою та відповідним органічним розчинником, наприклад, трет-бутилметиловим ефіром. Одержані шари відокремлюють, одержану органічну фазу промивають водою, розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують та концентрують під вакуумом з одержанням сполуки (12).

На Схемі III етап C, сполуку (12) піддають гідролізу за кислотних умов з одержанням альдегіду (13) шляхом, аналогічним до процедури, опис якої наведено на Схемі I. Зокрема, наприклад, сполуку (12) розчиняють у відповідному органічному розчиннику, наприклад, ацетоні, та обробляють відповідною кислотою, наприклад, хлористоводневою кислотою. Одержану реакційну суміш перемішують впродовж від приблизно 1 години до 3 годин при кімнатній температурі. Після цього одержану реакційну суміш екстрагують за допомогою відповідного органічного розчиннику, наприклад, етилацетату або метиленхлориду, одержані органічні екстракти змішують, промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують та концентрують під вакуумом з одержанням альдегіду (13). Альдегід (13) можна очищати за допомогою способів, добре відомих у цій галузі, наприклад, шляхом гель-хроматографування у вакуумі з застосуванням відповідного елюенту, наприклад, суміші етилацетату/гексану. За альтернативним варіантом неочищений альдегід (13) може використовуватись безпосередньо на етапі D.

На Схемі III, етап D, альдегід (13) відновно аминують за умов, добре відомих у цій галузі, за допомогою піперазину (14) з одержанням сполуки формули Ia шляхом, аналогічним до процедури, опис якої наведено на Схемі I. Зокрема, наприклад, альдегід (13) розчиняють у відповідному органічному розчиннику, наприклад, метиленхлориді. До цього розчину додають приблизно 1,1 еквіваленту піперазину (14). З метою сприяння розчиненню згаданого піперазину (14) може факультативно додаватись оцтова кислота. Після цього додають від приблизно 1,2 еквіваленту до 1,3 еквіваленту триацетоксиборогідриду натрію і одержану реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі впродовж від приблизно 3 годин до 5 годин. Після цього реакцію припиняють шляхом додання відповідної основи, наприклад, водяного розчину гідроксиду натрію, для забезпечення pH на рівні від приблизно 10 до приблизно 12. Після цього згадану охолоджену реакційну суміш екстрагують за допомогою відповідного органічного розчиннику, наприклад, метиленхлориду. Одержані органічні екстракти змішують, промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують та концентрують під вакуумом з одержанням згаданої сполуки формули Ia. Після цього одержаний матеріал можна очищати за допомогою способів, добре відомих у цій галузі, наприклад, шляхом гель-хроматографування у вакуумі з застосуванням відповідного елюенту, наприклад, суміші етилацетату/гексану.

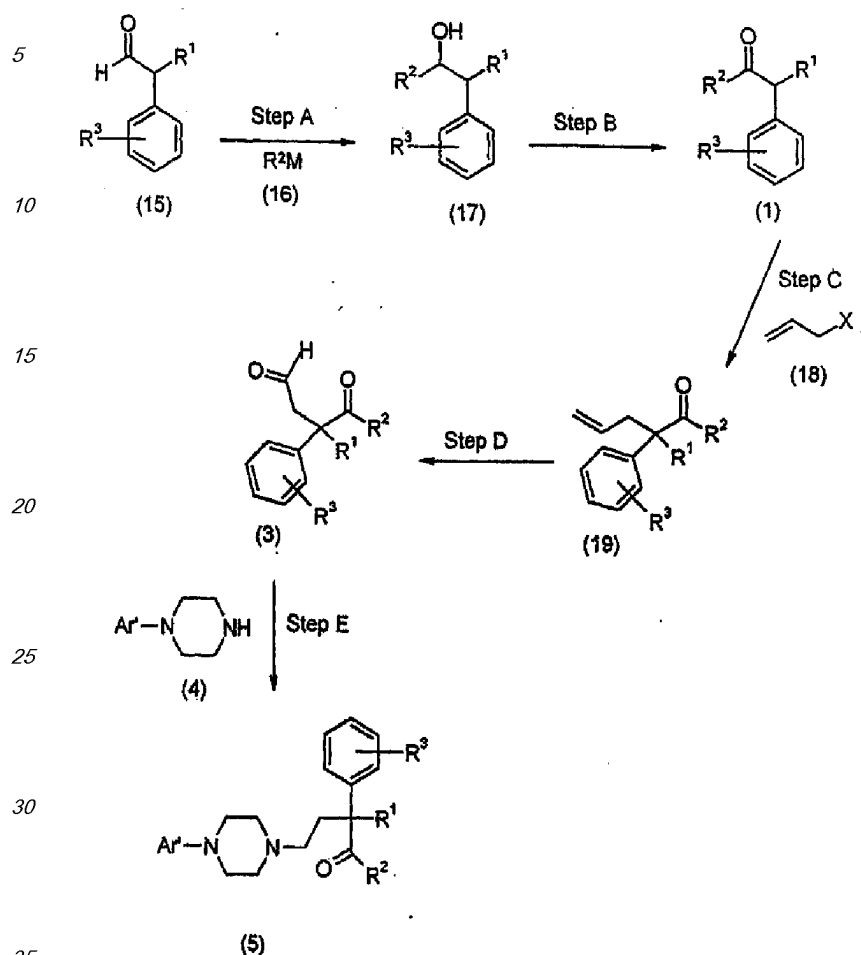
Одержану вільну основу формули Ia можна перетворювати на відповідні фармацевтично прийнятні солі за стандартних умов, добре відомих у цій галузі. Наприклад, згадану вільну основу формули Ia розчиняють у відповідному органічному розчиннику, наприклад, метанолі, обробляють одним еквівалентом maleїнової або щавлевої кислоти, наприклад, або двома еквівалентами хлористоводневої кислоти, наприклад, після чого концентрують під вакуумом з одержанням відповідної фармацевтично прийнятої солі. Після цього одержаний залишок можна очищати шляхом перекристалізації з відповідного органічного розчиннику або суміші органічних розчинників, наприклад, суміші метанолу/діетилового ефіру.

На Схемі III, етап E, згаданий (+) енантіомер формули Ia може відокремлюватись від (-) енантіомеру за допомогою способів та процедур, добре відомих у цій галузі, наприклад, за допомогою способів та процедур, опис яких наведено у роботі Дж. Джакса (J. Jacques) та інших, "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", видавництво "John Wiley and Sons, Inc.", 1981 рік. Наприклад, з метою відокремлення згаданих енантіомерів можна вдатись до хіральної хроматографії з відповідним органічним розчинником, наприклад, сумішшю етанолу/ацетонітрилу, та набивкою Chiralpak AD (20 мікронів).

На Схемі III, етап F, згаданий (+) енантіомер формули Ia перетворюють на його фармацевтично прийнятну сіль, наприклад, моногідрохлорид, дигідрохлорид, моногідробромід, дигідробромід, суміш сполуки формули Ia/сукцинату (1:1), суміш сполуки формули Ia/сукцинату 2:1, фосфат, d-тарtrat, l-тарtrat або maleат шляхом, аналогічним до процедури, опис якої наведено на кінці вищенаведеного етапу D.

За альтернативним варіантом, сполуку структури (5) можна одержати за процедурою, опис якої наведено на Схемі IV. Визначення усіх замісників, у разі відсутності інших вказівок, було наведено перед тим. Згадані реактиви та вихідні матеріали є легкодоступними для пересічного фахівця у цій галузі техніки.

Схема IV



step – етап

На Схемі IV, етап А, альдегід (15) змішують з відповідним металоорганічним реактивом (16) за умов, добре відомих у цій галузі, з одержанням спирту (17). Прикладами відповідних металоорганічних реактивів є реактиви Гріньяра, алкіллітій, алкілцинк і т.ін. Перевага надається реактивам Гріньяра. Приклади типових реактивів Гріньяра та умов реагування дивись у роботі Дж. Марча (J. March), "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure", друге видання, видавництво "McGraw-Hill", сторінки 836-841 (1977). Зокрема, альдегід (15) розчиняють у відповідному органічному розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані або толуолі, який охолоджено до температури приблизно $-5^{\circ}C$, та обробляють реактивом Гріньяру (від приблизно 1,1 еквіваленту до 1,2 еквіваленту) формули (16), де M - $MgCl$ або $MgBr$. Одержану реакційну суміш перемішують впродовж від приблизно 0,5 години до 2 годин, після чого охолоджують та виділяють спирт (17). Наприклад, згадану реакційну суміш виливають до 1N HCl (яка має температуру танення льоду), охолоджену суміш екстрагують відповідним органічним розчинником, наприклад, толуолом, одержані органічні екстракти сушать за азеотропних умов або за допомогою відповідного осушника, наприклад, безводного сульфату магнію, фільтрують та концентрують під вакуумом з одержанням спирту (17).

На Схемі IV, етап В, спирт (17) окиснюють за стандартних умов, добре відомих у цій галузі, наприклад, за умов, опис яких наведено у роботі Дж. Марча (J. March), "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure", друге видання, видавництво "McGraw-Hill", сторінки 1082-1084 (1977), з одержанням кетону (1). [Кетон (1) є вихідним матеріалом, який використано у вищенаведеній Схемі I].

Наприклад, спирт (17) розчиняють у відповідному органічному розчиннику, наприклад, метиленхлориді, одержаний розчин охолоджують за допомогою льодо-ацетонової ванни та обробляють диметилсульфоксидом (2,5-3,0 еквіваленти). Після перемішування впродовж приблизно 30 хвилин одержану реакційну суміш обробляють приблизно 1,8 еквіваленту P_2O_5 . Одержану реакційну суміш перемішують впродовж приблизно 3 годин, після чого, за переважним варіантом, обробляють впродовж приблизно 30 хвилин приблизно 3,5 еквіваленту відповідного аміну, наприклад, триетиламіну. Після цього охолоджувальну ванну видаляють і одержану реакційну суміш перемішують впродовж від приблизно 8 до 16 годин. Після цього згаданий кетон (1) виділяють за допомогою стандартних способів екстрагування, добре відомих у цій галузі. Вищезгадане окиснення здійснюють також за стандартних умов окиснення за методом Сверна (Swern), який є добре відомим пересічному фахівцю у цій галузі.

На Схемі IV, етап С, кетон (1) обробляють спочатку відповідною основою, потім шляхом додання алкену (18), де X - відповідна рухома група, з одержанням сполуки (19). Наприклад, кетон (1) змішують з надлишком алкену

(18) у відповідному органічному розчиннику, наприклад, тетрагідрофурані, після чого охолоджують за допомогою льодо-ацетонної охолоджувальної бані. До прикладів відповідних відщеплюваних груп належать Cl, Br, I, тозилат, мезилат і т.ін. Переважними відщеплюваними групами є Cl та Br. Додають приблизно 1,1 еквіваленту відповідної основи і одержану реакційну суміш перемішують впродовж приблизно 2 годин при кімнатній температурі. Прикладами відповідних основ є трет-бутоксид калію, гідрид натрію, $\text{NaN}(\text{Si}(\text{CH}_3)_3)_2$, діізопропіламід літію (LDA), $\text{KN}(\text{Si}(\text{CH}_3)_3)_2$, NaNH_2 , етоксид натрію, метоксид натрію і т.ін. Переважною відповідною основою є трет-бутоксид калію. Після цього одержану реакційну суміш охолоджують водною кислотою та сполуку (19) виділяють шляхом екстрагування за допомогою відповідного органічного розчиннику, наприклад, гептану. Одержані гептанові екстракти промивають бікарбонатом натрію, сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують та концентрують під вакуумом з одержанням сполуки (19).

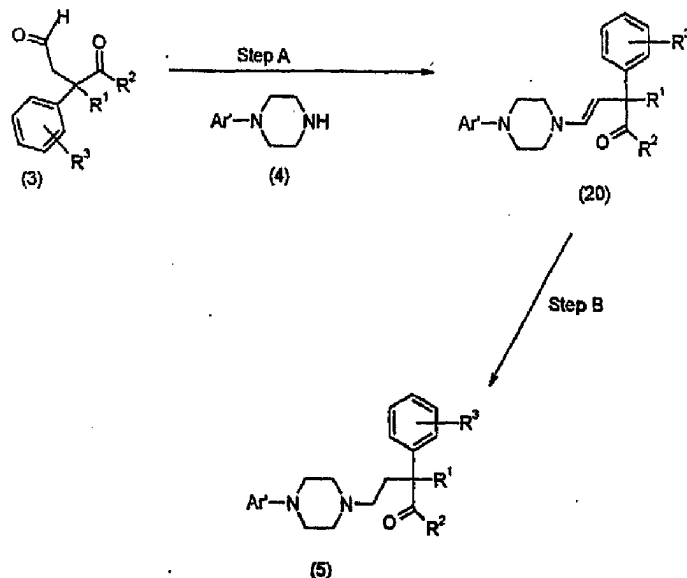
На Схемі IV, етап D, сполуку (19) обробляють відповідним оксидантом з одержанням альдегіду (3). [Альдегід (3) також одержують за Схемою I]. Прикладами відповідних оксидантів є озон, суміш NaIO_4 /каталізатору осмію і т.ін. Переважним оксидантом є озон. Приклади відповідних оксидантів та умов наведено у роботі Дж. Марча (J. March), "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure", друге видання, видавництво "McGraw-Hill", сторінки 1090-1096 (1977).

Наприклад, сполуку (19) розчиняють у відповідному органічному розчиннику, наприклад, метанолі, додають невелику кількість барвнику "Судан III" і одержаний розчин охолоджують до температури приблизно -20°C . Одержаний розчин барботують озоном впродовж приблизно 4 годин, доки рожевий колір не перетворюється на блідо-жовтий. Після цього до одержаної реакційної суміші додають Me_2S і видаляють охолоджувальну ванну. Шляхом концентрування згаданої реакційної суміші під вакуумом одержують згадану проміжну сполуку, диметилацеталь альдегіду (3). Одержаний диметилацеталь легко гідролізують за стандартних кислотних умов з одержанням альдегіду (3). За альтернативним варіантом, альдегід (3) одержують шляхом безпосередньої обробки згаданої неочищеної реакційної суміші за кислотних умов. За альтернативним варіантом, альдегід (3) можна одержати безпосередньо шляхом озонолізу (19) у розчиннику, який не утворює ацеталю, наприклад, у метиленхлориді.

На Схемі IV, етап E, альдегід (3) відновно амінують за умов, аналогічних умовам, опис яких було наведено перед тим на Схемі III, етап D, з одержанням сполуки (5). [Сполуку 5 також одержують за Схемою I].

Схема V надає альтернативний спосіб синтезування для одержання сполуки (5). Усі замісники, у разі відсутності інших вказівок, відповідають визначенню, яке було наведено перед тим. Згадані реактиви та вихідні матеріали є легкодоступними для пересічного фахівця у цій галузі.

Схема V



step – етап

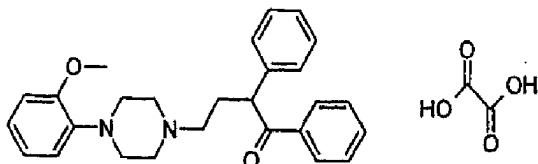
На Схемі V, етап A, альдегід (3) конденсують з піперидином (4) за стандартних умов, добре відомих у цій галузі, з одержанням енаміну (20). Наприклад, до нерозведеного піперазину (4), вільної основи, додають приблизно 1,05 еквіваленту альдегіду (3), який розчинено у відповідному органічному розчиннику, наприклад, ізопропілацетаті або ізопропанолі. Додають додаткову кількість органічного розчиннику для одержання суспензії і одержану реакційну суміш перемішують впродовж від приблизно 1 години до 2 годин. Після цього згаданий енамін (20) виділяють за допомогою стандартних способів, наприклад, шляхом фільтрування.

На Схемі V, етап B, енамін (20) гідрогенізують за умов, добре відомих пересічному фахівцю у цій галузі, з одержанням сполуки (5). Наприклад, енамін (20) змішують з відповідним органічним розчинником, наприклад, ізопропіловим спиртом, та каталітичною кількістю 5% паладію на деревному вугіллі у колбі Парра. Одержану суміш витримують у атмосфері водню під тиском 50 фунтів/дюйм² (3,515 кг/см²) та струшують впродовж приблизно 2 днів при кімнатній температурі. Після цього одержану суспензію фільтрують з метою видалення

катализатору, одержаний фільтрат концентрують з одержанням сполуки (5).

