PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:
284 377

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2768-96**

(22) Přihlášeno: **16. 02. 95**

(30) Právo přednosti:
24. 03. 94 US 94/217395

(40) Zveřejněno: **16. 04. 97**
(Věstník č. 4/97)

(47) Uděleno: **07. 09. 98**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **11. 11. 98**
(Věstník č. 11/98)

(86) PCT číslo: **PCT/US95/01974**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 95/25727**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.[6]:
C 07 D 295/12
C 07 D 213/74
C 07 D 275/04
C 07 D 307/79
A 61 K 31/495

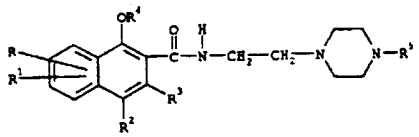
(73) Majitel patentu:
Warner-Lambert Company, Morris Plains, NJ, US;

(72) Původce vynálezu:
Glase Shelly Ann, Ann Arbor, MI, US;
Kesten Suzanne Ross, Ann Arbor, MI, US;
Wise Lawrence David, Ann Arbor, MI, US;
Wright Jonathan, Ann Arbor, MI, US;

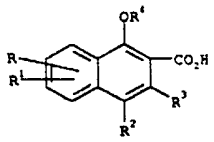
(74) Zástupce:
Čermák Karel Dr., Národní 32, Praha 1, 11000;

(54) Název vynálezu:
Naftylamidy, způsob jejich výroby a farmaceutické prostředky na jejich bázi

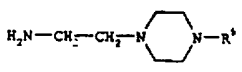
(57) Anotace:
Naftylamidy obecného vzorce I, kde R a R^1 jsou stejné nebo různé a každý z nich představuje vodík, alkyl s 1 až 6 C, alkoxy s 1 až 6 C, thioalkoxy s 1 až 6 C, hydroxy, amino, alkylamino nebo dialkylamino, kde každý alkyl má 1 až 6 C; R^2 je halogen, nitro, kyano, SO_2NH-, alkyl s 1 až 6 C, nebo alkoxy s 1 až 6 C; R^3 je vodík, hydroxy nebo mehtoxy; R^4 je vodík nebo alkyl s 1 až 6 C; R^5 je fenyl popřípadě substituovaný 1 až 3 substituenty ze souboru, zahrnujícího halogen, hydroxy, alkyl s 1 až 6 C, alkoxy s 1 až 6 C, thioalkoxy s 1 až 6 C a kyano; 2-,3-, nebo 4-pyridyl, popřípadě substituovaný halogenem, 2-benzothiazolyl, 2-benzoxazolyl, 3-benzo[b]thienyl, 7-benzo[b]furyl, 2-,3-,4-,5- nebo 6-indolyl, 2-,3-,4-,5-,6-,7- nebo 8-chinol nebo 1-benzizothiazolyl; nebo jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami. Způsob jejich výroby, při němž se sloučenina obecného vzorce II kde R, R^1, R^2, R^3 a R^4 mají specifický význam, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III, kde R^5 má specifický význam, za přítomnosti kondenzačního činidla a rozpouštědla, načež se popřípadě vzniklá sloučenina obecného vzorce I převede na svou farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou, nebo se vzniklá adiční sůl sloučeniny obecného vzorce I s kyselinou převede na volnou sloučeninu obecného vzorce I. Farmaceutický prostředek pro léčení schizofrenie, obsahující terapeuticky účinné množství tohoto naftylamidu ve směsi s farmaceuticky vhodným excipientem, ředidlem nebo nosičem.



(I)



(II)



(III)

CZ 284 377 B6

Naftylamidy, způsob jejich výroby a farmaceutické prostředky na jejich bázi

Oblast techniky

Vynález se týká naftylamidů, způsobu jejich výroby a farmaceutických prostředků na jejich bázi.

Naftylamidy podle tohoto vynálezu jsou činidly, ovlivňujícími centrální nervový systém, konkrétně pak dopaminergickými činidly, užitečnými jako antipsychotická činidla pro léčení psychóz, jako je schizofrenie.

Dosavadní stav techniky

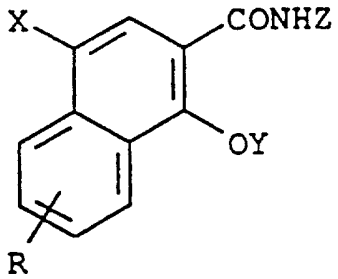
Dopaminové antagonisty (DA) D2 jsou známy jako antipsychotická činidla. Nedávno byl identifikován dopaminový D3 receptor, který je, jak se zdá, zprostředkovatelem některých účinků antipsychotických činidel (Schwartz Jean Charles a kolektiv, The Dopamine D3 Receptor as a Target for Antipsychotics. In Novel Antipsychotic Drugs, Meltzer H.Y., ED., Raven Press, New York, 1992, p. 135–144).

Lokalizace D3 dopaminového receptoru v limbické oblasti mozku předpokládá, že selektivní D3 antagonista by měl zajistit antipsychotickou aktivitu D2 antagonistů, ale neměl by mít svoje neurologické vedlejší účinky (Sokoloff P. a ostatní., Molecular Cloning and Characterization of a novel Dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics, Nature,. 347:146 (1990)., Sokoloff P., a ostatní, Localization and function of the D3 Dopamine receptor, Arzneim. – Forsch./ Drug Res., 42 (1) : 224, (1992)).

Sloučeniny podle vynálezu jsou také používány pro léčení poruch, které souvisejí s dopaminergickou blokádou, která zahrnuje psychotické deprese, zneužívání léků (Caine S. B. and Koob G. F., Modulation of Cocaine Self– Administration in the Rat Through D – 3 Dopamine receptor, Science, 260 : 1814 (1993)), a kompulzivní poruchy (Goodman W. K., a ostatní).

