



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 128 653** ⁽¹³⁾ **C1**
 (51) МПК⁶ **C 07 D 295/12, A 61 K 31/495**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
 ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

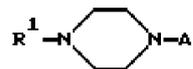
(21), (22) Заявка: 94039542/04, 24.12.1992
 (30) Приоритет: 08.01.1992 GB 9200293.0
 (46) Дата публикации: 10.04.1999
 (56) Ссылки: SU 534071, 1980. EP 0015615 A, 1980. EP 0048043 A, 1982. EP 0048045 A, 1982. GB 2230780, 1990. GB 2230781, 1990.
 (85) Дата перевода заявки PCT на национальную фазу: 07.07.94
 (86) Заявка PCT: GB 92/02399
 (87) Публикация PCT: WO 93/14076 (22.07.93)
 (98) Адрес для переписки: 103735, Москва, ул.Ильинка, 5/2, Союзпатент

(71) Заявитель:
 Джон Вайс энд Бразер Лимитед (GB)
 (72) Изобретатель: Ян Энтони Клифф (GB)
 (73) Патентообладатель:
 Джон Вайс энд Бразер Лимитед (GB)

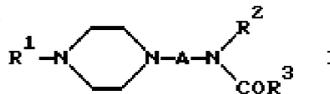
(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИПЕРАЗИНА, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

(57) Реферат:
 Описываются новые производные пиеразина общей формулы I, где А - алкиленовая цепь с 2-5 атомами углерода; R¹ - фенил, замещенный низшей алкоксигруппой; R² - фенил; R³ - C₃-C₇-циклоалкил, или его фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные соли. Они являются антагонистами 5-НТ_{1А}, которые могут быть использованы, например, для лечения страха. Способ получения указанных соединений, заключается во взаимодействии

HN(R²)COR³ с алкилирующим агентом, включающим группу



где значения А, R¹, R², R³ указаны выше. Описывается фармацевтическая композиция на основе указанных соединений. 4 с. и 5 з.п.ф-лы.



RU 2 1 2 8 6 5 3 C 1

RU 2 1 2 8 6 5 3 C 1



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 128 653** ⁽¹³⁾ **C1**
 (51) Int. Cl.⁶ **C 07 D 295/12, A 61 K 31/495**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

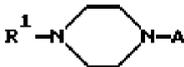
(21), (22) Application: 94039542/04, 24.12.1992
 (30) Priority: 08.01.1992 GB 9200293.0
 (46) Date of publication: 10.04.1999
 (85) Commencement of national phase: 07.07.94
 (86) PCT application:
GB 92/02399 (24.12.92)
 (87) PCT publication:
WO 93/14076 (22.07.93)
 (98) Mail address:
103735, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, Sojuzpatent

(71) Applicant:
Dzhon Vajs ehnd Brazer Limited (GB)
 (72) Inventor: Jan Ehntoni Kliff (GB)
 (73) Proprietor:
Dzhon Vajs ehnd Brazer Limited (GB)

(54) PIPERAZINE DERIVATIVES, METHOD OF THEIR SYNTHESIS, PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(57) Abstract:
 FIELD: organic chemistry, pharmacy.
 SUBSTANCE: invention describes new derivatives of piperazine of the general formula (I) where A is an alkylene chain with 2-5 carbon atoms; R¹ - phenyl substituted with lower alkoxy-group; R² - phenyl; R³ is C₃-C₇-cycloalkyl, or its pharmaceutically acceptable acid-additive salts. They are antagonists of 5-HT_{1A} receptors and can be used for treatment of patients with fear. Method of synthesis of the above indicated compounds involves an interaction

of compound HN(R²)COR³ with alkylating agent containing a

group  where values A, R¹,

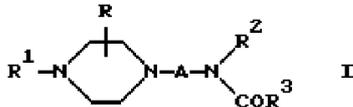
R², R³ are indicated above. Invention describes also a pharmaceutical composition on the basis of the above indicated compounds. EFFECT: improved method of synthesis, enhanced effectiveness of compounds. 9 cl, 2 ex

RU 2 128 653 C 1

RU 2 128 653 C 1

Настоящее изобретение относится к производным пиперазина, к способам их получения, их применению и к фармацевтическим композициям, содержащим такие производные. Новые соединения действуют на центральную нервную систему посредством связывания 5-НТ-рецепторов /как полнее поясняется ниже/ и, следовательно, могут использоваться в качестве медикаментозных средств для лечения людей и других млекопитающих.