У прикладах, які наведено далі, представлено типовий синтез згаданих сполук Формули I та формули Ia, що відповідає загальному опису, який було наведено перед тим. Згадані приклади є лише ілюстративними і не призначені для будь-якого обмеження цього винаходу. Згадані реактиви та вихідні матеріали є легкодоступними для пересічного фахівця у цій галузі. Як використано у цьому описі, наведені далі терміни мають вказане значення: "aq" означає водяний; "eq" означає еквіваленти; "g" означає грами; "mg" означає міліграми; "L" означає літри; "ml" означає мілілітри; "μL" означає мікролітри; "mol" означає молі; "mmol" означає мілімолі; "psi" означає фунти на дюйм квадратний; "min" означає хвилини; "h" означає години; "°C" означає градуси за Цельсієм; "TLC" означає тонкошарову хроматографію; "HPLC" означає високоефективну рідинну хроматографію; "R_f" означає коефіцієнт затримки; "R_t" означає час утримання; "δ" означає частини на мільйон у низхідній ділянці від тетраметилсилану; "THF" означає тетрагідрофуран; "DMF" означає N,N-диметилформамід; "IPA" означає ізопропіловий спирт; "iPrOAc" означає ізопропілацетат; "AcOH" означає оцтову кислоту; "HRMS" означає мас-спектрометрію високої роздільної здатності; "Et₃N" означає триетиламін; "LDA" означає діізопропіламід літію; "RT" означає кімнатну температуру; "SRI" означає інгібітор поновного поглинання серотоніну; "aq" означає водяний; та "MTBE" означає трет-бутилметиловий ефір.

Приклад 1



1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(бензоїл)-3-(феніл)пропіл]піперазину оксалат

1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(бензоїл)-3-(феніл)пропіл]піперазину оксалат

А. Одержання 2-(2'-бензоїл-2'-феніл)етил-1,3-діоксолану:

До перемішуваної суспензії гідриду натрію (61,25ммоль) у 150мл диметилформаміду при температурі 0°C у атмосфері азоту прикраплювали розчин деоксибензоїну (50,96ммоль) у 150мл тетрагідрофурани. Одержану суміш перемішували при температурі 0°C впродовж 1 години та при кімнатній температурі впродовж 1 години. До згаданої суміші додавали 2-бромметил-1,3-діоксолан (60,55ммоль) та катализатор, йодид калію (6,0ммоль). Одержану суміш нагрівали у колбі зі зворотним холодильником при температурі перегонки впродовж 13 годин. Після охолодження додавали діетиловий ефір (300мл) та воду (300мл). Одержаний органічний шар відокремлювали та промивали водою (150млх2). Шляхом очищення відгонкою під вакуумом з застосуванням гексанів та етилацетату одержали 2-(2'-бензоїл-2'-феніл)етил-1,3-діоксолан (8,18г; 57%).

В. Одержання 3-бензоїл-3-фенілпропіональдегіду.

До 100мл ацетону додавали 2-(2'-бензоїл-2'-феніл)етил-1,3-діоксолан (8,85ммоль) та 100мл 2N розчину хлористоводневої кислоти. Після перемішування одержаної суміші при кімнатній температурі впродовж 7 годин додавали 100мл 2N гідроксиду натрію. Ацетон випарювали і одержаний залишок екстрагували сумішшю діетилового ефіру та гексанів (1:1, 100млх3). Одержаний змішаний органічний шар сушили (сульфат натрію), фільтрували та концентрували. Було встановлено, що одержаний залишок представляє собою доволі чистий матеріал (3-бензоїл-3-фенілпропіональдегід), унаслідок чого його було використано на наступному етапі.

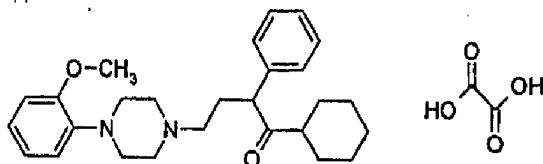
С. Одержання 1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(бензоїл)-3-(феніл)пропіл]піперазину

Згаданий залишок, 3-бензоїл-3-фенілпропіональдегід, який було одержано перед тим на Етапі В (приблизно 8,85ммоль), розчиняли у 110мл метиленхлориду. До цього розчину додавали 2-метоксифенілпіперазин (10,61ммоль) та триацетоксиборангідрид натрію, NaBH(OAc)₃, (10,61ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Після розчинення у воді з подальшою відгонкою під вакуумом було одержано чистий продукт, 1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(бензоїл)-3-(феніл)пропіл]піперазин (3,48г), з 95% виходом на двох останніх етапах. До згаданої вільної основи, яку було розчинено у метанолі, додавали один еквівалент щавлевої кислоти. Згаданий розчинник випарювали, одержаний продукт сушили під вакуумом з одержанням оксалату.

Температура розтоплення 161-163°C;

Мас-спектрометрія (m/e): 414 (M⁺).

Приклад 2



1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(циклогексанкарбоніл)-3-(феніл)пропіл]піперазину

оксалат

1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(циклогексанкарбоніл)-3-(феніл)пропіл]піперазину оксалат

А. Одержання циклогексилбензилкетону

До перемішаного розчину N-метил-N-метоксициклогексанкарбоксаміду (7,42ммоль) у 30мл тетрагідрофурану при температурі 0°C у атмосфері азоту додавали розчин бензилмагнійхлориду (2,0М у тетрагідрофурані, 4,5мл, 9,0ммоль). Одержану суміш перемішували при температурі 0°C впродовж 30 хвилин та при кімнатній температурі впродовж 1 години. Додавали діетиловий ефір (50мл) та воду (20мл). Одержаний органічний шар відокремлювали, сушили, фільтрували та концентрували. Шляхом очищення одержаного залишку відгонкою під вакуумом з застосуванням гексанів та етилацетату одержали циклогексилбензилкетон (1,05г) з 70% виходом у вигляді масла.

В. Одержання 2-(2'-циклогексанкарбоніл-2'-феніл)етил-1,3-діоксолану

Відповідно до процедур, опис яких було наведено у Прикладі 1, Етап А, унаслідок реагування циклогексилбензилкетону (5,09ммоль) та 2-бромметил-1,3-діоксолану (7,63ммоль) у присутності гідриду натрію (5,60ммоль) було одержано 2-(2'-циклогексанкарбоніл-2'-феніл)етил-1,3-діоксолан (0,86г) з 59% виходом.

С. Одержання 3-циклогексанкарбоніл-3-фенілпропіональдегіду.

Відповідно до процедур, опис яких було наведено у Прикладі 1, Етап В, унаслідок реагування 2-(2'-циклогексанкарбоніл-2'-феніл)етил-1,3-діоксолану (2,98ммоль) з 1N хлористоводневою кислотою було одержано 3-циклогексанкарбоніл-3-фенілпропіональдегід у вигляді неочищеного продукту з 100% виходом.

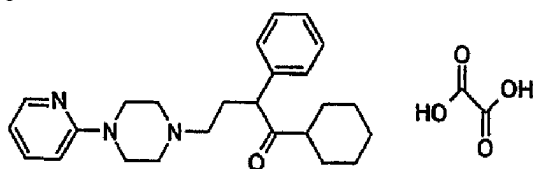
Д. Одержання 1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(циклогексанкарбоніл)-3-(феніл)пропіл]піперазину

Відповідно до процедур, опис яких було наведено у Прикладі 1, Етап С, унаслідок реагування 3-циклогексанкарбоніл-3-фенілпропіональдегіду (1,39ммоль) та 2-метоксифенілпіперазину (1,39ммоль) з триацетоксиборангідридом натрію (1,80ммоль) було одержано чистий продукт, 1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(циклогексанкарбоніл)-3-(феніл)пропіл]піперазин, (464мг), з 79% виходом. Оксалат було одержано за описом, який було наведено перед тим.

Температура розтоплення 149-151°C;

Мас-спектрометрія (m/e): 420 (M⁺).

Приклад 3



1-(2-піридил)-4-[3-(циклогексанкарбоніл)-3-(феніл)пропіл]піперазину оксалат

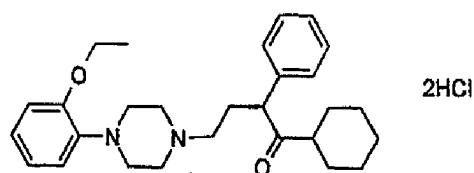
1-(2-піридил)-4-[3-(циклогексанкарбоніл)-3-(феніл)пропіл]піперазину оксалат

Відповідно до процедур, опис яких було наведено у Прикладі 1, Етап С, унаслідок реагування 3-циклогексанкарбоніл-3-фенілпропіональдегіду (1,55ммоль) та 1-(2-піридил)піперазину (1,55ммоль) з триацетоксиборангідридом натрію (2,0ммоль) було одержано чистий продукт, 1-(2-піридил)-4-[3-(циклогексанкарбоніл)-3-(феніл)пропіл]піперазин, (475мг), з 78% виходом. Оксалат було одержано за описом, який було наведено перед тим.

Температура розтоплення 185-187°C;

Мас-спектрометрія (m/e): 391 (M⁺).

Приклад 4



1-(2-етоксифеніл)-4-[3-(циклогексанкарбоніл)-3-(феніл)пропіл]піперазину

дигідрохлорид

1-(2-етоксифеніл)-4-[3-(циклогексанкарбоніл)-3-(феніл)пропіл]піперазину дигідрохлорид

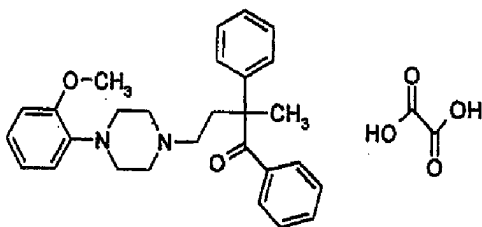
Відповідно до процедур, опис яких було наведено у Прикладі 1, Етап С, унаслідок реагування 3-циклогексанкарбоніл-3-фенілпропіональдегіду (1,02ммоль) та 1-(2-етоксифеніл)піперазину (1,13ммоль) з триацетоксиборангідридом натрію (1,33ммоль) було одержано чистий продукт, 1-(2-етоксифеніл)-4-[3-(циклогексанкарбоніл)-3-(феніл)пропіл]піперазин, (270мг), з 52% виходом. До розчину вільної основи у метанолі додавали необхідну кількість розчину хлористоводневої кислоти у діетиловому ефірі. Згадані розчинники видаляли під зниженим тиском, одержаний продукт сушили під вакуумом з одержанням подвійної хлористоводневої кислоти солі.

Температура розтоплення 180-183°C;

Мас-спектрометрія (m/e): 434 (M⁺).

Приклад 5

5

10 1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(бензоїл)-3-(феніл)бутил]піперазину оксалат

1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(бензоїл)-3-(феніл)бутил]піперазину оксалат

А. Одержання 2-(2'-бензоїл-2'-феніл)пропіл-1,3-діоксолану.

15

Відповідно до процедур, опис яких було наведено у Прикладі 1, Етап А, унаслідок реагування 2-(2'-бензоїл-2'-феніл)етил-1,3-діоксолану (3,54ммоль) та йодметану (10,62ммоль) у присутності гідриду натрію (4,25ммоль) було одержано 2-(2'-бензоїл-2'-феніл)пропіл-1,3-діоксолан (0,60г).

В. Одержання 3-бензоїл-3-фенілбутиральдегіду.

20

Відповідно до процедур, опис яких було наведено у Прикладі 1, Етап В, унаслідок реагування 2-(2'-бензоїл-2'-феніл)пропіл-1,3-діоксолану (0,60г) з 3N хлористоводневою кислотою було одержано 3-бензоїл-3-фенілбутиральдегід у вигляді неочищеного продукту (0,32г).

С. Одержання 1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(бензоїл)-3-(феніл)бутил]піперазину. Відповідно до процедур, опис яких було наведено у Прикладі 1, Етап С, унаслідок реагування 3-бензоїл-3-фенілбутиральдегіду (0,32г) та 1-(2-метоксифеніл)піперазину (0,23г) з триацетоксиборангідридом натрію (0,33г) було одержано чистий продукт, 1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(бензоїл)-3-(феніл)бутил]піперазин, (0,12г). Оксалат було одержано за описом, який було наведено перед тим.

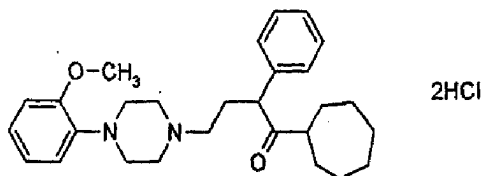
25

Температура розтоплення 192-193°C;

Мас-спектрометрія (m/e): 428 (M⁺).

Приклад 6

30



35

1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(циклогептанкарбоніл)-3-(феніл)пропіл]піперазинудигідрохлорид

1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(циклогептанкарбоніл)-3-(феніл)пропіл]піперазину дигідрохлорид

40

Відповідно до процедур, опис яких було наведено у Прикладі 1, Етап С, унаслідок реагування 3-циклогептанкарбоніл-3-фенілпропіональдегіду (2,52ммоль) та 1-(2-метоксифеніл)піперазину (2,52ммоль) з триацетоксиборангідридом натрію (3,28ммоль) було одержано чистий продукт, 1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(циклогептанкарбоніл)-3-(феніл)пропіл]піперазин, (770мг), з 70% виходом. Подвійну хлористоводневу кислу сіль було одержано за описом, який було наведено перед тим.

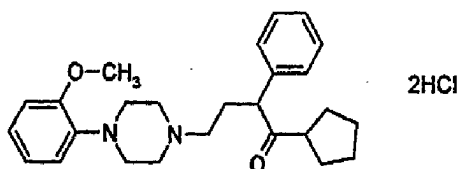
45

Температура розтоплення 193-194°C;

Мас-спектрометрія (m/e): 434 (M⁺).

Приклад 7

50



55

1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(циклогептанкарбоніл)-3-(феніл)пропіл]піперазинудигідрохлорид

1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(циклогептанкарбоніл)-3-(феніл)пропіл]піперазину дигідрохлорид

60

Відповідно до процедур, опис яких було наведено у Прикладі 1, Етап С, унаслідок реагування 3-циклогептанкарбоніл-3-фенілпропіональдегіду (1,36ммоль) та 1-(2-метоксифеніл)піперазину (1,49ммоль) з триацетоксиборангідридом натрію (1,77ммоль) було одержано чистий продукт, 1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(циклогептанкарбоніл)-3-(феніл)пропіл]піперазин, (370мг), з 67% виходом. Подвійну хлористоводневу кислу сіль було одержано за описом, який було наведено перед тим.

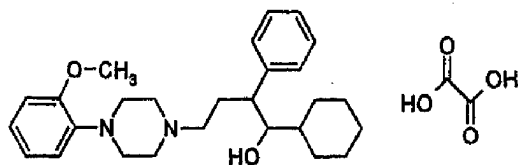
65

Температура розтоплення 210-212°C;

Мас-спектрометрія (m/e): 406 (M⁺).

Приклад 8

5



1-(2-метоксифеніл)-4-[4-(циклогексил)-4-(гідрокси)-3-(феніл)бутил]піперазину

10

оксалат

1-(2-метоксифеніл)-4-[4-(циклогексил)-4-(гідрокси)-3-(феніл)бутил]піперазину оксалат

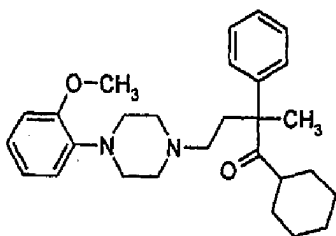
До перемішаного розчину 1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(циклогексанкарбоніл)-3-(феніл)пропіл]піперазину (0,11г, 0,20ммоль) у метиленхлориді (10мл) при температурі -78°C у атмосфері азоту додавали розчин Dibal-H™ (0,89ммоль). Одержану суміш перемішували при температурі -78°C впродовж 1 години, після чого впродовж 16 годин повільно нагрівали до кімнатної температури. Унаслідок розчинення з подальшим очищенням шляхом відгонки під вакуумом було одержано чистий 1-(2-метоксифеніл)-4-[4-(циклогексил)-4-(гідрокси)-3-(феніл)бутил]піперазин (0,086г) з 78% виходом. Оксалат було одержано за описом, який було наведено перед тим.

Температура розтоплення 100-102°C;

Мас-спектрометрія (m/e): 422 (M⁺).

Приклад 9

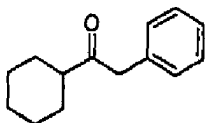
25



30

1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(циклогексанкарбоніл)-3-(феніл)бутил]піперазин.

35

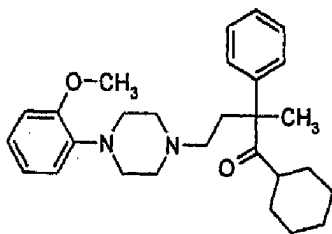


Одержання 2-феніл-1-циклогексан-етан-1-ону.

40

1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(циклогексанкарбоніл)-3-(феніл)бутил]піперазин.