Funkce serotoninu a dopaminu v obsesivní patofyziologii kompulzivních poruch je uvedena v International Clinical Psychopharmacology, 7 (Supp. 1) : 35 (1992)).

Publikovaná evropská přihláška EP 539 281 A1 popisuje řadu naftylamidových derivátů vzorce



(I),

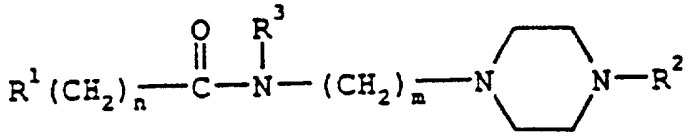
kde X = H, Cl, Br, amin, aminoalkyl, aminosulfamoyl, S– obsahující skupinu (jako je thiokyanáto, alkylthio, alkylsulfinyl, nebo alkylsulfonyl), methoxy, nitro, kyano, nebo skupinu přitahující elektrony,

Y = alkyl, nebo alkenyl,

Z = zbytek odvozený od 2–aminoethyl–N–alkylpyrrolidinu, 2–aminoethyl–N,N–dibutylamin, 2–aminoethyl–morfolin, 2–aminoethyl–N,N–dibutylamin, 4–amino–n–butyl (nebo N– benzyl)–piperidin, nebo 2–aminoethyl pyrrolidin,

R = H, nebo methoxy,
pro použití jako antipsychotika, antidepresanty, psychostimulátory, antiautistická činidla, anti–Parkinsonova činidla a antihypertenziva.

Patent Spojených Států 5,254,552 popisuje řadu aryl heteroarylových piperazinylových karboxamidů vzorce:



kde R^1 je 1–adamantyl, 3–methyl–1–adamantyl, 3–noradamantyl, nesubstituovaná, nebo substituovaná 2–indolyl, 2–benzofuranyl, nebo 3–benzofuranyl. kde substituenty jsou vybrány ze skupiny nižší alkyl, nižší alkoxy a halo,

R^2 je nesubstituovaný, nebo substituovaný fenyl, benzyl, pyridinyl, pyrimidinyl, nebo pyrazinyl, kde substituenty jsou vybrány ze skupiny nižší alkyl, nižší alkoxy, trifluormethyl, a halo,

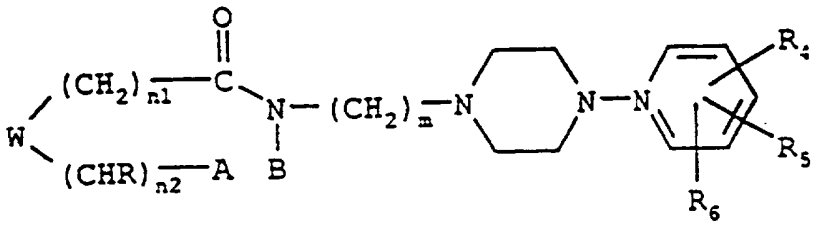
R^3 je H, nebo nižší alkyl od 1 do 3 uhlíkových atomů,

n je od 0 do 1, a

m je od 2 do 5, a

jejich farmaceuticky přijatelné soli, které mají účinnost na centrální nervovou soustavu a jsou použitelné jako potenciální činidla s tlumicím účinkem.

Mezinárodní publikovaná patentová přihláška WO 93/21179 popisuje řadu amidoalkyl– a imidoalkylpiperazinů vzorce I:



I ,

kde:

R = H nebo fenyl,

m = 3–8,

$R_4 = NO_2$, nebo NR_7R_8 a je v m–, nebo p– poloze,

R_7R_8 = 1–3C alkyl,

R_5 = H, halo, nebo CF_3, a je v o–, m– poloze, nebo p– poloze,

R_6 = halo, CF_3, a je v orho, metha, nebo para poloze,

W = aromatický kruh (optimálně substituovaný), heterocyklický kruh, karbocyklický kruh, nebo optimálně substituovaná methylenová skupina,

A = H, OH, halo, CF_3, 1–3C alkyl, 1–3C alkoxy, fenyl, nebo fenoxy,

B = H, nebo

A+B = karbonyl,

n^1 = 0 nebo 1,

n^2 = 0 nebo 1.

Za předpokladu, že:

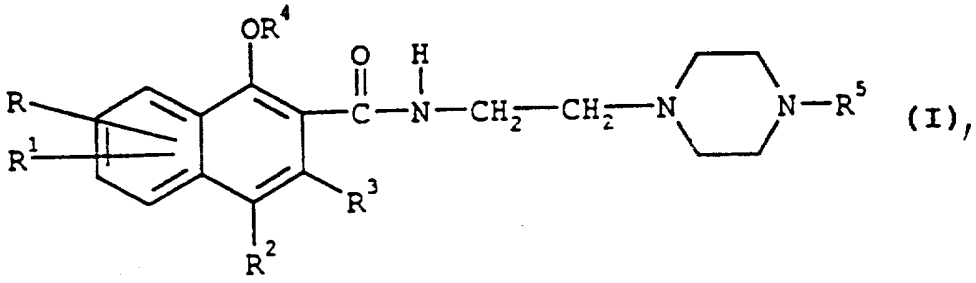
(A) jestliže W je karboxylový nebo heterocyklický kruh, potom A a B = H, nebo A+B = karbonyl,

(B) jestliže W je optimálně substituovaný methylen, potom A+B = karbonyl, a n^1 a n^2 oba jsou O.