Новые соединения изобретения являются соединением общей формулы I



и их фармацевтически приемлемыми кислотно-аддитивными солями.

В формуле I A представляет собой алкиленовую цепь с 2 - 5 атомами углерода, необязательно замещенную одной или несколькими низшими алкильными группами; R представляет собой водород или одну или две одинаковые или различные низшие алкильные группы, R¹ представляет собой моноциклический арил или гетероарильный радикал, R² представляет собой моно- или бициклический арильный радикал, и R³ представляет собой циклоалкил.

Употребляемый здесь термин "низший" означает, что радикал содержит 1 - 6 атомов углерода. Предпочтительно такие радикалы содержат 1 - 4 атома углерода. Примерами "низших алкильных" радикалов являются метил, этил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил, пентил и изопентил.

Циклоалкильная группа может содержать 3 - 12 атомов углерода. Предпочтительной циклоалкильной группой является циклопентил, циклогексил или циклогептил, наиболее предпочтителен циклогексил. Циклоалкильные группы также включают бициклические, трициклические и тетрациклические группы, например адамантил.

Когда здесь используется термин "моноциклический арильный радикал", он означает фенильный радикал, который необязательно может быть замещен одним или несколькими заместителями, и "моно или бициклический арильный радикал" означает ароматический радикал, содержащий 6 - 12 атомов углерода /например, фенил или нафтил/, который необязательно может быть замещен одним или несколькими заместителями. Предпочтительными заместителями являются низший алкил, низшая алкоксигруппа /например, метоксиэтокси-, пропокси- и бутоксигруппа/, галоген, галоидсодержащий низший алкил /например, трифторметил/, нитрогруппа, нитрильная группа, карбамоил, низший алкоксикарбонил, аминогруппа, низшая алкиламиногруппа или ди(низший)алкиламиногруппа.

Предпочтительно R¹ представляет собой фенильный радикал, содержащий заместитель в орто-положении. Особенно предпочтительным примером R¹ является о-(низшая алкоксигруппа) фенил, например о-метоксифенил.

Предпочтительно R² представляет собой необязательно замещенный фенильный

радикал.

Термин "моноциклический гетероарильный радикал" относится к моноциклическому ароматическому радикалу, содержащему один или несколько гетероатомов /например, кислорода, азота, серы/, который необязательно может быть замещен одним или несколькими заместителями. Примерами подходящих заместителей являются заместители, упомянутые выше в связи с "арильными" радикалами. Моноциклический гетероарильный радикал предпочтительно содержит кольцо из 5 - 7 атомов. Предпочтительно гетероцикл содержит гетероатом, а также один или несколько других гетероатомов, или другие гетероатомы отсутствуют. Когда R¹ представляет собой гетероарильный радикал, предпочтителен необязательно замещенный пиримидил /особенно 2-пиримидил/.

Предпочтительные соединения имеют либо независимо либо в сочетании следующие заместители:

/a/ A представляет собой -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃- или -(CH₂)₄-,

/b/ R представляет собой водород,

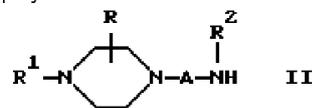
/c/ R¹ представляет собой о-метоксифенил,

/d/ R² представляет собой фенил,

/e/ R³ представляет собой циклогексил.