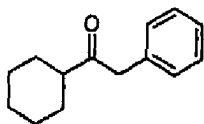
45



50

1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(циклогексанкарбоніл)-3-(феніл)бутил]піперазин.

55

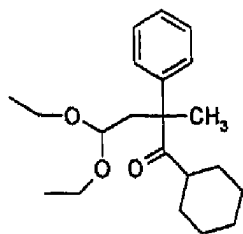


Одержання 2-феніл-1-циклогексан-етан-1-ону.

Одержання 2-феніл-1-циклогексан-етан-1-ону.

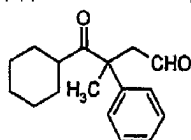
Схема III, етап А: До 5л реакційної судини вносили тетрагідрофуран (1,05л) у атмосфері азоту. Розчин охолоджували за допомогою льодо-ацетонної ванни до температури приблизно -5°C. Після цього через тефлонову трубку додавали рідкий диметиламін (115,9г, 2,57моль). Охолоджувальну ванну видаляли і одержаний розчин витримували з нагріванням до температури приблизно 15-20°C Після цього додавали метилциклогексанкарбоксилат (341,7г, 2,40моль) з одержанням розчину чайного кольору. Після цього повільно (зі швидкістю, яка дозволяла закінчити додавання впродовж періоду часу від приблизно 1,8 години до приблизно 2,2 години) додавали бензилмагнійхлорид (2,52л 2,0М розчину у тетрагідрофурані, 246моль). За допомогою охолоджувальної ванни температуру згаданої реакційної суміші під час згаданого додавання утримували на рівні

приблизно 15-20°C. Після завершення додання бензилмагнійхлориду одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі впродовж приблизно 1-2 годин. Після цього одержану реакційну суміш охолоджували до температури нижче 0°C. Концентровану HCl (709,7г, 7,2моль) змішували з водою (3,08л) і одержаний розчин охолоджували до температури нижче 5°C. Згадану розбавлену кислотну суміш додавали до 22л реакційної судини, яка знаходилась у льодяній ванні. Після цього згадану охолоджену реакційну суміш повільно виливали до охолодженого розбавленого кислотного розчину з перемішуванням. Відбувалась активна екзотермічна реакція (Обережно!). Швидкість додавання згаданої реакційної суміші повинна контролюватись таким чином, щоб температура охолодженого розчину утримувалась на рівні нижче 45°C. Після завершення додання згаданої реакційної суміші до розбавленого кислотного розчину, охолоджену реакційну суміш, яку було одержано, охолоджували до кімнатної температури та pH доводили до рівня приблизно 6,5-7,5 за допомогою достатньої кількості концентрованої HCl. Згадану охолоджену реакційну суміш екстрагували за допомогою трет-бутилметилового ефіру (1,71л). Одержані шари відокремлювали, одержаний органічний шар промивали сумішшю води/трет-бутилметилового ефіру (1,03л/1,37л) з подальшою другою промивкою за допомогою суміші води/трет-бутилметилового ефіру (1,03л/1,03л). Одержані органічні шари змішували, промивали розсолем (683мл), сушили над безводним сульфатом магнію (167г), фільтрували та концентрували під вакуумом. Неочищене масло сушили під незначним вакуумом впродовж 5-16 годин з одержанням неочищеного 2-феніл-1-циклогексан-етан-1-ону (522,3г). Одержаний неочищений матеріал було використано у наступній реакції без додаткового очищення.



Одержання 1,1-діетокси-3-феніл-3-циклогексанкарбонілбутану.

Одержання 1,1-діетокси-3-феніл-3-циклогексанкарбонілбутану
Схема III, етап В: 2-феніл-1-циклогексан-етан-1-он (8,26г, 40,8ммоль) змішували з диметилсульфоксидом (45мл) у 3-горлій 250мл колбі з круглим дном, яку було споряджено магнітною мішалкою, термопарою-цифровим термометром та краплинною лійкою. До одержаного перемішаного розчину додавали трет-бутоксид калію (5,04г, 44,9ммоль). Відбувалась екзотермічна реакція (16°C) і розчин жовтого кольору набував темно-брунатного кольору. Одержану реакційну суміш після завершення додавання додатково перемішували впродовж 15 хвилин, після чого через краплинну лійку впродовж приблизно 10 хвилин прикраплювали бромацетальдегіддіетилацеталь (8,26г, 41,9ммоль). Після цього одержану реакційну суміш нагрівали при температурі 50°C впродовж 2-2,5 години. Згадана реакційна суміш набула жовтого кольору. Після цього згадану реакційну суміш за допомогою льодо-водяної ванни охолоджували до температури приблизно 9,5°C та додавали трет-бутоксид калію (10,07г, 89,7ммоль), унаслідок чого відбувалась екзотермічна реакція і зміна кольору з жовтого на брунатний. Одержану реакційну суміш (без видалення охолоджувальної ванни) додатково перемішували впродовж 15 хвилин з подальшим прикраплюванням йодметану (10,26г, 72,3ммоль, нерозбавлений). Температуру одержаної реакційної суміші підтримували на рівні або нижче 21°C. Температуру реакційної суміші під час додавання йодметану (відбувається екзотермічна реакція) слід утримувати нижче 41-43°C (температура кипіння йодметану). Після завершення додавання одержану реакційну суміш перемішують впродовж 1-4 годин при кімнатній температурі. Після цього згадану реакційну суміш розподіляють поміж трет-бутилметилловим ефіром (100мл) та водою (100мл). Одержану органічну фазу промивали водою (3x50мл), розсолем (50мл), сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували з відсмоктуванням та концентрували під вакуумом з одержанням неочищеного 1,1-діетокси-3-феніл-3-циклогексанкарбоніл-бутану (13,6г) у вигляді масла жовтого кольору. Одержаний неочищений матеріал було використано у подальшій реакції без додаткового очищення.



Одержання 1-циклогексил-2-феніл-бутан-1-он-4-алу.

Схема III, етап С: 1,1-діетокси-3-феніл-3-циклогексанкарбоніл-бутан (74,4г, 224ммоль) розчиняли у ацетоні (800мл) з подальшим доданням 3,0N HCl (800мл). Одержану реакційну суміш перемішували впродовж однієї години при кімнатній температурі. Після цього згадану реакційну суміш концентрували під вакуумом до менше, ніж 1/2 вихідного об'єму, після чого екстрагували метиленхлоридом (800мл). Одержаний органічний екстракт промивали розсолем (300мл), сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували з відсмоктуванням та концентрували під вакуумом з одержанням неочищеного 3-феніл-3-циклогексанкарбоніл-бутан-1-алу (57,8г). За альтернативним варіантом, висушений та відфільтрований розчин метиленхлориду може бути використано безпосередньо на наступному етапі без концентрування.

Одержання

кінцевої

цільової

сполуки.

1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(циклогексанкарбоніл)-3-(феніл)бутил]піперазину.

Схема III, етап D: 3-феніл-3-циклогексанкарбоніл-бутан-1-ол (57,8г, 224ммоль) розчиняли у метиленхлориді (1650мл), після чого додавали 1-(2-метоксифеніл)піперазину гідрохлорид (56,3г, 246ммоль). Можна факультативно додавати оцтову кислоту (41мл) з метою перетворення суспензії на розчин. До одержаного перемішаного розчину повільно додавали триацетоксиборогідрид натрію (60,3г, 284ммоль). Відбувалась екзотермічна реакція з незначним підвищенням температури та утворенням суспензії. Одержану реакційну суміш додатково перемішували впродовж 3 годин при кімнатній температурі. Після цього реакцію припиняли шляхом додавання 2,0N холодного розчину гідроксиду натрію (1050мл), унаслідок чого рН згаданої охолодженої реакційної суміші досягав рівня приблизно 10. Після цього одержану суміш екстрагували метиленхлоридом (двічі, 1л та 300мл). Одержані органічні екстракти змішували, послідовно промивали 1,0N HCl (600мл), 1,0N гідроксидом натрію (600мл), розсоллом (600мл), сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували та концентрували під вакуумом з одержанням згаданої кінцевої цільової сполуки у вигляді густого масла;

УФ (MeOH): $\lambda_{\max}$ =243нм, ϵ_{243} =7110; $\lambda_{\max}$ =281нм, ϵ_{281} =3200;

ІЧ (CDCl₃, см⁻¹) 2937, 2856, 2836, 1698, 1499, 1451, 1377, 1316, 1242, 1029

¹H ЯМР (300МГц, диметилсульфоксид), δ 7,75 (2H, m), 7,55 (2H, m), 6,93 (3H, m), 6,85 (2H, m), 3,75 (3H, s), 2,90 (4H, m), 2,43 (4H, m), 2,08 (5H, m), 1,5 (10H, m), 1,05 (3H, m)

¹³C ЯМР (300МГц, диметилсульфоксид) δ 214,18, 151,94, 141,25, 141,23, 128,45, 126,85, 126,74, 122,22, 120,79, 117,81, 111,97, 55,28, 54,54, 53,67, 53,13, 50,01, 45,30, 33,75, 30,44, 30,12, 25,21, 24,98, 24,93, 19,94.

Аналітично вираховано для C₂₈H₃₈N₂O₂: C, 77,38; H, 8,81; N, 6,45.

Встановлено: C, 76,44; H, 8,89; N, 6,01.

Одержання 1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(циклогексанкарбоніл)-3-(феніл)бутил]піперазинмалеату.

1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(циклогексанкарбоніл)-3-(феніл)бутил]піперазин (який було одержано безпосередньо перед цим) розчиняли у теплому метанолі (50мл) з подальшим додаванням малеїнової кислоти (26,8г) та трет-бутилметилового ефіру (200мл). Одержану суміш концентрували до одержання пасти, після чого поновно розчиняли шляхом додавання метанолу (приблизно 15мл) та трет-бутилметилового ефіру (200мл). До одержаної суміші вносили затравку. Після започаткування кристалізації додавали додаткову кількість трет-бутилметилового ефіру (300мл). Одержану суміш фільтрували з відсмоктуванням, одержану тверду речовину промивали трет-бутилметилловим ефіром та сушили під вакуумом впродовж 5 годин при температурі 40°C з одержанням згаданої цільової сполуки (122г).

На додаток до цього, пересічний фахівець у цій галузі може одержати згадану цільову сполуку, 1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(циклогексанкарбоніл)-3-(феніл)бутил]піперазин, шляхом, аналогічним до процедур, опис яких було наведено перед тим, з 3-циклогексанкарбоніл-3-фенілбутиральдегіду та 1-(2-метоксифеніл)піперазину за загальним описом, який наведено на Схемі V.

Одержання 1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(циклогексанкарбоніл)-3-(феніл)бутил]піперазину дигідрохлориду

Згадана цільова сполука може бути одержана пересічним фахівцем у цій галузі шляхом, аналогічним одержанню вищезгаданого малеату з вільної основи та хлористоводневої кислоти у вигляді твердої речовини білого кольору; температура розтоплення (диференційна сканувальна калориметрія)=192,81°C.

Одержання (+)-1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(циклогексанкарбоніл)-3-(феніл)бутил]піперазину та (-)-1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(циклогексанкарбоніл)-3-(феніл)бутил]піперазину.

Схема III, етап E:

Матеріали:

Набивка Chiralpak AD Bulk, 20 мікрон

Ацетонітрил

3A спирт

8см колонка Prochrom

Система Prochrom LC-80/система збирання

Приготування колонки: Автоматизовану систему ProChem LC-80 з 8x19см колонкою Prochrom (компанія ProChem, 5622 West 73rd Street, Індіанополіс, IN 46278) заповнюють суспензією з використанням приблизно 500г Chiralpak AD (компанія Chiral Technologies, 730 Springdale Drive, Екстон, PA19341) у пропанолі (1л). Готують елюент, до складу якого входить приблизно 5% 3A спирту у ацетонітрилі. Швидкість потоку через колонку дорівнювала 155мл/хв, детектор виставляли на 280нм. Рацемічну суміш 1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(циклогексанкарбоніл)-3-(метил)-3(феніл)пропіл]піперазину (25г) розчиняли у ацетонітрилі (50мл). Приблизно 3г цього розчину вносили до колби та розбавляли ацетонітрилом (50мл). Після цього одержаний розчин закачують до колонки для започаткування відокремлення (+) та (-) енантіомерів 1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(циклогексанкарбоніл)-3-(феніл)бутил]піперазину. Після цього збирали фракції, причому першим було елюйовано (-) енантіомер. Тривалість циклу дорівнювала приблизно 15 хвилинам.

Енантіомерний надлишок двох згаданих відокремлених ізомерів визначали за наведених далі умов:

Колонка: 46x15см Chiralcel OH-H

Елюент: 3% етанолу у гептані з 0,2% диметиламіну

Швидкість потоку: 0,6мл/хв

Температура: довколишнього середовища

УФ: 280нм

% ee для згаданого (-) енантіомеру 96,4%.

% ee для згаданого (+) енантіомеру 96,6%.

Одержання (+)-1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(циклогексанкарбоніл)-3-(феніл)бутил]піперазину дигідрохлориду.

Схема III, етап F: (+) 1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(циклогексанкарбоніл)-3-(феніл)бутил]піперазин (15,0г, 34,5ммоль, було одержано перед тим) розбавляли метанолом (40мл). До цього розчину додавали HCl (9,58г, 26,3% розчину у метанолі, 69,0ммоль). У одержаній суміші почали утворюватись желатиноподібні кристали; впродовж декількох хвилин суміш перетворилась на тверду речовину. До згаданої суміші з енергійним перемішуванням додавали діетиловий ефір (100мл). Одержану тверду речовину білого кольору відфільтровували з відсмоктуванням, після чого сушили під вакуумом при температурі 45°C впродовж двох днів з одержанням згаданої цільової сполуки (13,4г, 76%) у вигляді твердої речовини білого кольору;

температура розтоплення (DSC=диференційна сканувальна калориметрія)=195,58°C

ІЧ (CDCl₃, см⁻¹) 2976,2939, 1700, 1502, 1462, 1451, 1267, 1243, 1021;

¹H ЯМР (300МГц, диметилсульфоксид), δ 7,40 (2H, m), 7,31 (3H, m), 7,03 (3H, m), 6,90 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,49 (4H, m), 3,16 (5H, m), 2,64 (1H, m), 2,40 (3H, m), 1,56 (3H, s), 1,46 (4H, m), 1,11 (5H, m), 0,86 (1H, m);

¹³C ЯМР (300МГц, диметилсульфоксид) δ 213,46, 151,84, 139,56, 138,12, 128,72, 127,37, 126,86, 124,29, 120,85, 118,71, 112,29, 55,48, 54,06, 52,20, 50,78, 50,57, 46,93, 45,14, 30,31, 30,16, 25,15, 24,91, 24,89, 19,15;

HRMS вираховано для C₂₈H₃₉N₂O₂ (MH⁺): 435,3012.

Встановлено: 435,3018.

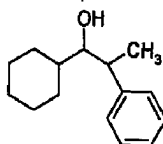
[α]_D²⁵=+76,53° (c=1, MeOH), ee 99,3% (Хіральна HPLS)

Одержання (+)-1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(циклогексанкарбоніл)-3-(феніл)бутил]піперазину моногідрохлориду.

Схема III, етап F: (+) 1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(циклогексанкарбоніл)-3-(феніл)бутил]піперазин (6,05г, 13,9ммоль) розбавляли трет-бутилметиловим ефіром (120мл) з подальшим доданням HCl (2,2М розчин у ізопропанолі, 6,3мл, 13,9ммоль, який було одержано з 0,80г газоподібної HCl у 10мл ізопропанолу). Згадана суміш перетворювалась на суміш масла та твердої речовини, яка, при подальшому перемішуванні, давала однорідний кристалічний матеріал. Згадану суміш відфільтровували з відсмоктуванням та промивали трет-бутилметиловим ефіром з одержанням твердої речовини білого кольору, яку сушили під вакуумом при температурі 45°C (5,74г, 96,2% ee).

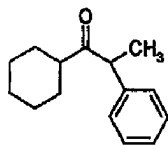
(+)-1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(циклогексанкарбоніл)-3-(феніл)бутил]піперазину моногідрохлорид можна одержати у спосіб, аналогічний вищенаведеному, з використанням еквіваленту концентрованого водного розчину HCl замість газоподібної HCl.

Альтернативне одержання 1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(циклогексанкарбоніл)-3-(феніл)бутил]піперазину.



Одержання 1-циклогексил-2-фенілпропанолу.