Nicméně naftylamidy, popsané v EP 539 281 A1, a aryl a heteroaryl piperazinylové karboxamidy, popsané v US Patentu 5,254,552, a amidoalkyl– a imidoalkyl– piperaziny, popsané v WO 93/21179, nejsou popsány, ani piperaziny, popsané v WO 93/21179, nezahrnují kombinaci strukturních obměn, která je charakteristická pro dále popsané sloučeniny podle vynálezu.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou naftylamidy obecného vzorce I



(I),

kde

R a R^1 jsou stejné nebo různé a každý z nich představuje vodík, alkylskupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahujícím 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxyskupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahujícím 1 až 6 atomů uhlíku, thioalkoxyskupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahujícím 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxyskupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu nebo dialkylaminoskupinu, kde každý alkylový zbytek má přímý nebo rozvětvený řetězec a obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku;

R^2 představuje halogen, nitroskupinu, kyanoskupinu, skupinu SO_2NH–, alkylskupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahujícím 1 až 6 atomů uhlíku, nebo alkoxyskupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahujícím 1 až 6 atomů uhlíku;

R^3 představuje vodík, hydroxyskupinu nebo methoxyskupinu;

R^4 představuje vodík nebo alkylskupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahujícím 1 až 6 atomů uhlíku;

R^5 představuje fenylskupinu, která je popřípadě substituována 1 až 3 substituenty, zvolenými ze souboru, zahrnujícího halogen, hydroxyskupinu alkylskupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahujícím 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxyskupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahujícím 1 až 6 atomů uhlíku, thioalkoxyskupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahujícím 1 až 6 atomů uhlíku a kyanoskupinu; 2–, 3–, nebo 4–pyridylskupinu, 2–, 3–, nebo 4–pyridylskupinu substituovanou halogenem, 2–benzothiazolylskupinu, 2–benzoxazolylskupinu, 3–benzo[b]thienylskupinu, 7–benzo[b]furylskupinu, 2–, 3–, 4–, 5– nebo 6–indolylskupinu, 2–, 3–, 4–, 5–, 6–, 7– nebo 8–chinolylskupinu nebo 1–benzizothiazolylskupinu;

a jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami.

Jakožto dopaminergická činidla selektivní pro dopamin D3 receptorový subtyp jsou sloučeniny vzorce I užitečné jako antipsychotická činidla pro léčení psychóz, jako je schizofrenie. Jsou také užitečné pro léčení poruch, které vznikají v odpovědi na dopaminergickou blokádu. Sloučenin podle vynálezu se tedy může použít pro léčení psychotické deprese, zneužívání látek a kompulzivních poruch.

Dalším předmětem vynálezu jsou farmaceutické prostředky pro podávání účinného množství sloučeniny vzorce I v jednotkové dávce za účelem výše uvedeného léčení.

Konečně je předmětem vynálezu také způsob výroby sloučenin vzorce I.

Ve sloučenině obecného vzorce I znamená alkylskupina s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahujícím 1 až 6 uhlíkových atomů, například methyl, ethyl, n–propyl, izopropyl, n–butyl, sek–butyl, izobutyl, terc–butyl, n–pentyl, n–hexyl a podobně.

Termín „alkoxyskupina“ a „thioalkoxyskupina“ znamená O–alkylskupinu nebo S–alkylskupinu, kde alkylskupina je definována výše.

Pod označením „halogen“ se rozumí chlor, fluor, brom nebo jód.

„Alkalický kov“ je kov ze skupiny IA periodické tabulky, například lithium, sodík, draslík a podobně.

„Kovem alkalických zemin“ je kov ze skupiny IIA periodické tabulky prvků, například vápník, barium, stroncium, hořčík a podobně.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou schopné dále tvořit farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami. Tyto formy sloučenin vzorce I také spadají do rozsahu tohoto vynálezu.

Farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami sloučenin vzorce I zahrnují soli, odvozené od netoxických anorganických kyselin, jako je kyselina chlorovodíková, dusičná, fosforečná, sírová, bromovodíková, jodovodíková, fosforitá a podobně, jakož i soli, odvozené od netoxických organických kyselin, jako jsou alifatické mono– a dikarboxylové kyseliny, fenylsubstituovaná

alkanové kyseliny, hydroxyalkanové kyseliny, alkandiové kyseliny, aromatické kyseliny, alifatické a aromatické sulfonové kyseliny atd. Takovéto soli tedy zahrnují sulfáty, disulfáty, hydrogensulfáty, sulfity, hydrogensulfity, nitráty, fosfáty, monohydrogenfosfáty, dihydrogenfosfáty, metafosfáty, difosfáty, chloridy, bromidy, jodidy, acetáty, propionáty, kapryláty, izobutyráty, oxaláty, malonáty, sukcináty, suberáty, sebakáty, fumaráty, maleáty, mandeláty, benzoáty, chlorbenzoáty, methylbenzoáty, dinitrobenzoáty, ftaláty, benzensulfonáty, toluensulfonáty, fenylacetáty, citráty, laktáty, tartráty, methansulfonáty a podobně. Do rozsahu vynálezu spadají také soli aminokyselin, jako je arginát a podobně, a glukonát, galakturonát (jak je to uvedeno například v publikaci Berge S. M., et al., „Pharmaceutical salts", Journal of Pharmaceutical science, 66: 1–19 (1977)).

Adiční soli uvedených bázických sloučenin s kyselinami se připravují obecným způsobem reakcí volné báze s dostatečným množstvím žádané kyseliny.

Volné báze se mohou regenerovat působením zásady na vzniklou sůl a izolací volné báze požadované sloučeniny obecně známým způsobem. Volné báze se odlišují od odpovídajících solí v jistých fyzikálních vlastnostech, jako je rozpustnost v polárních rozpouštědlech, ale jinak jsou pro účely tohoto vynálezu tyto soli ekvivalentní volným bázím.