Соединения изобретения могут быть получены способами, известными в технике, из исходных исходных материалов, или из исходных материалов, которые могут быть получены общепринятыми способами.

Один из способов получения соединений изобретения включают ацилирование амина формулы



где A, R, R¹ и R² имеют установленные выше значения, кислотой формулы



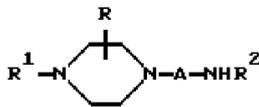
где R³ имеет установленные выше значения,

или с ее ацилирующим производным.

Примеры ацилирующих производных включают галоидангидриды /например, хлорангидриды/, азиды, ангидриды, имидазолиды /полученные, например, из карбонилдиимидазола/, активированные сложные эфиры или О-ацилмоневины, полученные из карбодиимидов, такого как диалкилкарбодиимид, в особенности циклогексилкарбодиимид.

Исходный амин формулы II может быть получен по способу, пример которого дается ниже.





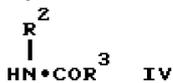
Здесь R, R¹, R² и А имеют установленные выше значения,

НаI означает галоген, в частности хлор или бром,

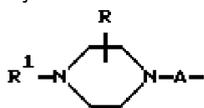
А представляет собой алкиленовую цепь с 1 - 3 атомами углерода, необязательно замещенную одной или несколькими низшими алкильными группами.

Восстановление может быть осуществлено, например, с борсодержащим восстановителем, например с диметилсульфидбораном.

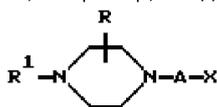
Второй способ получения соединений изобретения включает алкилирование амида формулы IV



алкилирующим агентом, обеспечивающим группу



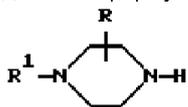
Алкилирующий агент может представлять собой, например, соединение формулы



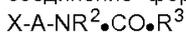
в которой А, R и R¹ имеют установленные выше значения,

Х представляет собой отщепляющуюся группу, такую как галоген или арил или арилсульфонилоксигруппа.

Третий способ получения соединений изобретения включает алкилирование соединения формулы



соединение формулы

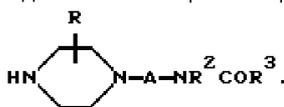


где А, R, R¹, R², R³ и X имеют установленные выше значения.

Исходное соединение формулы V может быть получено, например, по схеме:



Здесь R¹ представляет собой группу, которая активирована для нуклеофильного замещения. Соединения изобретения могут быть получены еще способом, который включает взаимодействие соответствующего фторсодержащего соединения формулы R¹F с соединением пиперазина формулы



Описанные выше способы могут быть осуществлены, чтобы получить соединение изобретения в форме свободного основания или в виде кислотно-аддитивной соли. Если соединение изобретения получают в виде кислотно-аддитивной соли, свободное основание может быть получено путем

подщелачивания раствора кислотно-аддитивной соли. Напротив, если продукт способа является свободным основанием, кислотно-аддитивная соль, в частности фармацевтически приемлемая кислотно-аддитивная соль, может быть получена путем растворения свободного основания в подходящем органическом растворителе и обработки раствора кислотой в соответствии с общепринятыми методиками получения кислотно-аддитивных солей из соединений, являющихся основанием.

Примерами кислотно-аддитивных солей являются соли, образованные органическими и неорганическими кислотами, такими как серная кислота, соляная, бромистоводородная, фосфорная, винная, фумарованная, малеиновая, лимонная, уксусная, муравьиная, метансульфоновая, п-толуолсульфоновая кислота, щавелевая и янтарная кислоты.

Соединения изобретения могут содержать один или несколько асимметричных атомов углерода и таким образом соединения могут существовать в форме различных стереоизомеров. Соединения могут представлять собой, например, рацематы или оптически активные формы. Оптически активные формы могут быть получены разделением рацематов или путем асимметрического синтеза.