Схема IV, етап A: До розчину циклогексилмагнійхлориду (50ммоль) у 25мл Et₂O та 40мл тетрагідрофурану при температурі -5°C додавали розчин 2-фенілпропанальдегіду (5,36г, 40ммоль) у 10мл тетрагідрофурану. Реакція відбувалась з підвищенням температури до 5°C. Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 75 хвилин одержаний розчин виливали до 1N HCl (яка мала температуру танення льоду), екстрагували толуолом, сушили над MgSO₄ та концентрували з одержанням згаданої цільової сполуки у вигляді безбарвного масла (6,15г, 70%): ¹H ЯМР (d⁶-DMSO): δ 7,23-7,30 (m, 2H, феніл CH), 7,15-7,22 (m, 3H, феніл CH), 4,17-4,51 (br s, 1H, -OH), 3,23-3,33 (m, 1H, R₂CHOH), 2,78 (dq, J=7,0Гц, J=7,1Гц, 1H, -CH(CH₃)Ph), 1,23-1,83 (m, 6H, циклогексил CH), 1,20 (d, J=6,9Гц, 3H, -CH(CH₃)Ph), 0,88-1,18 (m, 5H, циклогексил CH).

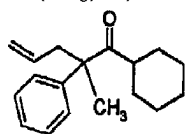


Одержання циклогексил 1-фенілетилкетону.

Схема IV, етап B: Диметилсульфоксид (118мл, 1,6674ммоль) прикраплювали до розчину 126,42г (0,579ммоль) 1-циклогексил-2-фенілпропанолу у 1737мл CH₂Cl₂ (який було охолоджено у льодо-ацетоновій ванні). Через 29 хвилин додавали 147,93г (1,0422ммоль) P₂O₅. Через 11 хвилин охолоджувальну ванну видаляли. Реакція у аліквоті, яку було охолоджено Et₃N, завершувалась через 3 години при кімнатній температурі. Одержану реакційну суміш охолоджували за допомогою льодо-ацетонової ванни. До згаданої охолодженої реакційної суміші впродовж 30 хвилин прикраплювали Et₃N (282мл, 2,0265ммоль). Згадану охолоджувальну ванну видаляли і одержану суміш перемішували впродовж ночі при кімнатній температурі. Одержану реакційну суміш охолоджували шляхом прикраплювання 500мл 3N HCl (водяний розчин) (pH=0). Після збовтування у ділільній лійці одержану водяну фазу видаляли. Одержану органічну фазу промивали 500мл 3N HCl (водяний розчин) (pH=0), двічі промивали 1л 10% K₂CO₃ (водяний розчин) (pH=12;12), тричі промивали 500мл NaOCl (водяний розчин), промивали 1л води, промивали 1л 25% NaCl (водяний розчин), сушили над MgSO₄, піддавали гравітаційному фільтруванню та концентрували під вакуумом з вуглекислотним вловлювачем зі збиранням Me₂S. Одержали згадану цільову сполуку (107,01г, 85,437%) у вигляді масла бурштинового кольору.

¹H ЯМР (d⁶-DMSO): δ 7,30-7,37 (m, 2H, феніл CH), 7,21-7,28 (m, 3H, феніл CH), 4,08 (q, J=6,9Гц, 1H,

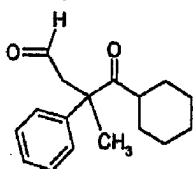
-CH(CH₃)Ph), 2,40-2,49 (m, 1H, циклогексил CH), 1,82-1,84 (m, 1H, циклогексил CH₂), 1,67-1,69 (m, 1H, циклогексил CH₂), 1,52-1,63 (m, 1H, циклогексил CH₂), 1,34-1,43 (m, 1H, циклогексил CH₂), 1,26 (d, J=6,9Гц, 3H, -CH(CH₃)Ph), 1,01-1,24 (m, 4H, циклогексил CH₂).



Одержання 2-феніл-2-метил-4-пентеноїлциклогексану.

Схема IV, етап С; Розчин 31,39г (0,2797моль) t-BuOK у 100мл тетрагідрофурану прикращлювали до розчину 55,00г (0,2543моль) циклогексил 1-фенілетилкетону та 26,4мл (0,3052моль) алілброміду у 136мл тетрагідрофурану (який було охолоджено у льодо-ацетонів ванні). До одержаної реакційної суміші додавали тетрагідрофуранові змиви (16мл). Після завершення додання згадану охолоджувальну ванну видаляли. Після завершення реакції (2 години) одержану реакційну суміш охолоджували 300мл 1N HCl (pH=0) та екстрагували 300мл гептану. Одержаний гептановий екстракт промивали 10% NaHCO₃ (водяний розчин) (pH=9), сушили над MgSO₄, піддавали гравітаційному фільтруванню та концентрували під вакуумом з одержанням цільової сполуки (59,70г, 91,58%) у вигляді масла бурштинового кольору.

¹H ЯМР (d⁶-DMSO): δ 7,32-7,42 (m, 2H, феніл CH), 7,24-7,31 (m, 3H, феніл CH), 5,34-5,47 (m, 1H, -CH=CH₂), 5,02 (dd, J=17,1Гц, J=2,1Гц, 1H, -CH=CH-H (транс), 4,97 (ddd, J=10,2Гц, J=2,2Гц, J=1,0Гц, 1H, -CH=CH-H (цис, W-сполучення), 2,66 (ddd, J=14,2Гц, J=6,9Гц, J=1,0Гц, 1H, -C H₂CH=CH₂), 2,59 (ddd, J=14,2Гц, J=7,3Гц, J=1,0Гц, 1H, -CH₂CH=CH₂), 2,38-2,49 (m, 1H, циклогексил CH), 1,48-1,69 (m, 4H, циклогексил CH₂), 1,46 (s, 3H, -CH(CH₃)Ph), 1,36-1,44 (m, 1H, циклогексил, CH₂), 0,82-1,36 (m, 5H, циклогексил CH₂).



Одержання 4-циклогексил-3-метил-4-оксо-3-фенілбутиральдегіду.

Схема IV, етап D: Каламутну суміш 56,50г (0,2204моль) 2-феніл-2-метил-4-пентеноїлциклогексану та невеликої кількості (приблизно 10мг) барвнику "Судан III" у 220мл MeOH (який було охолоджено у вуглекислотноацетонів ванні при температурі -20°C) впродовж 4 годин барботували озonom, доки рожевий колір не перетворився на біло-жовтий. Після вичерпання усього олефіну до згаданої реакційної суміші додавали Me₂S (50мл). Охолоджувальну ванну видаляли. Температура реакційної суміші, унаслідок проходження екзотермічної реакції, підвищувалась до 38°C; згадану суміш охолоджували у охолоджувальній ванні до припинення екзотермічної реакції. Після цього згадану охолоджувальну ванну видаляли, згадану суміш перемішували впродовж ночі. Одержаний реакційний розчин концентрували під вакуумом з вуглекислотним вловлювачем для збирання надлишку Me₂S з одержанням 83,65г неочищеного 4-циклогексил-3-метил-4-оксо-3-фенілбутиральдегіддиметилацеталу у вигляді масла рожевого кольору:

¹H ЯМР (d⁶-DMSO): δ 7,34-7,39 (m, 2H, феніл CH), 7,24-7,30 (m, 3H, феніл CH), 3,99 (dd, J=4,2Гц, J=5,9Гц, 1H, CH(OCH₃)₂), 3,14 (s, 3H, CH(OCH₃)₂), 3,06 (s, 3H, CH(OCH₃)₂), 2,34-2,43 (m, 1H, циклогексил CH), 2,10-2,20 (m, 2H, CH₂CH(OCH₃)₂), 1,55-1,67 (m, 1H, циклогексил CH₂), 1,53 (s, 3H, R₂C(CH₃)Ph), 0,80-1,52 (m, 9H, циклогексил -CH₂).

До розчину 82,65г (66,29г, 0,2177моль) 4-циклогексил-3-метил-4-оксо-3-фенілбутиральдегіддиметилацеталу у 539мл ацетону додавали 539мл 3N HCl (водяний розчин) при кімнатній температурі. Після завершення реакції (2 години), одержану суміш концентрували з одержанням 426,5г (або 1/3 об'єму) залишку (кімнатна температура-40°C). Одержаний залишок вміщував, головним чином, воду (pH=0); згаданий залишок двічі екстрагували 300 мл трет-бутилметилового ефіру. Одержаний ефірний екстракт промивали 300мл 25% NaCl (водяний розчин), сушили над MgSO₄, піддавали гравітаційному фільтруванню та концентрували з одержанням 54,92г (97,65%) цільової сполуки у вигляді масла рожевого кольору: ¹H ЯМР (d⁶-DMSO): δ 9,54 (t, J=2,0Гц, 1H, -CHO), 7,36-7,45 (m, 2H, феніл CH), 7,28-7,35 (m, 3H, феніл CH), 2,95 (dd, J=16,6Гц, J=1,9Гц, 1H, CH₂CHO), 2,85 (dd, J=16,6Гц, J=1,7Гц, 1H, CH₂CHO), 2,41-2,49 (m, 1H, циклогексил CH), 1,72 (s, 3H, R₂C(CH₃)Ph), 0,85-1,66 (m, 10H, циклогексил -CH₂).

Одержання кінцевої цільової сполуки,
1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(циклогексанкарбоніл)-3-(феніл)бутил]піперазину.

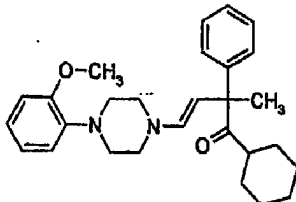
Схема IV, етап E: До суспензії 13,72г (0,05310моль) 4-циклогексил-3-метил-4-оксо-3-фенілбутиральдегіду та 11,57г (0,05058моль) 1-(2'-метоксифеніл)піперазину гідрохлориду у 391мл CH₂Cl₂ додавали 9,7мл AcOH для забезпечення однорідності одержаної реакційної суміші. До одержаного реакційного розчину повільно додавали 14,63г (0,06904моль) NaBH(OAc)₃. Після перемішування впродовж 4 днів (реакція повинна завершитись впродовж 2-5 годин) додавали 200мл 1N HCl (водяний розчин) для охолодження згаданої реакційної суміші (pH=1). Одержану суміш екстрагували 200мл CH₂Cl₂. Одержаний CH₂Cl₂ екстракт знову промивали 200мл 1N HCl (водяний розчин) (pH=1). Обидва HCl (водяний розчин) змиви змішували та зберігали. Одержаний органічний екстракт промивали 200мл 1N NaOH (водяний розчин) (pH=14). Утворену емульсію розбивали шляхом додання 100мл води та 100мл трет-бутилметилового ефіру. Одержану органічну фазу знову промивали 200мл 1N NaOH (водяний розчин) (pH=14), 200мл 25% NaCl (водяний розчин), сушили над MgSO₄, піддавали

гравітаційному фільтруванню та концентрували з одержанням 22,74г неочищеної цільової сполуки у вигляді масла бурштинового кольору. Результати HPLC аналізу проти чистого стандарту показали, що до складу неочищеного продукту у вигляді масла входило 13,66г (61,71%) цільової сполуки.

До згаданого змішаного HCl змиву додавали 28,44г NaOH (розчин) для одержання основної реакції суміші (pH=14). Одержану каламутну суміш двічі екстрагували 100мл CH₂Cl₂. Одержані CH₂Cl₂ екстракти змішували, промивали 25% NaCl (водяний розчин), сушили над MgSO₄, піддавали гравітаційному фільтруванню та концентрували з одержанням 1,86г залишку у вигляді масла бурштинового кольору, до складу якого входило 0,096г (загалом=62,15%) цільової сполуки та 1,05г (10,8% виділення) 1-(2'-метоксифеніл)піперазину.

¹H ЯМР (d⁶-DMSO): δ 7,35-7,43 (m, 2H, феніл CH), 7,26-7,32 (m, 3H, феніл CH), 6,89-6,96 (m, 2H, феніл CH), 6,83-6,88 (m, 2H, феніл CH), 3,76 (s, 3H, OCH₃), 2,80-3,03 (m, 4H, піперазин CH₂), 2,34-2,49 (m, 4H, піперазин CH₂), 1,91-2,24 (m, 4H), 1,52-1,62 (m, 2H, циклогексил CH₂), 1,51 (s, 3H, R₂C(CH₃)Ph), 1,34-1,48 (m, 2H, циклогексил -CH₂), 1,13-1,27 (m, 4H, циклогексил -CH₂), 1,00-1,10 (т, 2H, циклогексил -CH₂), 0,83-1,00 (m, 1H, циклогексил -CH₂).

Альтернативне одержання кінцевої цільової сполуки.



Одержання енаміну.

Схема V, етап А: До розчину 25,00г (0,1093моль) 1-(2'-метоксифеніл)піперазину гідрохлориду у 42мл води додавали 14,5мл (0,109моль) концентрованого розчину (29,4%) NH₄OH (водяний розчин) (pH=9). Одержану суміш двічі екстрагували 250мл суміші тетрагідрофурану:толуолу (1:1, у об'ємному відношенні). Одержані органічні екстракти змішували, сушили над MgSO₄, піддавали гравітаційному фільтруванню та концентрували з одержанням 20,17г (96,00%) 1-(2'-метоксифеніл)піперазину у вигляді масла блідо-зеленого кольору. ¹H ЯМР (d⁶-DMSO): δ 6,90-6,97 (m, 2H, феніл CH), 6,83-6,90 (m, 3H, феніл CH), 3,77 (s, 3H, OCH₃), 2,77-2,91 (m, 8H, піперазин CH₂), 2,49-2,53 (m, 1H, NH). Розчин 9,55г (0,0370моль) 4-циклогексил-3-метил-4-оксо-3-фенілбутиральдегіду у 10мл iPrOAc додавали до 6,77г (0,0352моль) нерозбавленого 1-(2'-метоксифеніл)піперазину. Згадана суміш ставала каламутною, після додання 10мл iPrOAc вона перетворювалась на тверду масу. Згадану тверду речовину суспендували 45мл iPrOAc. Через 1,5 години реакція завершувалась. Одержану тверду речовину фільтрували під вакуумом, промивали 10мл iPrOAc та сушили на повітрі з одержанням 9,81г (64,4%) чистого енаміну у вигляді порошку не зовсім білого кольору. Одержаний фільтрат концентрували з одержанням 6,40г неочищеного енаміну;

¹H ЯМР (d⁶-DMSO): δ 7,31-7,43 (m, 2H, феніл CH), 7,20-7,31 (m, 3H, феніл CH), 6,82-7,04 (m, 4H, феніл CH), 6,06 (d, J=14,2Гц, 1H, CR₃CH=CHNR₂ (транс), 4,98 (d, J=14,2Гц, 1H, CR₃CH=CHNR₂ (транс), 3,80 (s, 3H, OCH₃), 2,93-3,15 (m, 8H, піперазин CH₂), 2,38-2,49 (m, 1H, циклогексил CH), 1,59-1,72 (m, 2H, циклогексил CH₂), 1,47-1,59 (m, 2H, циклогексил -CH₂), 1,40 (s, 3H, R₂C(CH₃)Ph), 1,21-1,34 (m, 3H, циклогексил -CH₂), 1,03-1,21 (m, 2H, циклогексил -CH₂), 0,83-1,03 (m, 1H, циклогексил -CH₂).

Одержання кінцевої цільової сполуки

Схема V, етап В: До 5,35г (0,00101моль) 5% Pd/C у 500мл колбі Парра, яку було охолоджено на льодяній ванні, додавали 8,68г (0,02101моль) енаміну, який було одержано перед тим. До суміші твердих речовин додавали 40мл IPA, який було охолоджено у морозильній камері (-22°C). Н₂ вводили під тиском 50фунтів/дюйм² (3,515кг/см²) і одержану суміш збовтували впродовж 2 днів при кімнатній температурі до завершення реакції. Одержану суспензію чорного кольору фільтрували під вакуумом та концентрували з одержанням 8,70г безбарвного масла. Згаданий каталізатор Pd/C промивали 50мл IPA з перемішуванням. Одержану суспензію чорного кольору фільтрували під вакуумом. Одержаний фільтрат змішували з 8,70г залишку та концентрували з одержанням 10,03г кінцевої цільової сполуки у вигляді безбарвного масла.