Určité sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou existovat v nesolvátovaných formách i v solvátovaných formách, zahrnujících hydrátové formy. Obecně jsou solvátované formy včetně hydrátových forem ekvivalentní nesolvátovaným formám a rovněž spadají do rozsahu tohoto vynálezu.

Přednostními sloučeninami vzorce I jsou sloučeniny, kde R_2 je halogen, nitro nebo kyano a R_4 je methyl nebo ethyl.

Zvláště cenné jsou

4–brom–N–{2–[4–(2,3–dichlorfenyl)–1–piperazinyl]ethyl}–1–methoxy–2–naftalenkarboxamid;

4–brom–1–methoxy–N–[2–(4–fenyl–1–piperazinyl)ethyl]–2–naftalenkarboxamid;

4–brom–1–methoxy–N–[2–(4–pyridin–2–yl–1–piperazinyl)ethyl]–2–naftalenkarboxamid;

4–brom–1–methoxy–N–{2–[4–(2–methoxyfenyl)–1–piperazinyl]–ethyl}–2–naftalenkarboxamid;

4–brom–1–methoxy–N–{2–[4–(2–propylsulfanylfenyl)–1–piperazi–nyl]ethyl}–2–naftalen-karboxamid;

4–brom–1–methoxy–N–[2–(4–o–tolyl–1–piperazinyl]ethyl]–2–naftalenkarboxamid;

4–brom–N–{2–[4–(2,3–dimethylfenyl)–1–piperazinylethyl]ethyl}–1–methoxy–2–naftalen-karboxamid;

4–brom–N–{2–[4–(2–chlorfenyl)–1–piperazinyl]ethyl}–1–methoxy–2–naftalenkarboxamid;

4–brom–N–{2–[4–(3–chlorfenyl)–1–piperazinyl]ethyl}–1–methoxy–2–naftalenkarboxamid;

4–brom–N–{2–[4–(4–chlorfenyl)–1–piperazinyl]ethyl}–1–methoxy–2–naftalenkarboxamid;

4–brom–N–{2–[4–(3–chlor–2–methylfenyl)–1–piperazinyl]–ethyl}–1–methoxy–2–naftalen-karboxamid;

4–brom–1–ethoxy–N–{2–[4–(2–methoxyfenyl)–1–piperazinyl]– ethyl}–2–naftalenkarboxamid;

4–brom–1–ethoxy–N–[2–(4–pyridin–2–yl–1–piperazinyl)– ethyl]–2–naftalenkarboxamid;

4–kyano–1–methoxy–N–[2–(4–fenyl–1–piperazinyl)ethyl–2–naftalenkarboxamid;

N–{2–[4–(1,2–benzisothiazol–3–yl)–1–piperazinyl]ethyl}–4–brom–1–methoxy–2–naftalenkarboxamid;

N–{2–[4–(7–benzofuranyl)–1–piperazinyl]ethyl}–4–brom–1–methoxy–2–naftalenkarboxamid;

a

N–[2–(4–benzo[b]thiopen–3–yl–1–piperazinyl)ethyl]–4–brom–1–methoxy–2–naftalenkarboxamid

a jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami.

Sloučeniny vzorce I jsou cenná dopaminergická činidla. Antagonisty dopaminu D2 jsou zavedenými antipsychotickými činidly. V poslední době byly identifikovány D3 receptory a zdá se, že zprostředkovávají některé účinky antipsychotických činidel. Lokalizace dopamin D3 receptorů v limbické oblasti mozku naznačuje, že selektivní antagonista D3 by si měl zachovávat antipsychotickou aktivitu D2 antagonisty, ale neměl by mít vedlejší neurologické účinky. Testy, které byly provedeny, ukazují, že sloučenina vzorce I se váže selektivně k dopaminovému D3 receptoru. Sloučeniny vzorce I byly tedy testovány na schopnost vázat se k dopaminovým receptorům pomocí měření jimi vyvolané inhibice vazby [^{3}H] spiperonu na D2 a D3 receptory analýzou, popsanou v publikaci MacKenzie R. G., et. al., Characterization of the human D3 dopamin receptor expressed in transfected cell lines, Eur. J. Pharmacol., 266: 79 (1994), a na schopnost reverze amfetaminem indukované lokomotorické stimulace krysy podle metodologie, popsané v publikaci Parker R. B., Life Sci., 22: 1067–1076 (1978). Jedná se o tradiční test, na základě kterého lze předvídat antipsychotické účinnosti dopaminových antagonistů. Amfetaminy jsou známé zvyšováním uvolňování DA v mozku, což vede k účinkům psychotického typu u člověka. Jestliže je amfetamin podán hlodavci, tento chorobný stav se projevuje zvýšením pohybové aktivity.

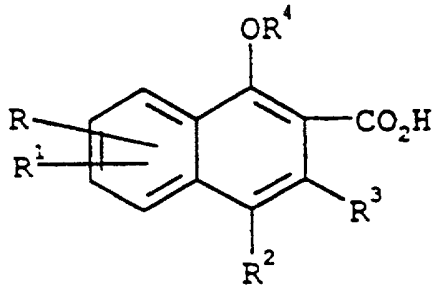
Reverze této pohybové aktivity u hlodavců v důsledku snížení DA ukazuje na možnost antipsychotické aktivity u člověka. Údaje v tabulce ukazují aktivitu vazby k receptoru a antipsychotickou účinnost reprezentativních sloučenin vzorce I.