Соединения настоящего изобретения обладают фармакологической активностью. В частности, они действуют на центральную нервную систему путем связывания 5-HT-рецепторов. Фармакологические испытания показывают, что соединения особенно связывают рецепторы 5-HT_{1A}-типа. Вообще соединения изобретения избирательно присоединяются к рецепторам 5-HT_{1A}-типа до такой значительной степени, что они связывают другие рецепторы, такие как α₁- и D₂-рецепторы. При фармакологических испытаниях многие соединения проявляют активность в качестве антагонистов 5-HT_{1A}. Соединения изобретения могут быть использованы для лечения у млекопитающих, в частности у человека, расстройств ЦНС, таких как страх. Они также могут использоваться как антидепрессанты, в качестве гипотензивных средств, как средства для регулирования цикла сон - бодрствование, пищевого поведения и/или половой функции, и для лечения расстройств познавательной способности.

Соединения изобретения испытывают на активность связывания 5-HT_{1A}-рецептора в гомогенате мембран гиппокампа крыс по методу B, S. Alexander and M.D. Wood, J.Pharm. Pharmacol., 1988, 40888-891.

При такой методике испытаний соединение примера 2, которое является типичным представителем соединений изобретения, имеет IC₅₀ 4 нМ.

Соединения испытывают на антагонистическую активность к 5-HT_{1A}-рецепторам in vitro по методике, затрагивающей антагонизм 5-карбонсамидотриптамина в подвздошной кишке морской свинки /на основе методики Fozard et al., Br.J. Pharmac., 1985, 86, 60IP/. Результаты для соединений изобретения даются ниже. Соединение

примера 2 имеет рА₂ 8,2.

Изобретение также предлагает фармацевтическую композицию, включающую соединение или его фармацевтически приемлемую кислотную аддитивную соль в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем. Для приготовления фармацевтической композиции может быть использован любой подходящий носитель, известный в технике. В такой композиции носитель обычно является твердым или жидким или смесью твердого и жидкого вещества.

Композиции твердой формы включают порошки, гранулы, таблетки, капсулы /например, твердые и мягкие желатиновые капсулы/, суппозитории и вагинальные суппозитории. Твердый носитель может представлять собой, например, одно или несколько веществ, которые также могут действовать как корригенты, смазывающие средства, солидизаторы, суспендирующие агенты, наполнители, глиданты, компрессионные вспомогательные средства, связующие или способствующие рассыпанию таблетки средства; это также может быть инкапсулирующий материал. В случае порошков носитель представляет собой точно отмеренное твердое вещество в смеси с точно отмеренным активным ингредиентом. В таблетках активный ингредиент смешивают в подходящих пропорциях с носителем, имеющим необходимые для сжатия свойства, и прессуют таблетки нужной формы и размера. Порошки и таблетки предпочтительно содержат до 99%, например от 0,3 до 99%, предпочтительно 1-80% активного ингредиента. Подходящие твердые носители включают, например, фосфат кальция, стеарат магния, тальк, сахара, лактозу, декстрин, крахмал, желатин, целлюлозу, метилцеллюлозу, натрийкарбоксиметилцеллюлозу, поливинилпирролидон, низкоплавкие воски и ионообменные смолы.

Термин "композиция" подразумевает и включение формулировки активного ингредиента с инкапсулирующим материалом в качестве носителя, когда получают капсулу, в которой активный ингредиент /с или без других носителей/ окружен носителем, который таким образом находится в сочетании с ним. То же относится к облаткам.

Композиция в жидкой форме включают, например, растворы, суспензии, эмульсии, сиропы, эликсиры и композиции, находящиеся под давлением. Активный ингредиент, например, может быть растворен или суспендирован в фармацевтически приемлемом жидком носителе, таком как вода, органический растворитель, их смесь, или фармацевтически приемлемые масла или жиры. Жидкий носитель может содержать другие подходящие фармацевтические добавки, такие как солиubilизаторы, эмульгаторы, буферы, консерванты, подслащивающие вещества, корригенты, суспендирующие агенты, загустители, красители, регуляторы вязкости, стабилизаторы или осморегуляторы.