Далі наведено додаткові сполуки, які входять до об'єму цього винаходу та які може одержати пересічний фахівець у цій галузі шляхом, аналогічним до процедур, опис яких було наведено перед тим:

- 10) (+)-1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(циклогексанкарбоніл)-3-(феніл)бутил]піперазину дигідробромід;
- 11) (+)-1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(циклогексанкарбоніл)-3-(феніл)бутил]піперазину моногідробромід;
- 12) (+)-1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(циклогексанкарбоніл)-3-(феніл)бутил]піперазину сукцинат, 1:1;
- 13) (+)-1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(циклогексанкарбоніл)-3-(феніл)бутил]піперазину сукцинат, 2:1;
- 14) (+)-1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(циклогексанкарбоніл)-3-(феніл)бутил]піперазину фосфат;
- 15) (+)-1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(циклогексанкарбоніл)-3-(феніл)бутил]піперазину d-тарtrat;
- 16) (+)-1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(циклогексанкарбоніл)-3-(феніл)бутил]піперазину 1-тарtrat;
- 17) (+)-1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(циклогексанкарбоніл)-3-(феніл)бутил]піперазину малеат;

Активність на 1A рецепторі серотоніну

Згадані сполуки за цим винаходом є вибілковими антагоністами на 1A рецепторі серотоніну. Недолік попередньо знаних сполук з активністю на 1A рецепторі полягав, як правило, у тому, що вони мали також інші активності відносно центральної нервової системи. Зараз фармакологи та лікарі добре розуміють, що фармацевтичні лікарські засоби, які мають одну фізіологічну активність або такі, необхідна активність яких є

набагато вищою за інші, є набагато переважнішими для застосування під час лікування, аніж сполуки (наприклад, піндопол), які мають численні активності при майже такій же самій дозі.

Багато інших відомих антагоністів 1A рецептору серотоніну мають також, як правило, α -адренергічну, β -адренергічну або допамін-2 активність і є, таким чином, неселективними щодо 1A активності.

Здатність сполук за цим винаходом до зв'язування 5-HT_{1A} рецептору визначали за допомогою модифікованої реакції зв'язування, опис якої було наведено Тейлором (Taylor) та іншими, (J. Pharmacol. Exp. Ther., 236, 118-125, 1986); та Вонгом (Wong) та іншими, Pharm. Biochem. Behav., 46, 173-77 (1993). Мембрани для згаданої реакції зв'язування одержували від пацюків-самців лінії Sprague-Dawley (150-250г). Тварин забивали шляхом декапітації, головний мозок швидко охолоджували та препарували для одержання гіпокампу. Мембрани гіпокампу готували або у той же самий день, або гіпокампи зберігали у замороженому стані (-70°C) до дня приготування мембран. Мембрани готували шляхом гомогенізації тканин за допомогою гомогенізатору впродовж 15 секунд у 40 об'ємах Трис-HCl буферу, який мав температуру танення льоду (50мМ, pH 7,4 при температурі 22°C). Одержаний гомогенат центрифугували при 39800gx впродовж 10 хвилин. Після цього одержаний осад ресуспендували у тому ж самому буфері і процес центрифугування та ресуспендування повторювали ще тричі для промивки мембран. Між другою та третьою промивками ресуспендовані мембрани інкубували впродовж 10 хвилин при температурі 37°C для полегшення видалення ендогенних лігандів. Кінцевий осад ресуспендували у 67мМ Трис-HCl буфері, pH 7,4, до концентрації 2мг вихідної маси сирої тканини/200мкл. Одержаний гомогенат зберігали у замороженому стані (-70°C) до дня проведення реакції зв'язування. Кожна пробірка для реакції зв'язування мала кінцевий об'єм 800мкл та вміщувала наступне: Трис-HCl буфер (50мМ), парглілін (10мкМ), CaCl₂ (3мМ), [³H]8-OH-DPAT (1,0нМ), відповідні розведення необхідних лікарських засобів та ресуспендовані мембрани, маса яких була еквівалентною 2мг вихідної маси сирої тканини з кінцевим pH 7,4. Згадані експериментальні пробірки було інкубовано впродовж 10 або 15 хвилин при температурі 37°C; після цього вміст згаданих пробірок піддавали прискореному фільтруванню через GF/B фільтри (які було попередньо оброблено 0,5% поліетиленіміном), з подальшими чотирма промивками (1мл) буфером, який мав температуру танення льоду. Кількісне визначення рівня радіоактивності згаданих фільтрів здійснювали за допомогою рідинного сцинтиляційного спектрометра; питоме зв'язування [³H]8-OH-DPAT на 5-HT_{1A} ділянках визначали як різницю між кількістю [³H]8-OH-DPAT, яку було зв'язано у присутності та за відсутності 10мкМ 5-HT.

Значення IC₅₀, тобто концентрацію, необхідну для 50% пригнічення зв'язування, визначали за 12-крапковими конкуренційними кривими з застосуванням нелінійного регресійного аналізу (SYSTAT, компанія SYSTAT, Inc., Еванстон, Іллінойс). Значення IC₅₀ перетворювали на значення K_i за допомогою рівняння Ченга-Прусова (Cheng-Prusoff) (Biochem. Pharmacol., 22, 3099-3108 (1973)). Усі експерименти було здійснено з потрійним повтором.

Додаткові реакції зв'язування деяких сполук за цим винаходом було здійснено за експериментальною методикою з застосуванням лінії клонованих клітин, які експресують 1A рецептор серотоніну, замість мембран гіпокампу. Опис таких ліній клонованих клітин було наведено у роботах Фарджіна (Fargin) та інших, J. Bio. Chem., 264, 14848-14852 (1989), Ауна (Aune) та інших, J. Immunology, 151, 1175-1183 (1993) та Реймонда (Raymond) та інших, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 346, 127-137 (1992). Результати експериментів зі згаданими лініями клітин по суті співпадають з результатами, які було одержано з застосуванням мембран гіпокампу.

Випробування 5HT_{1A} антагоністів in vivo

а) Підшкірна проба з 5HT_{1A} антагоністами

Сполуки (ряд підшкірних доз) було випробувано на активність блокування поведінкових реакцій та гіпотермії, індукованих 8-OH-DPAT. У пацюків-самців лінії Sprague Dawley (масою приблизно 250г, від компанії Harlan Sprague Dawley) реєстрували відведення нижньої губи (LLR) та витягнуте положення тіла (FBP). Для визначення як LLR, так і FBP було використано бальну шкалу від 0 до 3 (Вулф (Wolff), 1997). При визначенні поведінкової реакції за LLR, "0" означав нормальне положення губ; "1" означала незначне розведення губ; "2" означала, що губи було розведено з деякою помітною частиною зубів; "3" означала, що губи було повністю відкрито з усіма оголеними передніми зубами. При визначенні FBP, індекс "0" означав нормальне положення тіла; "1" вказувала на те, що живіт знаходився на підлозі, у той час як спина була у нормальному вигнутому положенні; "2" означала те, що живіт знаходився на підлозі, у той час як спину було випрямлено та дещо піднято на ділянці між лопатками та стегнами; "3" означала, що живіт було притулено до підлоги, а спину було вирівняно таким чином, що лопатки та стегна знаходились на одному рівні. Температуру тіла у балах реєстрували безпосередньо після визначення поведінкових реакцій за допомогою ректального зонду, який було введено на глибину 5,0см. За 35 хвилин до бальної оцінки поведінкових реакцій пацюкам підшкірно впорскували експериментальну сполуку (у дозах 0мг/кг, 0,3мг/кг, 1,0мг/кг та 3,0мг/кг); за 20 хвилин до бальної оцінки поведінкових реакцій тваринам впорскували [³H]8-OH-DPAT (0,1мг/кг підшкірно).

б) Підшкірна проба з 5HT_{1A} агоністами

Згадані сполуки також було піддано випробуванням з використанням лише однієї високої дози 10мг/кг підшкірно з метою визначення індукування цими сполуками гіпотермії, яка нагадувала б дію 5HT_{1A} агоністів.

Велика активність сполук за цим винаходом на 1A рецепторі серотоніну забезпечує цим сполукам можливість цілого ряду фармацевтичних та терапевтичних застосувань. Одним зі згаданих застосувань є спосіб надання допомоги (з метою позбавлення від цієї звички) людині, яка знаходиться у залежності від уживання тютюну або нікотину.

Неуживання тютюну або нікотину.

Добре відомо, що наслідком хронічного введення нікотину є виникнення толерантності і, врешті-решт, залежності. Уживання тютюну стало надзвичайно поширеним в усіх країнах, незважаючи на добре відомі шкідливі ефекти уживання тютюну у будь-яких формах. Зрозуміло, таким чином, що уживання тютюну надзвичайно швидко перетворюється на звичку, якщо не на звикання, і що його уживання надає тому, хто його уживає, приємні та жадані відчуття, незважаючи навіть на те, що той, хто його уживає, повністю усвідомлює згубні довгострокові хвороботворні ефекти тютюну.

Нещодавно було започатковано енергійні кампанії проти уживання тютюну і зараз загальновідомим є те, що припинення паління тягне за собою численні неприємні симптоми неуживання, які включають дратівливість, тривогу, стан збудження, нездатність до концентрування уваги, запаморочення голови, безсоння, тремор, підвищене відчуття голоду та збільшення ваги, а також, звичайно, дуже великий потяг до тютюну.

На цей час, можливо, найпоширенішим способом надання допомоги у разі припинення уживання тютюну є нікотинозамісна терапія, яка полягає у використанні нікотинівмісної жувальної гумки або застосуванні пластрів, які забезпечують введення нікотину через шкіру. Загальновідомо, однак, що нікотинозамісна терапія є менш ефективною без психотерапії та тренувань, спрямованих на зміну звичок.

Згаданий спосіб за цим винаходом може широко застосовуватись для надання допомоги людям, які бажають припинити або зменшити уживання тютюну або нікотину. Найпоширенішою формою уживання тютюну є паління, найчастіше, паління сигарет. Цей винахід є також придатним для руйнування звички до паління тютюну у будь-яких формах, а також до його нюхання, жування і т.ін. Цей спосіб є корисним також для тих, хто повністю або частково перейшов на нікотинозамісну терапію замість уживання тютюну. Таким чином, таким пацієнтам може бути надана допомога, спрямована на скорочення або навіть повне ліквідування їхньої залежності від нікотину в усіх формах.

Слід розуміти, що цей винахід є корисним для запобігання симптомам абстиненції або полегшення їх, якщо вони з'являються у пацієнтів, які намагаються позбутися звички або скоротити уживання тютюну або нікотину. Розповсюдженими симптомами абстиненції у таких людей є, як мінімум, дратівливість, тривога, стан збудження, нездатність до концентрування уваги, запаморочення голови, безсоння, тремор, підвищене відчуття голоду та збільшення ваги, а також дуже великий потяг до тютюну або нікотину. Профілактика або полегшення таких симптомів, у разі, коли вони є спричинені або обумовлені припиненням або обмеженням уживання пацієнтом тютюну або нікотину, є бажаним результатом цього винаходу та його важливим аспектом.

Цей винахід здійснюється шляхом введення ефективної кількості сполуки Формули I або формули Ia пацієнту, який потребує або здійснює обмеження або припинення уживання тютюну або нікотину.

Як використано у цьому описі, згаданий термін "пацієнт" означає теплокровну тварину, наприклад, ссавця. До об'єму згаданого терміну "пацієнт" входять люди, собаки, пацюки, миші і т.ін. Зрозуміло, що переважним пацієнтом є людина.

Ефективною кількістю сполуки Формули I або формули Ia є кількість або доза згаданої сполуки, яка забезпечує необхідний ефект у пацієнта, який діагностується або лікується. Згадана доза сполуки Формули I або формули Ia до введення є ефективною у широкому діапазоні, який взагалі складає від приблизно 1мг/день до приблизно 200мг/день; денна доза, як звичайно, може вводиться у вигляді однієї ударної дози або у вигляді подрібнених доз, у залежності від рішення лікаря, який займається цим випадком. Більш переважний діапазон дозувань становить від приблизно 5мг/день до приблизно 100мг/день; інші діапазони дозувань, яким може надаватися перевага за певних обставин, становлять від приблизно 10мг/день до приблизно 50мг/день; від приблизно 5мг/день до приблизно 50мг/день; від приблизно 10мг/день до приблизно 25 мг/день; та особливо переважний діапазон становить від приблизно 20 мг/день до приблизно 25мг/день. Слід розуміти, що доза для даного пацієнту завжди вирішується лікарем, і що згадана доза може піддаватись змінам у залежності від комплекції пацієнту, від того, чи є від худим або вгодованим, характеристик певної обраної сполуки, стійкості звички пацієнта до уживання тютюну, інтенсивності симптомів абстиненції у пацієнта та психологічних факторів, які можуть впливати на фізіологічні реакції згаданого пацієнта.

Ефект згаданих сполук щодо полегшення симптомів неуживання нікотину оцінювали на пацюках за допомогою випробування з визначенням здригання на звуковий подразник, яке здійснювали наведеним далі чином.

Процедури дослідження симптомів неуживання нікотину

Тварини: Пацюків-самців лінії Long Evans індивідуально утримували у контрольованому середовищі з 12-годинним фотоперіодом. Вони мали вільний доступ до їжі (Purina Rodent Chow) та води. До складу усіх експериментальних груп входило 8-10 пацюків.

Хронічне введення нікотину: Пацюків було анестезовано галотаном та підшкірно імплантовано осмотичні мінінасоси Alzet™ (компанія Alza Corporation, Пало Альто, Каліфорнія, модель 2ML2). Дитартрат нікотину розчиняли у фізіологічному розчині. Насоси заповнювали або дитартратом нікотину (6мг/кг основи/день), або фізіологічним розчином. Через дванадцять днів після імплантування насосів пацюків було анестезовано галотаном і згадані насоси було видалено.

Здригання на звуковий подразник: Сенсомоторні реакції [здригання на звуковий подразник (максимальна амплітуда V_{max})] окремих пацюків реєстрували за допомогою камер для реєстрації реакції здригання компанії San Diego Instruments (Сан Дієго, Каліфорнія). Сеанси визначення реакції здригання складались з 5-хвилинного адаптаційного періоду з фоновим рівнем шумів 70 ± 3 децибелі з подальшим безпосереднім введенням 25 звукових стимулів (шум з інтенсивністю 120 ± 2 децибелі, тривалість 50мс) з 8-секундними інтервалами. Після цього максимальні амплітуди реакції здригання усереднювались для усіх 25 введень стимулів для кожного

сеансу. Здригання на звуковий подразник оцінювали щоденно з 24-годинними інтервалами на 1-4 дні після припинення уживання нікотину.

Комбінація з інгібіторами поновного поглинання

Додатковим варіантом застосування згаданих сполук Формули I або формули Ia є використання згаданих сполук у комбінації з інгібітором поновного поглинання серотоніну для додаткового потенціювання дії згаданих лікарських засобів шляхом підвищення доступності серотоніну, а також норепінефрину та допаміну, у головному мозку пацієнтів, яким вводиться згадана комбінація лікарських засобів. Типовими та відповідними інгібіторами поновного поглинання серотоніну (SRI) є флуоксетин, дулоксетин, венлафаксин, мілнаципран, циталопрам, флувоксамін та пароксетин. Відповідно, цей винахід надає спосіб потенціювання дії інгібітору поновного поглинання серотоніну, зокрема, інгібітору поновного поглинання серотоніну з групи, до складу якої входить флуоксетин, дулоксетин, венлафаксин, мілнаципран, циталопрам, флувоксамін та пароксетин, шляхом підвищення доступності серотоніну, норепінефрину та допаміну у головному мозку, який включає введення згаданого інгібітору поновного поглинання серотоніну у комбінації зі сполукою Формули I або формули Ia. Цей винахід надає також фармацевтичні композиції, до складу яких входить інгібітор поновного поглинання серотоніну у комбінації зі сполукою Формули I або формули Ia, та спосіб лікування патологічного стану, який утворюється внаслідок або залежить від зниженої доступності серотоніну, допаміну або норепінефрину, який включає введення згаданих допоміжних лікарських засобів пацієнту, який потребує такого лікування.

Флуоксетин, N-метил-3-(p-трифторметилфенокси)-3-фенілпропіламін, продається у вигляді хлористоводневої солі та як рацемічна суміш двох його енантіомерів. Вперше ця сполука згадується у патенті США №4,314,081. У роботі Робертсона (Robertson) та інших, J. Med. Chem., 31, 1412 (1988) наведено спосіб відокремлення R та S енантіомерів флуоксетину та показано, що їхня активність, як інгібіторів поновного поглинання серотоніну, є взаємоподібною. У цьому документі згадане слово "флуоксетин" буде використовуватись для позначення будь-якої солі, яку одержують шляхом додання кислоти, або вільної основи і включати як рацемічну суміш, так і будь-який зі згаданих R та S енантіомерів.

Дулоксетин, N-метил-3-(1-нафталенілокси)-3-(2-тієніл)пропанамін, вводять, звичайно, у вигляді хлористоводневої солі та (+) енантіомеру. Вперше його опис було наведено у патенті США №4,956,388 з повідомленням про його високу активність. Згадане слово "дулоксетин" буде використано у цьому описі для позначення будь-якої солі, яку одержують шляхом додання кислоти, або вільної основи згаданої молекули.

Венлафаксин є відомим у літературі; спосіб його синтезування та активність, як інгібітору поновного поглинання серотоніну та норепінефрину, розкриваються у патенті США №4,761,501. Венлафаксин у цьому патенті ідентифікується, як сполука A.