Tabulka 1

Biologická účinnost sloučenin vzorce I

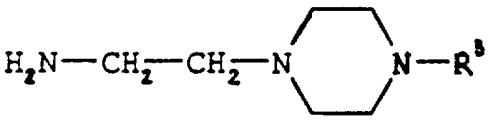
Příklad	Sloučenina	Inhibice vazby [^{3}H]spiperonu k lidskému D3 receptoru K_i (nM)	Inhibice vazby [^{3}H]spiperonu k lidskému D2 receptoru K_i (nM)	Inhibice pohybové aktivity krysy mg/kg SC
1	4–brom–N(–2–[4–(2,3–dichlorfe–nyl–1–piperazi–nyl]ethyl)–1–me–thoxy–2–nafta–lenkarboxamid	8	>10 000	30 %
2	4–brom–1–methoxy––N–[2–(4–fenyl–1–piperazinyl)ethyl]–2–naftalenkarbo–xamid	26	1 507	44 %

Předmětem vynálezu je dále také způsob výroby naftylamidů obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami, jehož podstata spočívá v tom, že se sloučenina obecného vzorce II



(II),

kde R, R^1, R^2, R^3 a R^4 mají význam uvedený v nároku 1, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III

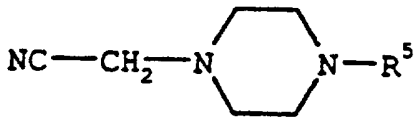


(III)

kde R^5 má význam uvedený v nároku 1, za přítomnosti kondenzačního činidla, jako je například izobutylchlorformiát, a báze, jako například triethylamin a dicyklohexylkarbodiimid, a rozpouštědla, jako je například tetrahydrofuran a dichlormethan, načež se popřípadě vzniklá sloučenina obecného vzorce I převede na svou farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou, nebo se vzniklá adiční sůl sloučeniny obecného vzorce I s kyselinou převede na volnou sloučeninu obecného vzorce I.

Reakce se výhodně provádí při asi 0 °C za použití izobutylchloroformátu a triethylaminu v tetrahydrofuranu.

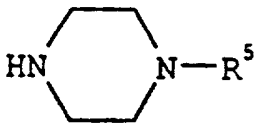
Sloučenina vzorce III se připravuje ze sloučeniny vzorce IV



(IV),

kde R^5 je definováno výše, za přítomnosti redukčního činidla, jako je například lithiumaluminiumhydrid apod., a rozpouštědla, při teplotě asi 0 °C. Přednostně se reakce provádí s lithiumaluminiumhydridem v tetrahydrofuranu při teplotě asi 0 °C.

Sloučenina vzorce IV se připravuje ze sloučeniny vzorce V



(V),

kde R^5 je definováno výše, a sloučeniny vzorce VI

$$Hal - CH_2 - CN \qquad (VI),$$

kde Hal je halogen, v přítomnosti zásady, jako je například uhličitan nebo hydroxid alkalického kovu, například uhličitan draselný a podobně, nebo uhličitan nebo hydroxid kovu alkalických zemin a rozpouštědla, jako je například acetonitril a podobně, přibližně při teplotě od teploty místnosti do teploty refluxu rozpouštědla. S výhodou se reakce provádí s uhličitanem draselným v acetonitrilu, přibližně při teplotě refluxu.

Sloučeniny vzorce II, vzorce V a vzorce VI jsou buď známé, nebo je možno je připravit pomocí způsobů, známých z dosavadního stavu techniky.

Sloučenina podle vynálezu může být zpracována na různé orální a parenterální dávkovací formy a v těchto formách podávána. Sloučeniny pole vynálezu mohou tedy bát podávány injekčně, to jest intravenózně, intramuskulárně, intrakutánně, subkutánně, intraduodenálně nebo intraperitoneálně. Sloučeniny podle vynálezu lze také podávat pomocí inhalace, například intranasálně. Také je lze podávat transdermálně. Odborníkovi v tomto oboru je zřejmé, že dávkové formy mohou obsahovat jako účinnou složku buď sloučeninu vzorce I, nebo odpovídající farmaceuticky přijatelnou sůl sloučeniny vzorce I.

Pro přípravu farmaceutického prostředku ze sloučenin podle vynálezu se může používat pevných nebo kapalných farmaceuticky přijatelných nosičů.

Pevná forma přípravků zahrnuje prášky, tablety, pilulky, kapsle, sáčky, čípky, a disperzní granule. Pevným nosičem může být jedna nebo více látek, které se mohou chovat jako ředidla, barvicí činidla, vazebná činidla, stabilizátory, činidla rozkládající tablety, nebo materiály pro plnění do kapslí (pro zapouzdření). Práškové nosiče v pevném stavu jsou nakonec děleny a míchány s konečnou aktivní látkou.

V tabletách je aktivní látka smíchána s nosičem, který má nezbytné vazebné vlastnosti, ve vhodných poměrech a lisována do tvaru požadované velikosti.

Prášky a tablety obsahují s výhodou od pěti nebo deseti do sedmi procent účinné sloučeniny.

Vhodnými nosiči jsou uhličitan hořečnatý, stearát hořečnatý, mastek, cukr, laktóza, pektin, dextrin, škrob, želatina, tragant, methylcelulóza, karboxymethylcelulóza, sodík, a nízkotající vosky, kakaové máslo, a podobné.

Termín „preparát" vyjadřuje formulaci aktivní sloučeniny se zapouzdřeným materiálem jako připraveným nosičem kapslí, ve které je aktivní látka bez nosičů, a s okolním nosičem, který je takto spojován.

Preparáty zahrnují také podobné oplatky s práškem a pastilky. Tablety, prášky, kapsle pilulky, oplatky a pastilky mohou být používány v pevné dávkové formě, vhodné pro orální podávání.

Pro přípravu čípků a nízkotajících vosků, jako je směs glyceridů mastných kyselin nebo kakaového másla, je nejprve tato směs rozpuštěna a aktivní látka je zde homogenně dispergována za pomoci míchání. Rozpuštěná homogenní směs je pak nalita do vhodné licí formy za následného chlazení a tuhnutí.

Příprava kapalné formy zahrnuje roztoky, suspenze a emulze, například vodu, nebo roztok propylenglykolu ve vodě.

Pro přípravu parenterálního injekčního roztoku může být vytvořen roztok v polyethylenglykolu.

Vodné roztoky, vhodné pro orální použití, mohou být připraveny rozpouštěním aktivní látky ve vodě, přidáním vhodných barviv, barvicích látek, stabilizátorů a zahušťovacích činidel, která jsou pro tyto roztoky potřebná.

Vodné roztoky, vhodné pro orální použití, mohou být připraveny disperzí jemně rozptýlené aktivní látky ve vodě s viskózním materiálem, jako je přírodní nebo syntetická rostlinná guma, pryskyřice, methylcelulóza, karboxymethylcelulóza, sodík, a ostatní dobře známá suspenzační činidla.

Jsou také zahrnuty preparáty v pevné formě, které jsou určeny k přeměně krátce před použitím na přípravek v kapalné formě pro orální podávání.

Takováto kapalná forma zahrnuje roztoky, suspenze, a emulze.

Tyto přípravky mohou obsahovat přídavek aktivní látky, barviva, barvicí látky, stabilizátory, pufry, přírodní a umělá sladidla, disperzní činidla, zahušťovadla, solubilizační činidla, a podobné látky.

Farmaceutický prostředek je s výhodou v jednotkové dávkové formě.

Takováto forma přípravku je dělena na jednotkovou dávku, obsahující vhodné množství účinné látky.

Látka pro jednotkovou dávku je umístěna do obalu, který obsahuje diskrétní množství přípravku, kterým může být tableta, kapsle a prášky v ampulích nebo lahvičkách.

Jednotková dávka může být také tvořena v kapslích, tabletách, oplatkách, nebo samotných pastilkách, nebo to může být vhodná kombinace některých z těchto obalovacích forem.

Množství aktivní komponenty v jednotkové dávce přípravku může kolísat, nebo může být pevné, od 1 mg do 1000 mg, výhodně od 10 mg do 100 mg podle druhu aplikace a účinnosti aktivní látky. Kompozice může obsahovat, jestliže je to žádané, také ostatní slučitelná terapeutická činidla.

Tato aktivní komponenta se používá v terapii, kde je podávána pomocí farmaceutických metod pole tohoto vynálezu v počáteční dávce od okolo 1 mg až po 50 mg na kg denně.

Denní výhodná dávka se pohybuje v rozmezí od asi 5 mg do 25 mg na kg.

Nicméně množství podávané látky se může měnit v závislosti na druhu pacientů, na podmínkách léčby, a podle toho, jak byla sloučenina vyrobena.

Snížení čisté dávky pro zvláštní situace je známé z odborné literatury.

Obecně je léčení zahájeno nízkými dávkami, které jsou menší než optimální dávka sloučeniny.

Posléze je dávka zvyšována za pomoci malé inkrementní jednotky v optimálním účinku, v rozsahu poměrů.

Pro vhodnou celkovou denní dávku může být tato dělena a podávána v dávkách během dne, podle toho, jak je požadováno.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

4–Brom–N–{–2[–4(2,3–dichlorfenyl)–1–pyperazinyl]–ethyl}–1–methoxy–2–naftalenkarboxamid

Krok A: Příprava 4–(2,3–dichlorfenyl)–1–pyperazinacetonitrilu

2–Dichlorfenylpyperazin (5,0 g, 0,0216 mol) chloracetonitril (1,37 ml, 0,0216 mol) a uhličitan draselný (K_2CO_3) (14,95 g, 0,108 mol) jsou sloučeny v acetonitrilu a zahřívány pod zpětným chladičem po dobu 18 hodin. Reakční směs je zkoncentrována ve vakuu a výsledný zbytek je rozdělen mezi vodu (H_2O) a dichlormethan. Organická vrstva je sušena (sulfát sodný) a koncentrací je dosaženo 5,45 g uvedené sloučeniny jako žluté pevné látky, s teplotou tání 89 až 92 °C.

Krok B: Příprava 4–(2,3–dichlorfenyl)–1–pyperazinethanaminu.

Roztok 4–(2,3–dichlorfenyl)–1–pyperazinacetonitrilu (5,45 g, 0,0202 mol) v suchém tetrahydrofuranu (50 ml) je po kapkách přidán do suspenze hydridu lithnohlinitého ($LiAlH_4$) (0,84 g, 0,210 mol) v suchém tetrahydrofuranu (50 ml) při 0 °C.

Suspenze je míchána při teplotě 0 °C po dobu tří hodin a následně je po kapkách přidán 2N hydroxid sodný (NaOH). Směs je filtrována přes celit a koncentrována ve vakuu a výtěžek činí 507 g požadované sloučeniny ve formě žlutého oleje.

Krok C: Příprava 4–brom–N–{–2[–4(2,3–dichlorfenyl)–1–pyperazinyl]–ethyl}–1–methoxy–2–naftalenkarboxamidu

Triethylamin (1,24 ml; 8,87 mmol) a izobutyl chlorformiát (0,50 ml, 3,9 mmol) byly přidány do 1–methoxy–4–brom–2–naftonové kyseliny (Evropská publikovaná patentová přihláška EP 0 539 281 A1) (1,0 g; 3,55 mmol) a suchého tetrahydrofuranu (20 ml) při 0 °C a vše bylo mícháno po dobu jedné hodiny. Do této směsi anhydridu je přidán 4–(2,3–dichlorfenyl)–1–pyperazinethanamin (0,97 g, 3,55 mmol) v suchém tetrahydrofuranu (5 ml) a nepřetržitě míchán

po dobu 18 hodin. Nakonec byla směs zahřáta na teplotu varu při pokojové teplotě. Reakční směs byla promyta nasyceným chloridem sodným (NaCl), sušena (sulfát sodný) a koncentrací bylo připraveno 0,27 g uvedené sloučeniny jako bílé pevné látky, s teplotou tání 137 °C.