Мілнаципран, (N,N-діетил-2-амінометил-1-фенілциклопропанкарбоксамід), розкривається у патенті США №4,478,836; опис способу одержання мілнаципрану наведено у згаданому патенті, як Приклад 4. Згаданий патент описує його сполуки як антидепресанти. У роботі Море (Moret) та інших, Neuropharmacology 24, 1211-19 (1985) наведено опис його фармакологічної дії.

Циталопрам, 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-1-(4-фторфеніл)-1,3-дигідро-5-ізобензофуранкарбонітрил, розкрито у патенті США №4,136,193 як інгібітор поновного поглинання серотоніну. Його фармакологію було розкрито Крістенсеном (Christensen) та іншими, Eur. J. Pharmacol., 41, 153 (1977); повідомлення про клінічну ефективність циталопраму у разі депресії можна знайти у роботах Дюфура (Dufour) та інших, Int. Clin. Psychopharmacol., 2, 225 (1987) та Тіммермана (Timmerman) та інших, те ж саме джерело, 239.

Флувоксамін, 5-метокси-1-[4-(трифторметил)феніл]-1-пентанон O-(2-аміноетил)оксим, розкрито у патенті США №4,085,225. Наукові статті, присвячені згаданому лікарському засобу, було опубліковано Клаассеном (Claassen) та іншими, Brit. J. Pharmacol., 60, 505 (1977); Де Уайлдом (De Wilde) та іншими, J. Affective Disord., 4, 249 (1982) та Бенфілдом (Benfield) та іншими, Drugs, 32, 313 (1986).

Розкриття пароксетину, транс-(-)-3-[(1,3-бензодіоксол-5-ілокси)метил]-4-(4-фторфеніл)піперидину, можна знайти у патентах США №№ 3,912,743 та 4,007,196. Повідомлення щодо активності згаданого лікарського засобу є у роботах Лассена (Lassen), Eur. J. Pharmacol., 47, 351 (1978); Хассана (Hassan) та інших, Brit. J. Clin. Pharmacol., 19, 705 (1985); Лаурсена (Laursen) та інших, Acta Psychiat. Scand., 71, 249 (1985); та Баттері (Battergay) та інших, Neuropsychobiology, 13, 31 (1985).

Усі патенти США, які було згадано перед тим у зв'язку зі сполуками, які використовуються у цьому винаході, включено до цього опису як посилання.

Взагалі, перевага надається комбінаціям та способам лікування з застосуванням флуоксетину або дулоксетину, як інгібіторів поновного поглинання серотоніну.

Досвідченому читачеві буде зрозуміло, що усі згадані сполуки, які використовуються у цьому винаході, є здатними до утворення солей, і що згадані сольові форми лікарських засобів традиційно використовують частіше тому, що вони набагато легше кристалізуються та очищаються, ніж вільні основи. В усіх випадках, у наведеному описі передбачається застосування вищезгаданих лікарських засобів як солей, і такому застосуванню часто надається перевага; до назви лікарських засобів входять згадані фармацевтично прийнятні солі усіх згаданих сполук.

Дозування лікарських засобів, які використовуються у наведеній комбінації, повинно, за результатами кінцевого аналізу, встановлюватись лікарем, який займається конкретним випадком, з використанням інформації про згадані лікарські засоби, про властивості згаданих лікарських засобів у комбінаціях, за даними клінічних іспитів, про характеристики пацієнту, у тому числі, про хвороби, за виключенням тієї, від якої лікар лікує згаданого пацієнта. Наведено загальну інформацію відносно дозувань та деяких переважних доз. Спочатку окремо буде наведено інформацію відносно дозування деяких згаданих лікарських засобів; з метою одержання

інформації відносно будь-якої потрібної комбінації можна буде вибирати інформацію по кожному зі складових лікарських засобів.

Флуоксетин: від приблизно 1мг до приблизно 80мг, один раз на день; за переважним варіантом від приблизно 10мг до приблизно 40мг один раз на день; за переважним варіантом для булімії та обсесивно-компульсивних розладів від приблизно 20мг до приблизно 80мг один раз на день;

Дулоксетин: від приблизно 1мг до приблизно 30мг, один раз на день; за переважним варіантом від приблизно 5мг до приблизно 20мг один раз на день;

Венлафаксин: від приблизно 10мг до приблизно 150мг від одного до трьох разів на день; за переважним варіантом від приблизно 25мг до приблизно 125мг тричі на день;

Мілнаципран: від приблизно 10мг до приблизно 100мг, один раз або двічі на день; за переважним варіантом від приблизно 25мг до приблизно 50мг двічі на день;

Циталопрам: від приблизно 5мг до приблизно 50мг, один раз на день; за переважним варіантом від приблизно 10мг до приблизно 30мг один раз на день;

Флувоксамін: від приблизно 20мг до приблизно 500мг, один раз на день; за переважним варіантом від приблизно 50мг до приблизно 300мг один раз на день;

Пароксетин: від приблизно 5мг до приблизно 100мг, один раз на день; за переважним варіантом від приблизно 50мг до приблизно 300мг один раз на день.

У більш загальних термінах, комбінацію за цим винаходом можна створити шляхом вибору дозування інгібітору поновного поглинання серотоніну відповідно до духу вищенаведеної інформації та вибору дози згаданої сполуки Формули I або формули Ia у межах, які було зазначено перед тим.

Допоміжна терапія за цим винаходом здійснюється шляхом введення інгібітору поновного поглинання серотоніну разом зі сполукою Формули I або формули Ia будь-яким способом, який забезпечує одночасні ефективні рівні двох згаданих сполук у організмі. Усі згадані сполуки є доступними у пероральній формі і, як правило, вводяться пероральним шляхом, і, таким чином, перевага надається пероральному введенню згаданої допоміжної комбінації. Згадані сполуки можуть вводитись разом, у вигляді однієї стандартної дозованої форми, або окремо.

Введення пероральним шляхом не є, однак, єдиним або навіть єдиним переважним шляхом. Наприклад, трансдермальне введення може бути надзвичайно бажаним для пацієнтів, які страждають на забудькуватість або не відрізняються пунктуальністю щодо прийняття пероральних лікарських засобів. Один зі згаданих лікарських засобів може вводитись одним шляхом, наприклад, пероральним, у той час, як інший лікарський засіб може вводитись трансдермальним, підшкірним, інтравенозним, внутрішньом'язовим, інтраназальним або інтаректальним шляхом, за особливих обставин. Шлях введення може змінюватись будь-яким способом, обмежуватись фізичними властивостями згаданих лікарських засобів та зручністю для пацієнту та медичного персоналу.

Для згаданої допоміжної комбінації, однак, особлива перевага надається введенню у вигляді єдиної фармацевтичної композиції, тому фармацевтичні композиції, до складу яких входить як інгібітор поновного поглинання серотоніну, так і сполука Формули I або формули Ia, є важливими варіантами втілення цього винаходу. Такі композиції можуть приймати будь-яку фізичну форму, яка є фармацевтично прийнятною, однак особлива перевага надається фармацевтичним композиціям для перорального введення.

До складу таких допоміжних фармацевтичних композицій входить ефективна кількість кожної зі згаданих сполук, причому згадана ефективна кількість співвідноситься з денною дозою згаданих сполук, призначених для введення. Кожна допоміжна стандартна одиниця може включати денну дозу обох сполук, або може включати якусь долю денної дози, наприклад, третину необхідної дози.

За альтернативним варіантом до складу кожної стандартної одиниці може входити уся доза однієї зі згаданих сполук та частина необхідної дози іншої сполуки. У подібному випадку пацієнт повинен щодня приймати одну комбіновану стандартну одиницю та одну або декілька одиниць, до складу яких входить лише інша сполука. Кількість кожного лікарського засобу, яка входить до складу кожної стандартної одиниці, залежить від того, який лікарський засіб обрано для лікування, та інших факторів, наприклад, показання, за яким здійснюється згадана допоміжна терапія.

Як згадувалось перед тим, перевага допоміжної терапії полягає у її здатності до підвищення доступності серотоніну, норепінефрину та допаміну, яка обумовлюється присутністю сполук, які діють як інгібітори поновного поглинання серотоніну, наслідком чого є підвищена активність при лікуванні різноманітних станів, більш докладний опис яких наведено далі. Підвищення доступності серотоніну є особливо важливим і представляє собою переважний аспект цього винаходу. На додаток до цього цей винахід забезпечує більш швидке започаткування дії, аніж те, яке звичайно забезпечується лікуванням виключно за допомогою інгібіторів поновного поглинання серотоніну.

Переважними патологічними станами до лікування за цим способом допоміжної терапії є депресія, булімія, обсесивно-компульсивні розлади та ожиріння. Іншим переважним станом, зокрема, для комбінацій, які включають переважно дулоксетин, але також венлафаксин та мілнаципран, є нетримання сечі.

Депресія з багатьма своїми різновидами нещодавно стала набагато зримішою для загалу, аніж це було раніше. Зараз депресія визнається, як надзвичайно шкідливий розлад, яким уражається надзвичайно велика частина населення. Самогубство є екстремальним симптомом депресії, однак, мільйони людей, яких уражено не до таких крайнощів, живуть у стражданнях та повній або частковій непридатності, і своїм захворюванням від'ємно впливають також на свої родини. Впровадження флуоксетину було справжнім проривом у лікуванні депресії. Зараз депресії діагностуються та лікуються набагато краще, аніж це було всього десять років тому.

Дулоксетин піддається клінічним випробуванням для лікування депресії.

Депресія часто асоціюється з іншими хворобами та станами або викликається іншими станами. Наприклад, вона асоціюється з хворобою Паркінсона; з вірусом імунодефіциту людини; з хворобою Альцгеймеру; зі зловживанням анаболічними стероїдними препаратами. Депресія може також асоціюватись зі зловживанням будь-яким засобом або може асоціюватись з поведінковими проблемами, які є наслідком або трапляються у поєднанні з пошкодженнями голови, затримкою психічного розвитку або інсультом. Депресія в усіх своїх різновидах є переважною ціллю лікування за згаданим способом та за допомогою згаданих композицій допоміжної терапії.

Обсесивно-компульсивні розлади мають найрізноманітніші прояви та симптоми, які, як правило, об'єднуються неконтрольованим потягом пацієнтів до здійснення непотрібних, ритуалістичних актів. Зовнішньою характеристикою згаданих розладів є акти придбання, замовлення, наведення чистоти і т.ін., які виходять за будь-які раціональні межі потреб. Глибоко уражений пацієнт може виявитись нездатним до будь-чого, за виключенням здійснення ритуалів, яких вимагає його захворювання. Флуоксетин схвалено у Сполучених Станах та інших країнах для лікування обсесивно-компульсивних розладів і встановлено його ефективність.

Ожиріння є розповсюдженим явищем серед американського населення. Було встановлено, що флуоксетин допомагає пацієнту, який страждає на ожиріння, скинути вагу, що благотворно впливає на кровообіг та стан серця пацієнта, а також на його загальне самопочуття та енергійність.

Нетримання сечі класифікується взагалі як нетримання її при напруженні або у разі спонукання, у залежності від того, чи є основною причиною нездатність м'язів сфінктеру до виконання контрольних функцій або надмірна активність м'язів сечового міхура. Дулоксетин контролює нетримання обох типів або обидва типи одночасно, тому є необхідним багатьом людям, які страждають від цього неприємного розладу, який обумовлює втрату працездатності.

Згадана комбінація є придатною також для лікування багатьох інших захворювань, розладів та станів, як вказується далі. У багатьох випадках хвороби, які згадуються у цьому описі, класифіковано у "Міжнародній Класифікації Захворювань" (International Classification of Diseases (ICD)), 9 видання, або у "Пораднику по Діагностиці та Статистиці Психічних Розладів" (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)), 3 переглянуте видання, який було опубліковано Американською асоціацією психіатрів. У подібних випадках, для зручності читача, поряд з назвою хвороби, розладу або стану наведено кодові номери за ICD або DSM.

Депресія, ICD 296.2 та 296.3, DSM 296, 294.80, 293.81, 293.82, 293.83, 310.10, 318.00, 317.00.

Мігрень

Біль, зокрема, біль невропатичного походження

Булімія, ICD 307.51, DSM 307.51

Передменструальний синдром або синдром пізньої лютеальної фази, DSM 307.90

Алкоголізм, ICD 305.0, DSM 305.00 та 303.90

Паління, ICD 305.1, DSM 305.10 та 292.00

Панічні розлади, ICD 300.01, DSM 300.01 та 300.21

Тривога, ICD 300.02, DSM 300.00

Посттравматичний синдром, DSM 309.89

Втрата пам'яті, DSM 294.00

Недоумство старече, ICD 290

Соціальні фобії, ICD 300.23, DSM 300.23

Розлади уваги (наприклад, гіперактивність), ICD 314.0

Розлади поведінки (агресивна або недостатньо соціалізована поведінка), ICD 312

Імпульсивні контрольні розлади, ICD 312, DSM 312.39 та 312.34

Граничні розлади особистості, ICD 301.83, DSM 301.83

Синдром хронічної втомленості

Передчасна еякуляція, DSM 302.75

Утруднення з ерекцією, DSM 302.72

Анорексія нервова, ICD 307.1, DSM 307.10

Розлади сну, ICD 307.4

Аутизм

Мутизм

Трихотиломанія

На додаток до цього згадані сполуки Формули I або формули Ia є особливо придатними для полегшення симптомів припинення паління або неуживання нікотину у разі введення у комбінації з інгібітором поновного поглинання серотоніну. Інгібітори поновного поглинання серотоніну, призначені для застосування у цьому способі лікування, а також способи та лікарські форми для введення відповідають опису, який було наведено перед тим. Застосування згаданих сполук з інгібіторами поновного поглинання серотоніну у пацієнтів, які намагаються припинити уживання тютюну або нікотину, забезпечує подиву гідне повне полегшення звичайних болючих та уражаючих симптомів, характерних для таких пацієнтів, у тому числі, нервовість, дратівливість, потяг до тютюну або нікотину, надмірний апетит, тривогу, депресію у багатьох формах, нездатність до концентрування уваги і т.ін.

Терапевтичне застосування

Згадані сполуки Формули I або формули Ia є придатними для інших важливих терапевтичних цілей, а також для застосування у комбінації з інгібіторами поновного поглинання серотоніну та у випадках неуживання

нікотину або припинення паління. Зокрема, згадані сполуки є придатними для антагонізму на 1A рецепторі серотоніну та, відповідно, використовуються для лікування або профілактики станів, які викликаються або знаходяться під впливом надмірної активності цього рецептору.

Зокрема, згадані сполуки Формули I або формули Ia є придатними для лікування тривоги, депресії, гіпертензії, розладів пізнавальної діяльності, психозів, розладів сну, розладів рухової функції шлунку, розладів статевої функції, травматичних пошкоджень головного мозку, втрати пам'яті, розладів споживання їжі та ожиріння, наркоманії, обсесивно-компульсивних розладів, панічних розладів та мігрені.

У зв'язку зі згаданими сполуками можна звернути особливу увагу на тривогу та панічні розлади, які часто її супроводжують. Цей предмет ретельно пояснюється у "Пораднику по Діагностиці та Статистиці Психічних Розладів" (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)), який було опубліковано Американською асоціацією психіатрів та який класифікує тривогу під категорією 300.02. Додатковим особливо помітним розладом є депресія та група розладів, пов'язаних з депресією, які було обговорено перед тим під час обговорення допоміжної терапії з застосуванням інгібіторів поновного поглинання серотоніну.

Фармацевтичні композиції

Звичайною справою є одержання фармацевтичних лікарських засобів для введення, забезпечення контролювання дозування та стабільності згаданого продукту під час транспортування та зберігання, і звичайні способи одержання лікарських засобів є повністю застосовними до згаданих сполук Формули I та формули Ia. Такі композиції, до складу яких входить як мінімум один фармацевтично прийнятний носій, є цінними та новими завдяки присутності у їхньому складі згаданих сполук Формули I або формули Ia. Незважаючи на те, що хіміки, які працюють у галузі технології лікарських форм, добре знають багато ефективних шляхів одержання фармацевтичних лікарських засобів, далі буде наведено деяке обговорення згаданого предмету для зручності читача.

Можна використовувати звичайні способи одержання лікарських засобів, які застосовуються у фармацевтичній науці, та композиції звичайних типів, у тому числі, таблетки, жувальні таблетки, капсули, розчини, парентеральні розчини, інтраназальні спреї або порошки, пастилки, супозиторії, трансдермальні пластирі та суспензії. Взагалі, повинні застосовуватись композиції, до складу яких входить від приблизно 0,5% до приблизно 50% згаданої сполуки, у цілому у залежності від необхідної дози та типу композиції. Кількість згаданої сполуки Формули I або формули Ia, однак, найкраще визначається як ефективна кількість, тобто, кількість згаданої сполуки, яка забезпечує необхідну дозу пацієнту, який потребує такого лікування. Активність згаданих сполук не залежить від природи композиції, завдяки чому згадані композиції вибирають та виготовляють виключно для зручності та економії. Будь-яку сполуку можна ввести до складу композиції будь-якої необхідної форми. Далі буде наведено деяке обговорення різних композицій з типовими лікарськими формами.