Způsobem analogickým podle příkladu 1 za použití vhodných výchozích materiálů jsou připraveny následující sloučeniny vzorce I:

Příklad 2

4–Brom–1–methoxy–N–[–2(–4fenyl–1–pyperazinyl)– ethyl]—2–naftalenkarboxamid.,

teplota tání 112 až 114 °C.

Příklad 3

4–Brom–1–methoxy–N–[–2(–4pyridin)–2–yl–1–pyperazinyl)–ethyl]—2–naftalenkarboxamid.,

teplota tání 201 °C.

Příklad 4

4–Brom–1–methoxy–N–{–2[–4–(2–methoxyfenyl)–1–pyperazinyl]–ethyl}—2–naftalenkarboxamid.,

teplota tání 198 °C.

Příklad 5

4–Brom–1–methoxy–N–{–2[–4–(2–propylsulfanylfenyl)–1–pyperazinyl]–ethyl}—2–naftalenkarboxamid.,

teplota tání 206 °C.

Příklad 6

4–Bromo–1–methoxy–N–[–2(–4–o–tolyl–1–pyperazinyl)– ethyl]–2–naftalenkarboxamid.,

teplota tání 190 °C.

Příklad 7

4–Bromo–N–{–2[–4–(2,3–dimethylfenyl)–1–pyperazinyl]ethyl}–1–methoxy–2–naftalenkarboxamid.,

teplota tání 192 °C.

Příklad 8

4–Bromo–N–{–2[–4–(2–chlorfenyl)–1–pyperazinyl]ethyl}–1–methoxy–2–naftalenkarboxamid

teplota tání 158 °C.

Příklad 9

4–Bromo–N–{–2[–4–(3–chlorfenyl)–1–pyperazinyl]ethyl}–1–methoxy–2–naftalenkarboxamid

teplota tání 113 až 114 °C.

Příklad 10

4–Bromo–N–{–2[–4–(4–chlorfenyl)–1–pyperazinyl]ethyl}–1–methoxy–2–naftalenkarboxamid

teplota tání 153 °C.

Příklad 11

4–Bromo–N–{–2[–4–(3–chlor–2–methylfenyl–1–pyperazinyl]ethyl}–1–methoxy–2–naftalenkarboxamid

teplota tání 143 °C.

Příklad 12

4–Bromo–1–ethoxy–N–{–2[–4–(2–methoxyfenyl)–1–pyperazinyl]ethyl}–1–methoxy–2–naftalenkarboxamid

teplota tání 130 °C.

Příklad 13

4–Bromo–1–ethoxy–N–[–2–(–4–pyridin–2–yl–1–pyperazinyl)ethyl]–1–methoxy–2–naftalenkarboxamid

teplota tání 100 až 104 °C.

Příklad 14

4–Kyano–1–methoxy–N–[–2(4–fenyl–1–pyperazinyl)ethyl]–1–methoxy–2–naftalenkarboxamid

Příklad 15

N–{–2[4–(1,2–Benzizothiazol–3–yl)–1–pyperazinyl]ethyl}–4–Bromo–1–methoxy–2–naftalenkarboxamid

teplota tání 125 až 126 °C.

Příklad 16

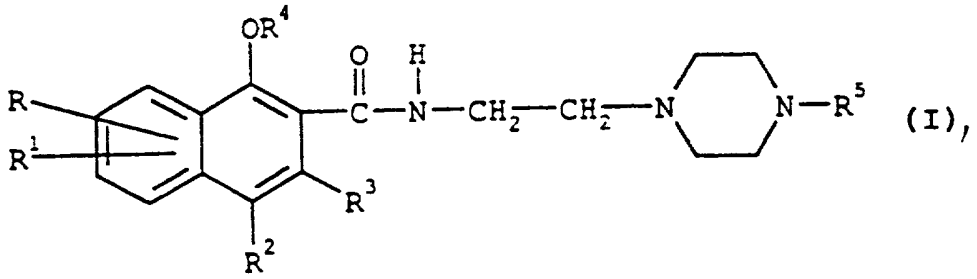
N–{–2[4–(7–Benzofuranyl)–1–pyperazinyl]ethyl}–4–brom–1–methoxy–2–naftalenkarboxamid

Příklad 17

N–[–2(4–benzo[b]thiofen–3–yl–1–pyperazinyl)ethyl]–4–bromo–1–methoxy–2–naftalenkarboxamid

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Naftylamidy obecného vzorce I



(I),

kde

R a R^1 jsou stejné nebo různé a každý z nich představuje vodík, alkylskupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahujícím 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxyskupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahujícím 1 až 6 atomů uhlíku, thioalkoxyskupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahujícím 1 až 6 atomů uhlíku, hydroxyskupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu nebo dialkylaminoskupinu, kde každý alkylový zbytek má přímý nebo rozvětvený řetězec a obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku;

R^2 představuje halogen, nitroskupinu, kyanoskupinu, skupinu SO_2NH–, alkylskupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahujícím 1 až 6 atomů uhlíku, nebo alkoxyskupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahujícím 1 až 6 atomů uhlíku;

R^3 představuje vodík, hydroxyskupinu nebo methoxyskupinu;