Капсули виготовляють шляхом змішування згаданої сполуки з відповідним розріджувачем та заповнення капсул відповідною кількістю одержаної суміші. До звичайних розріджувачів належать інертні порошкоподібні речовини, наприклад, крохмаль багатьох різноманітних типів, порошкова целюлоза, зокрема, кристалічна та мікротристалічна целюлоза, цукри, наприклад, фруктоза, маніт та цукроза, мука та подібні до неї їстівні порошки.

Таблетки виготовляють шляхом прямого пресування, вологого гранулювання та сухого гранулювання. До складу таблеток звичайно входять розріджувачі, в'язучі речовини, зм'якшувачі та речовини, які сприяють розпаду таблеток, а також згадана сполука. Типовими розріджувачами є, наприклад, крохмаль різноманітних типів, лактоза, маніт, каолін, фосфат або сульфат кальцію, неорганічні солі, наприклад, хлорид натрію та цукрова пудра. Придатними є також порошкоподібні похідні целюлози. Типовими в'язучими речовинами для таблеток є такі речовини, як крохмаль, желатина та цукри, наприклад, лактоза, фруктоза, глюкоза і т.ін. Придатними є також природні та синтетичні камеді, у тому числі аравійська камедь, альгінати, метилцелюлоза, полівінілпіролідін і т.ін. Поліетиленгліколь, етилцелюлозу та воски також можна використовувати як в'язучі речовини.

Змащувальні речовини є необхідними при виготовленні таблеток для запобігання залипанням таблеток та пуансонів у матриці. Згадану змащувальну речовину вибирають з-посеред таких слизьких твердих речовин, як тальк, стеарат магнію та кальцію, стеаринова кислота та гідрогенізовані рослинні олії.

Речовинами, які сприяють розпаду таблетки, є речовини, які розбухають у разі зволоження з руйнуванням таблетки та виділенням згаданої сполуки. До таких речовин належать крохмалі, глини, целюлози, альгінати та воски. Зокрема, можна використовувати, наприклад, кукурудзяний та картопляний крохмаль, метилцелюлозу, агар-агар, бентоніт, деревну целюлозу, природну порошкоподібну губку, катіонообмінні смоли, альгінову кислоту, гуарову камедь, пульпу цитрусових та карбоксиметилцелюлозу, а також лаурилсульфат натрію.

Лікарські форми з ентросолюбильним покриттям часто застосовують для захисту активного інгредієнту від сильнокислотного вмісту шлунку. Такі лікарські форми одержують шляхом покриття твердої стандартної лікарської форми полімерною плівкою, яка є нерозчинною у кислому середовищі, але розчиняється у основних середовищах. Прикладами таких плівок є ацетофталат целюлози, полівінілацетофталат, гідроксипропілфталат метилцелюлози та гідроксипропілацетосукцинат метилцелюлози.

Таблетки часто покривають цукром, як коригентом та герметиком, або захисними речовинами, які утворюють плівку, для модифікування розчинних властивостей таблетки. Згадані сполуки можуть також вводиться до складу жувальних таблеток у разі застосування великої кількості приємних на смак речовин, наприклад, маніту, що є зараз дуже розповсюдженою практикою. Зараз часто використовують лікарські форми, які нагадують миттеворозчинні таблетки для забезпечення споживання пацієнтом стандартної дозованої форми та з метою запобігання ускладненням, пов'язаним з ковтанням твердих предметів, що завдає клопоту деяким пацієнтам.

У разі необхідності введення згаданої комбінації у формі супозиторію можна використовувати звичайні

основи. Традиційною супозиторною формою є масло какао, яке може модифікуватись доданням восків для незначного підвищення температури його розтоплення. Широке застосування знаходять також супозиторні основи, які змішуються з водою, до яких, зокрема, належать поліетиленгліколи різноманітної молекулярної маси.

З недавнього часу набули популярності трансдермальні пластри. У типовому випадку до їхнього складу входить смолоподібна композиція, у якій повністю або частково розчиняються лікарські засоби, яка утримується у контакті зі шкірою за допомогою плівки, яка захищає згадану композицію. У цій галузі за останні часи з'явилося багато патентів. Застосовуються також більш складні пластринні композиції, зокрема такі, які мають мембрану з численними наскрізними порами, через які лікарські засоби прокачуються під впливом осмосу.

Далі, для задоволення цікавості та інформування вчених, які працюють у галузі фармацевтики, наведено типові лікарські форми.

Лікарська Форма 1

Виготовляють тверді желатинові капсули з використанням наведених далі інгредієнтів:

	Кількість (мг/капсулу)
Приклад 1	20мг
Сухий крохмаль	200мг
Стеарат магнію	10мг
Разом	230мг

Лікарська форма 2

Таблетовану лікарську форму виготовляють з використанням наведених далі інгредієнтів:

	Кількість (мг/капсулу)
Приклад 2	10мг
Целюлоза мікрокристалічна	400мг
Діоксид кремнію, слідова кількість	10мг
Стеаринова кислота	5мг
Разом	425мг

Вищенаведені компоненти змішують та пресують до утворення таблеток, маса кожної з яких дорівнює 425мг.

Лікарська Форма 3

Таблетки, кожна з яких містить 10мг активного інгредієнту, виготовляють наведеним далі чином:

Приклад 3	10мг
Крохмаль	45мг
Мікрокристалічна целюлоза	35мг
Полівінілпіролідон (у вигляді 10% розчину у воді)	4мг
Натрійкарбоксиметильований крохмаль	4,5мг
Стеарат магнію	0,5мг
Тальк	1мг
Разом	100мг

Згаданий активний інгредієнт, крохмаль та целюлозу пропускають через сито №45 (0,353мм) і ретельно змішують. Водяний розчин, до складу якого входить полівінілпіролідон, змішують з одержаним порошком і одержану суміш після цього пропускають через сито №14 (1,41мм). Одержані таким чином гранули висушують при температурі 50°C і пропускають через сито №18 (1,00мм). Натрійкарбоксиметильований крохмаль, стеарат магнію та тальк, попередньо пропущені через сито №60 (0,248мм), додають до гранул, які, після перемішування, пресують на таблетковій машині з одержанням таблеток, маса кожної з яких дорівнює 100мг.

Лікарська Форма 4

Капсули, кожна з яких містить 30мг активного інгредієнту, одержують наведеним далі чином:

Приклад 4	30мг
Крохмаль	59мг
Мікрокристалічна целюлоза	59мг
Стеарат магнію	2мг
Разом	150мг

Згаданий активний інгредієнт, целюлозу, крохмаль та стеарат магнію змішують, пропускають через сито №45 (0,353мм) та засипають до твердих желатинових капсул у кількості 150мг.

Лікарська форма 5

Супозиторії, кожен з яких містить 5мг активного інгредієнту, одержують наведеним далі чином:

Приклад 5	5мг
Гліцериди насичених жирних кислот	2000мг
Разом	2005мг

Згаданий активний інгредієнт пропускають через сито №60 (0,248мм) і суспендують у гліцеридах насичених жирних кислот, попередньо розтоплених з застосуванням мінімального необхідного нагрівання. Після цього одержану суміш виливають до супозиторної форми номінальною місткістю 2г і витримують до охолодження.

Лікарська форма 6

Суспензії, 5мл доза кожної з яких містить 10мг активного інгредієнту, одержують наведеним далі чином:

Приклад 6	10мг
Натрійкарбоксиметильована целюлоза	50мг
Сироп	1,25мл
Розчин бензойної кислоти	0,10мл
Коригент	за потребою
Барвник	за потребою
Дистильована вода до	5мл

Згаданий активний інгредієнт пропускають через сито №45 і змішують з натрійкарбоксиметильованою целюлозою та сиропом до утворення гомогенної пасту. Розчин бензойної кислоти, коригент та барвник розбавляють деякою кількістю води і додають з перемішуванням. Після цього додають воду у кількості, достатній для отримання необхідного об'єму.

Лікарська форма 7

Інтравенозну лікарську форму можна одержати наведеним далі чином:

Приклад 7	10мг
Ізотонічний фізіологічний розчин	1000мл

Лікарська форма 8

Тверді желатинові капсули виготовляють шляхом, аналогічним до виготовлення лікарської форми 1 з використанням наведених далі інгредієнтів:

	Кількість (мг/капсулу)
1-(+)-1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(циклогексанкарбоніл)-3-(феніл)бутил]піперазину гідрохлорид	20мг
Сухий крохмаль	200мг
Стеарат магнію	10мг
Разом	230мг

Лікарська форма 9

Таблетовану лікарську форму виготовляють з використанням наведених далі інгредієнтів:

	Кількість (мг/капсулу)
1-(+)-1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(циклогексанкарбоніл)-3-(феніл)бутил]піперазину гідрохлорид	10мг
Мікрокристалічна целюлоза	400 мг
Діоксид кремнію, слідова кількість	10 мг
Стеаринова кислота	5 мг
Разом	425 мг

Вищенаведені компоненти змішують та пресують до утворення таблеток, маса кожної з яких дорівнює 425мг, шляхом, аналогічним до одержання лікарської форми 2.

Лікарська форма 10

Таблетки, кожна з яких містить 10мг активного інгредієнту, виготовляють наведеним далі чином:

	Кількість (мг/капсулу)
1-(+)-1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(циклогексанкарбоніл)-3-(феніл)бутил]піперазину гідрохлорид	10мг
Крохмаль	45мг
Мікрокристалічна целюлоза	35мг
Полівінілпіролідон (у вигляді 10% розчину у воді)	4мг
Натрійкарбоксиметильований крохмаль	4,5мг
Стеарат магнію	0,5мг
Тальк	1мг
Разом	100мг

Згаданий активний інгредієнт, крохмаль та целюлозу пропускають через сито №45 (0,353мм) і ретельно змішують. Водяний розчин, до складу якого входить полівінілпіролідон, змішують з одержаним порошком і одержану суміш після цього пропускають через сито №14 (1,41мм). Одержані таким чином гранули висушують при температурі 50°C і пропускають через сито №18 (1,00мм). Натрійкарбоксиметильований крохмаль, стеарат магнію та тальк, попередньо пропущені через сито №60 (0,248мм), додають до гранул, які, після перемішування, пресують на таблетковій машині з одержанням таблеток, маса кожної з яких дорівнює 100мг.

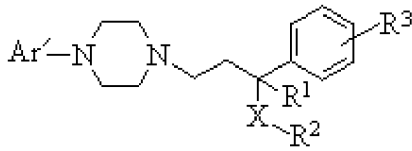
Лікарська Форма 11

Капсули, кожна з яких містить 30мг активного інгредієнту, одержують шляхом, аналогічним до одержання лікарської форми 4:

5		Кількість (мг/капсулу)
	1-(+)-1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(циклогексанкарбоніл)-3-(феніл)бутил]піперазину гідрохлорид	30мг
	Крохмаль	59мг
	Мікрокристалічна целюлоза	59 мг
	Стеарат магнію	2мг
10	Разом	150мг

Формула винаходу

1. Арилпіперазини формули



де

Ar' - моно- або біциклічний арильний або гетероарильний радикал, заміщений 1-3 замісниками, вибраними з групи, до якої входять водень, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкоксигрупа, (C₁-C₆)алкілтіогрупа, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, галоїд-(C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₈)циклоалкіл, (C₃-C₈)циклоалкеніл і галоїд;

R¹ - водень, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкоксигрупа, (C₁-C₆)алкілтіогрупа;

R² - феніл, нафтил або (C₃-C₁₂)циклоалкіл, заміщені одним або двома замісниками, вибраними з групи, до якої входять водень, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкоксигрупа, (C₁-C₆)алкілтіогрупа, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, галоїд-(C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₈)циклоалкіл, (C₃-C₈)циклоалкеніл і галоїд;

R³ - вибраний з групи, до якої входять водень, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкоксигрупа, (C₁-C₆)алкілтіогрупа, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, галоїд-(C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₈)циклоалкіл, (C₃-C₈)циклоалкеніл і галоїд;

X - -C(=O)-;

або їхні фармацевтично прийнятні солі, рацемати, оптичні ізомери або сольвати.

2. Сполука за п. 1, де Ar' - феніл або піридил.

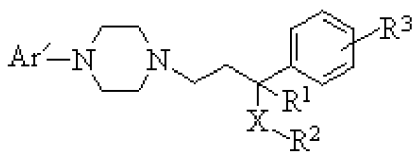
3. Сполука за п. 2, де Ar' - феніл, заміщений (C₁-C₆)алкоксигрупою.

4. Сполука за п. 3, де R² - феніл або (C₃-C₁₂)циклоалкіл.

5. Сполука за п. 4, де R¹ - водень.

6. Спосіб антагонізування 1_A рецептора серотоніну, який включає введення пацієнту, який потребує цього, ефективної кількості сполуки за п. 1 або її фармацевтично прийнятної солі, рацемату, оптичного ізомеру або сольвату.

7. Спосіб полегшення симптомів, викликаних невживанням або частковим утриманням від вживання тютюну або нікотину, який включає введення пацієнту, який потребує цього, ефективної кількості сполуки формули



де

Ar' - моно- або біциклічний арильний або гетероарильний радикал, заміщений 1-3 замісниками, вибраними з групи, до якої входять водень, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкоксигрупа, (C₁-C₆)алкілтіогрупа, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, галоїд-(C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₈)циклоалкіл, (C₃-C₈)циклоалкеніл і галоїд;

R¹ - водень, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкоксигрупа, (C₁-C₆)алкілтіогрупа;

R² - феніл, нафтил або (C₃-C₁₂)циклоалкіл, заміщені одним або двома замісниками, вибраними з групи, до якої входять водень, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкоксигрупа, (C₁-C₆)алкілтіогрупа, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, галоїд-(C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₈)циклоалкіл, (C₃-C₈)циклоалкеніл і галоїд;

R³ - вибраний з групи, до якої входять водень, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкоксигрупа, (C₁-C₆)алкілтіогрупа, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, галоїд-(C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₈)циклоалкіл, (C₃-C₈)циклоалкеніл і галоїд;

X - -C(=O)-;

або її фармацевтично прийнятної солі, рацемату, оптичного ізомеру або сольвату.

8. Спосіб за п. 7, де згаданою сполукою є 1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(бензоїл)-3-(феніл)пропіл]піперазин;

1-(2-піридил)-4-[3-(циклогексанкарбоніл)-3-(феніл)пропіл]піперазин;

1-(2-етоксифеніл)-4-[3-(циклогексанкарбоніл)-3-(феніл)пропіл]піперазину гідрохлорид;

1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(бензоїл)-3-(феніл)бутил]піперазину оксалат;

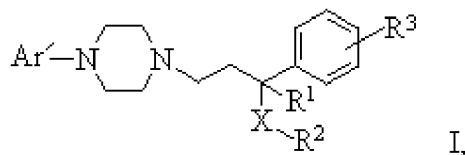
1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(циклогептанкарбоніл)-3-(феніл)пропіл]піперазину гідрохлорид;

1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(циклопентанкарбоніл)-3-(феніл)пропіл]піперазину гідрохлорид; та
1-(2-метоксифеніл)-4-[4-(циклогексил)-4-(гідрокси)-3-(феніл)бутил]піперазину оксалат.

9. Спосіб за п.7, який відрізняється тим, що вводять ефективну кількість інгібітора поновного поглинання серотоніну.

10. Спосіб за п. 9, який відрізняється тим, що згаданим інгібітором поновного поглинання серотоніну є флуоксетин, дулоксетин, венлафаксин, мілнаципран, циталопрам, флувоксамін або пароксетин.

11. Спосіб лікування тривоги, який включає введення пацієнту, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки формули



де

Ar' - моно- або біциклічний арильний або гетероарильний радикал, заміщений 1-3 замісниками, вибраними з групи, до складу якої входять водень, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкоксигрупа, (C₁-C₆)алкілтіогрупа, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, галоїд-(C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₈)циклоалкіл, (C₃-C₈)циклоалкеніл і галоїд;

R¹ - водень, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкоксигрупа, (C₁-C₆)алкілтіогрупа;

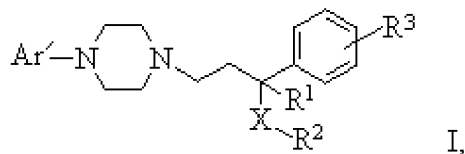
R² - феніл, нафтил або (C₃-C₁₂)циклоалкіл, заміщені одним або двома замісниками, вибраними з групи, до якої входять водень, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкоксигрупа, (C₁-C₆)алкілтіогрупа, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, галоїд-(C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₈)циклоалкіл, (C₃-C₈)циклоалкеніл і галоїд;

R³ вибраний з групи, до якої входять водень, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкоксигрупа, (C₁-C₆)алкілтіогрупа, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, галоїд-(C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₈)циклоалкіл, (C₃-C₈)циклоалкеніл і галоїд;

X - C(=O)-;

або її фармацевтично прийнятної солі, рацемату, оптичного ізомеру або сольову.