R^4 představuje vodík nebo alkylskupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahujícím 1 až 6 atomů uhlíku;

R^5 představuje fenylskupinu, která je popřípadě substituována 1 až 3 substituenty, zvolenými ze souboru, zahrnujícího halogen, hydroxyskupinu, alkylskupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahujícím 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxyskupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahujícím 1 až 6 atomů uhlíku, thioalkoxyskupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahujícím 1 až 6 atomů uhlíku a kyanoskupinu;

2–, 3–, nebo 4–pyridylskupinu, 2–, 3–, nebo 4–pyridylskupinu substituovanou halogenem, 2–benzothiazolylskupinu, 2–benzoxazolylskupinu, 3–benzo[b]thienylskupinu, 7–benzo[b]furylskupinu, 2–, 3–, 4–, 5– nebo 6–indolylskupinu, 2–, 3–, 4–, 5–, 6–, 7– nebo 8–chinolylskupinu nebo 1–benzizothiazolylskupinu;

a jejich farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami.

2. Naftylamidy podle nároku 1, obecného vzorce I, kde R^2 představuje halogen, nitroskupinu nebo kyanoskupinu, a R^4 představuje methylskupinu, nebo ethylskupinu.

3. Naftylamidy podle nároku 2, zvolené ze souboru, zahrnujícího

4–brom–N–{2–[4–(2,3–dichlorfenyl)–1–piperazinyl]ethyl}–1–methoxy–2–naftalenkarboxamid;

4–brom–1–methoxy–N–[2–(4–fenyl–1–piperazinyl)ethyl]–2–naftalenkarboxamid;

4–brom–1–methoxy–N–[2–(4–pyridin–2–yl–1–piperazinyl)ethyl]–2–naftalenkarboxamid;

4–brom–1–methoxy–N–{2–[4–(2–methoxyfenyl)–1–piperazinyl]ethyl}–2–naftalenkarboxamid;

4–brom–1–methoxy–N–{2–[4–(2–propylsulfanylfenyl)–1–piperazinyl]ethyl}–2–naftalenkarboxamid;

4–brom–1–methoxy–N–[2–(4–o–tolyl–1–piperazinyl)ethyl]–2–naftalenkarboxamid;

4–brom–N–{2–[4–(2,3–dimethylfenyl)–1–piperazinyl]ethyl}–1–methoxy–2–naftalenkarboxamid;

4–brom–N–{2–[4–(2–chlorfenyl)–1–piperazinyl]ethyl}–1–methoxy–2–naftalenkarboxamid;

4–brom–N–{2–[4–(3–chlorfenyl)–1–piperazinyl]ethyl}–1–methoxy–2–naftalenkarboxamid;

4–brom–N–{2–[4–(4–chlorfenyl)–1–piperazinyl]ethyl}–1–methoxy–2–naftalenkarboxamid;

4–brom–N–{2–[4–(3–chlor–2–methylfenyl)–1–piperazinyl]ethyl}–1–methoxy–2–naftalenkarboxamid;

4–brom–1–ethoxy–N–{2–[4–(2–methoxyfenyl)–1–piperazinyl]ethyl}–2–naftalenkarboxamid;

4–brom–1–ethoxy–N–[2–(4–pyridin–2–yl–1–piperazinyl)ethyl]–2–naftalenkarboxamid;

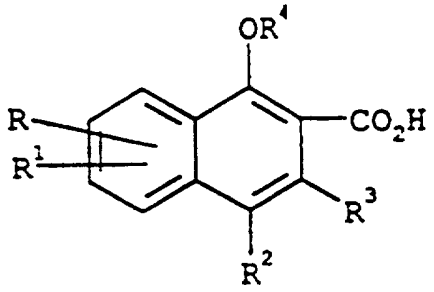
4–kyano–1–methoxy–N–[2–(4–fenyl–1–piperazinyl)ethyl]–2–naftalenkarboxamid;

N–{2–[4–(1,2–benzisothiazol–3–yl)–1–piperazinyl]ethyl}–4–brom–1–methoxy–2–naftalenkarboxamid;

N–{2–[4–(7–benzofuranyl)–1–piperazinyl]ethyl}–4–brom–1–methoxy–2–naftalenkarboxamid; a

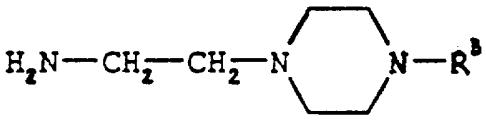
N–[2–(4–benzo[b]thiopen–3–yl–1–piperazinyl)ethyl]–4–brom–1–methoxy–2–naftalenkarboxamid.

4. Způsob výroby naftylamidů obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodných adičních solí s kyselinami podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se sloučenina obecného vzorce II



(II),

kde R, R^1, R^2, R^3 a R^4 mají význam uvedený v nároku 1, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



(III)

kde R^5 má význam uvedený v nároku 1, za přítomnosti kondenzačního činidla, jako je například izobutylchlorformiát, a báze, jako například triethylamin a dicyklohexylkarbodiimid, a rozpouštědla, jako je například tetrahydrofuran a dichlormethan, načež se popřípadě vzniklá sloučenina obecného vzorce I převede na svou farmaceuticky vhodnou adiční sůl s kyselinou, nebo se vzniklá adiční sůl sloučeniny obecného vzorce I s kyselinou převede na volnou sloučeninu obecného vzorce I.

5. Farmaceutický prostředek pro léčení schizofrenie, **vyznačující se tím**, že obsahuje terapeuticky účinné množství naftylamidu podle nároku 1 ve směsi s farmaceuticky vhodným excipientem, ředidlem nebo nosičem.

Konec dokumentu