12. Спосіб лікування депресії, гіпертензії, розладів пізнавальної діяльності, психозів, розладів сну, розладів рухової функції шлунка, розладів статевих функцій, травматичних пошкоджень головного мозку, втрати пам'яті, розладів споживання їжі, ожиріння, наркоманії або алкоголізму, obsесивно-компульсивних розладів, панічних розладів або мігрені, який включає введення пацієнту, що потребує такого лікування, ефективної кількості сполуки формули



де

Ar' - моно- або біциклічний арильний або гетероарильний радикал, заміщений 1-3 замісниками, вибраними з групи, до якої входять водень, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкоксигрупа, (C₁-C₆)алкілтіогрупа, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, галоїд-(C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₈)циклоалкіл, (C₃-C₈)циклоалкеніл і галоїд;

R¹ - водень, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкоксигрупа, (C₁-C₆)алкілтіогрупа;

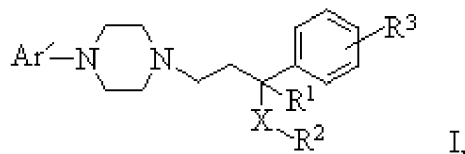
R² - феніл, нафтил або (C₃-C₁₂)циклоалкіл, заміщені одним або двома замісниками, вибраними з групи, до якої входять водень, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкоксигрупа, (C₁-C₆)алкілтіогрупа, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, галоїд-(C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₈)циклоалкіл, (C₃-C₈)циклоалкеніл і галоїд;

R³ вибраний з групи, до якої входять водень, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкоксигрупа, (C₁-C₆)алкілтіогрупа, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, галоїд-(C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₈)циклоалкіл, (C₃-C₈)циклоалкеніл і галоїд;

X - C(=O)-;

або її фармацевтично прийнятної солі, рацемату, оптичного ізомеру або сольову.

13. Спосіб потенціювання дії інгібітора поновного поглинання серотоніну з підвищення доступності серотоніну, норепінефрину та допаміну у головному мозку, який включає введення пацієнту, який потребує цього, інгібітора поновного поглинання серотоніну у поєднанні з ефективною кількістю сполуки формули



де

Ar' - моно- або біциклічний арильний або гетероарильний радикал, заміщений 1-3 замісниками, вибраними з групи, до якої входять водень, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкоксигрупа, (C₁-C₆)алкілтіогрупа, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, галоїд-(C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₈)циклоалкіл, (C₃-C₈)циклоалкеніл і галоїд;

R¹ - водень, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкоксигрупа, (C₁-C₆)алкілтіогрупа;

R² - феніл, нафтил або (C₃-C₁₂)циклоалкіл, заміщений одним або двома замісниками, вибраними з групи, до

якої входять водень, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкоксигрупа, (C₁-C₆)алкілтіогрупа, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, галоїд-(C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₈)циклоалкіл, (C₃-C₈)циклоалкеніл і галоїд;

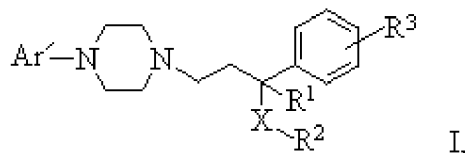
R³ - вибраний з групи, до якої входять водень, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкоксигрупа, (C₁-C₆)алкілтіогрупа, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, галоїд-(C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₈)циклоалкіл, (C₃-C₈)циклоалкеніл і галоїд;

X - -C(=O)-;

або її фармацевтично прийнятної солі, рацемату, оптичного ізомеру або сольову.

14. Фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятний носій та сполуку за п. 1.

15. Спосіб сприяння пацієнту в припиненні або зменшенні вживання тютюну або нікотину, який включає введення пацієнту ефективної кількості сполуки формули



де Ar' - моно- або біциклічний арильний або гетероарильний радикал, заміщений 1-3 замісниками, вибраними з групи, до якої входять водень, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкоксигрупа, (C₁-C₆)алкілтіогрупа, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, галоїд-(C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₈)циклоалкіл, (C₃-C₈)циклоалкеніл і галоїд;

R¹ - водень, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкоксигрупа, (C₁-C₆)алкілтіогрупа;

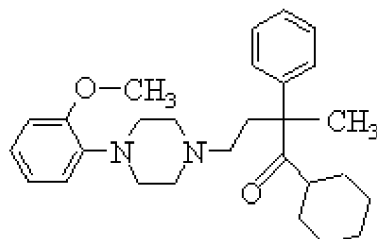
R² - феніл, нафтил або (C₃-C₁₂)циклоалкіл, заміщені одним або двома замісниками, вибраними з групи, до якої входять водень, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкоксигрупа, (C₁-C₆)алкілтіогрупа, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, галоїд-(C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₈)циклоалкіл, (C₃-C₈)циклоалкеніл і галоїд;

R³ - вибраний з групи, до якої входять водень, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкоксигрупа, (C₁-C₆)алкілтіогрупа, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, галоїд-(C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₈)циклоалкіл, (C₃-C₈)циклоалкеніл і галоїд;

X - -C(=O)-;

або її фармацевтично прийнятної солі, рацемату, оптичного ізомеру або сольову.

16. Арилпіперазин формули:



або його фармацевтично прийнятні солі.

17. Арилпіперазин, яким є (+)-1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(циклогексанкарбоніл)-3-(феніл)бутил]піперазин, або його фармацевтично прийнятні солі.

18. Сполука за п. 17, де згаданою фармацевтично прийнятною сіллю є дигідрохлорид.

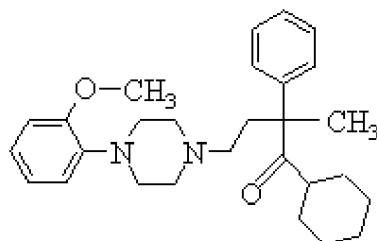
19. Сполука за п. 17, де згаданою фармацевтично прийнятною сіллю є оксалат.

20. Сполука за п. 17, де згаданою фармацевтично прийнятною сіллю є малеат.

21. Сполука за п. 17, де згаданою фармацевтично прийнятною сіллю є фосфат.

22. Сполука, якою є (+)-1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(циклогексанкарбоніл)-3-(феніл)бутил]піперазину моногідрохлорид.

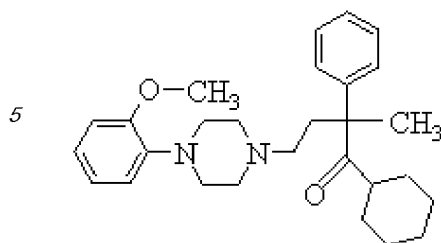
23. Спосіб полегшення симптомів, викликаних невживанням або частковим утриманням від вживання тютюну або нікотину, який включає введення пацієнту, який потребує цього, ефективної кількості сполуки формули



або її фармацевтично прийнятних солей.

24. Спосіб полегшення симптомів, викликаних невживанням або частковим утриманням від вживання тютюну або нікотину, який включає введення пацієнту, який потребує цього, ефективної кількості (+)-1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(циклогексанкарбоніл)-3-(феніл)бутил]піперазину або його фармацевтично прийнятних солей.

25. Спосіб потенціювання дії інгібітора поновного поглинання серотоніну з підвищення доступності серотоніну, норепінефрину та допаміну у головному мозку, який включає введення пацієнту, який потребує цього, інгібітора поновного поглинання серотоніну у поєднанні з ефективною кількістю сполуки формули



10 або її фармацевтично прийнятних солей.

26. Спосіб потенціювання дії інгібітора поновного поглинання серотоніну з підвищення доступності серотоніну, норепінефрину та допаміну у головному мозку, який включає введення пацієнту, який потребує цього, інгібітора поновного поглинання серотоніну у поєднанні з ефективною кількістю (+)-1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(циклогексанкарбоніл)-3-(феніл)бутил]піперазину або його фармацевтично прийнятних солей.

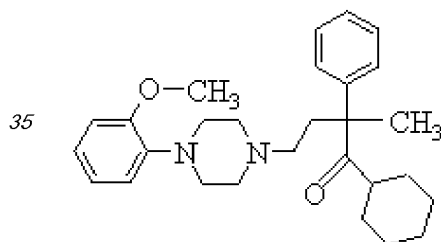
27. Спосіб за п. 26, де згаданим інгібітором поновного поглинання серотоніну є флуоксетин.

28. Спосіб антагонізування 1_A рецептора серотоніну, який включає введення пацієнту, що потребує цього, ефективної кількості (+)-1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(циклогексанкарбоніл)-3-(феніл)бутил]піперазину або його фармацевтично прийнятних солей.

29. Спосіб лікування тривоги, який включає введення пацієнту, який потребує такого лікування, ефективної кількості (+)-1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(циклогексанкарбоніл)-3-(феніл)бутил]піперазину або його фармацевтично прийнятних солей.

30. Спосіб лікування депресії, гіпертензії, розладів пізнавальної діяльності, психозів, розладів сну, розладів рухової функції шлунка, розладів статевих функцій, травматичних пошкоджень головного мозку, втрати пам'яті, розладів споживання їжі, ожиріння, наркоманії або алкоголізму, obsесивно-компульсивних розладів, панічних розладів або мігрені, який включає введення пацієнту, який потребує такого лікування, ефективної кількості (+)-1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(циклогексанкарбоніл)-3-(феніл)бутил]піперазину або його фармацевтично прийнятних солей.

31. Спосіб сприяння пацієнту в припиненні або зменшенні вживання тютюну або нікотину, який включає введення пацієнту ефективної кількості сполуки формули

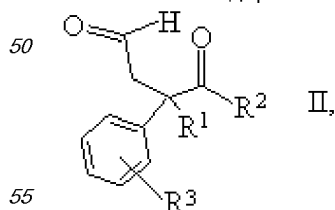


40 або її фармацевтично прийнятних солей.

32. Спосіб сприяння пацієнту в припиненні або зменшенні вживання тютюну або нікотину, який включає введення пацієнту ефективної кількості (+)-1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(циклогексанкарбоніл)-3-(феніл)бутил]піперазину або його фармацевтично прийнятних солей.

33. Фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятний носій та (+)-1-(2-метоксифеніл)-4-[3-(циклогексанкарбоніл)-3-(феніл)бутил]піперазин або його фармацевтично прийнятні солі.

34. Спосіб одержання сполуки формули II:

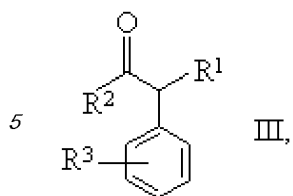


де R^1 - водень, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкоксигрупа, (C_1-C_6) алкілтіогрупа;

R^2 - феніл, нафтил або (C_3-C_{12}) циклоалкіл, заміщені одним або двома замісниками, вибраними з групи, до якої входять водень, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкоксигрупа, (C_1-C_6) алкілтіогрупа, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, галоген- (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_8) циклоалкіл, (C_3-C_8) циклоалкеніл і галоген;

R^3 вибраний з групи, до якої входять водень, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкоксигрупа, (C_1-C_6) алкілтіогрупа, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, галоген- (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_8) циклоалкіл, (C_3-C_8) циклоалкеніл і галоген, який включає проведення реакції сполуки формули III

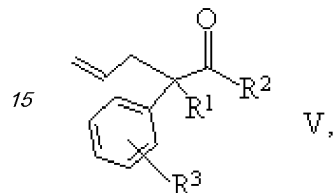
65



де R^1 , R^2 та R^3 є такими, як визначено вище, із відповідною основою та сполукою формули IV:



де X - відповідна відщеплювана група, з одержанням сполуки формули V



та окиснення сполуки формули V відповідним окисником з одержанням згаданої сполуки формули II.

35. Спосіб за п. 34, де

R^1 - CH_3 ;

R^2 - циклогексил; та

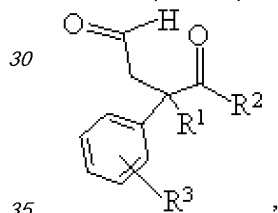
R^3 - водень.

36. Спосіб за п. 35, де X - Br або Cl.

37. Спосіб за п. 36, де згаданим окисником є озон.

38. Спосіб за п. 37, де згаданою основою є трет-бутоксид калію.

39. Арилпіперазини формули:



де R^1 - водень, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкоксигрупа, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкілтіогрупа;

R^2 - феніл, нафтил або $(\text{C}_3\text{-C}_{12})$ циклоалкіл, заміщені одним або двома замісниками, вибраними з групи, до якої входять водень, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкоксигрупа, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкілтіогрупа, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ алкеніл, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ алкініл, галоїд- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ циклоалкіл, $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ циклоалкеніл і галоїд;

R^3 вибраний з групи, до якої входять водень, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкоксигрупа, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкілтіогрупа, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ алкеніл, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ алкініл, галоїд- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ циклоалкіл, $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ циклоалкеніл і галоїд,

за умови, що коли R^1 - водень і R^2 - феніл, то в цьому випадку R^3 не може бути воднем.

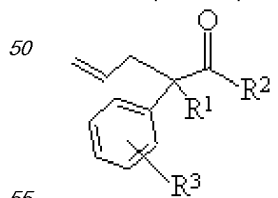
40. Сполука за п. 39, де

R^1 - CH_3 ;

R^2 - циклогексил; та

R^3 - водень.

41. Арилпіперазини формули:



де

R^1 - водень, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкоксигрупа, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкілтіогрупа;

R^2 - феніл, нафтил або $(\text{C}_3\text{-C}_{12})$ циклоалкіл, заміщені одним або двома замісниками, вибраними з групи, до якої входять водень, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкоксигрупа, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкілтіогрупа, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ алкеніл, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ алкініл, галоїд- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ циклоалкіл, $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ циклоалкеніл і галоїд;

R^3 вибраний з групи, до якої входять водень, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкоксигрупа, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкілтіогрупа, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ алкеніл, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ алкініл, галоїд- $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл, $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ циклоалкіл, $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ циклоалкеніл і галоїд;

за умови, що:

1. коли R^2 - феніл і R^3 - водень, то в цьому випадку R^1 не може бути метокси-, етокси-, ізопропокси- або н-бутоксигрупою;

2. коли R^1 – водень і R^3 – водень, то в цьому випадку R^2 не може бути фенілом або 4-метоксифенілом;
 3. коли R^1 – водень і R^3 – 4-метоксифеніл, то в цьому випадку R^2 не може бути 4-метоксифенілом;
 4. коли R^1 – метоксигрупа і R^3 – водень, то в цьому випадку R^2 не може бути 2,3-діетокси-1-нафтилом.

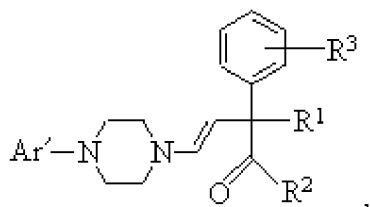
42. Сполука за п. 41, де

R^1 - метил;

R^2 - циклогексил; та

R^3 - водень.

43. Арилпиперазини формули:



де

Ar' - моно- або біциклічний арильний або гетероарильний радикал, заміщений 1-3 замісниками, вибраними з групи, до якої входять водень, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкоксигрупа, (C_1-C_6) алкілтіогрупа, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, галоїд- (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_8) циклоалкіл, (C_3-C_8) циклоалкеніл і галоїд;

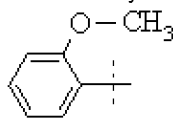
R^1 - водень, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкоксигрупа, (C_1-C_6) алкілтіогрупа;

R^2 - феніл, нафтил або (C_3-C_{12}) циклоалкіл, заміщені одним або двома замісниками, вибраними з групи, до якої входять водень, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкоксигрупа, (C_1-C_6) алкілтіогрупа, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, галоїд- (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_8) циклоалкіл, (C_3-C_8) циклоалкеніл або галоїд;

R^3 - вибраний з групи, до складу якої входять водень, (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкоксигрупа, (C_1-C_6) алкілтіогрупа, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, галоїд- (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_8) циклоалкіл, (C_3-C_8) циклоалкеніл і галоїд;

або їхні фармацевтично прийнятні солі, рацемати, оптичні ізомери або сольвати.

44. Сполука за п. 43, де Ar' -



R^1 - метил;

R^2 - циклогексил; та

R^3 - водень.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2004, N 5, 15.05.2004. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.