Подходящие примеры жидких носителей для орального и парентерального введения включают воду /в частности содержащую вышеупомянутые добавки, например, производные целлюлозы, предпочтительно

раствор натрийкарбоксиметилцеллюлозы/, спирты /например, глицерин и гликоли/ и их производные, и масла /например, фракционированное кокосовое масло и арахисовое масло/. Для парентерального введения носитель также может представлять собой жирный эфир, такой как этилолеат и изопропилмиририлат. Для стерильных композиций жидкой формы для парентерального введения используют жидкие стерильные носители.

Жидкие фармацевтические композиции, которые являются стерильными растворами или суспензиями, могут применяться, например, для внутримышечных, внутривенных или подкожных инъекций. Стерильные растворы также могут вводиться внутривенно. Когда соединение является орально активным, оно может быть введено орально в композиции либо в жидкой, либо в твердой форме.

Фармацевтическая композиция предпочтительно находится в форме лекарственной единицы, например в виде таблеток или капсул. В такой форме композиция подразделяемая на единичные дозы, содержащие соответствующее количество активного ингредиента; композиция может быть упакована в формы, содержащие дозу на один прием, например, пакетики с порошками, пробирки, ампулы, предварительно наполненные шприцы или пузырьки с жидкостью. Форма единичной дозы может представлять собой, например, саму капсулу или таблетку, или она может составлять соответствующее число таких композиций в форме упаковки. Количество активного ингредиента в единичной дозе композиции может изменяться или регулироваться от 0,5 мг и менее до 750 мг или более, в соответствии с конкретной потребностью и активностью активного ингредиента.

Следующие далее примеры иллюстрируют изобретение. Пример 1 демонстрирует получение промежуточного соединения.

Пример 1.

N-фенилциклогексанкарбоксамид
Циклогексанкарбонилхлорид /14,66 г, 0,1 моль/ добавляют по каплям при перемешивании к раствору гидрохлорида анилина /12,96 г, 0,1 моль/ и N,N-диизопропилэтиламина /15,20 г, 0,2 моль/ в дихлорметане /100 мл/. Раствор перемешивают в атмосфере аргона в течение 18 ч, промывают 0,1 N HCl /3x50 мл/, сушат /MgSO₄/ и упаривают при пониженном давлении, получают продукт /18,6 г/ в виде белых кристаллов.

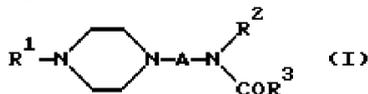
Пример 2.

N-(2-(4-(2-Метоксифенил)пиперазин-1-ил)этил)-N-фенилциклогексанкарбоксамид
Раствор продукта примера 1 /2,03 г, 0,1 моль/ в ДМФА /50 мл/ добавляют по каплям к суспензии гидроксида калия, 30%-ная дисперсия в минеральном масле /1,2 г, 0,011 моль/, в ДМФА /20 мл/. Суспензию перемешивают в течение 2 ч, обрабатывают 1-(2-хлорэтил)-4-(2-метоксифенил)пиперазином /2,53 г, 0,01 моль/, перемешивают в течение 5 ч при 80 °C, охлаждают до комнатной температуры, подщелачивают разбавленным раствором карбоната калия, и упаривают при

пониженном давлении, получают масло, которое очищают хроматографией [кремнезем; этилацетат-толуол /1: 1/], получают продукт (0,14 г) в виде желтого масла. Добавление эфирного хлористого водорода и упаривание дают дигидрохлорид продукта в виде белого твердого вещества, т.пл. 118 - 123°C / найдено: С 62,6; Н 7,8; N 8,2; $26\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ требует С 62,6; Н 7,6; N 8,4%.

Формула изобретения:

1. Производные пиперазина общей формулы I



где А представляет собой алкиленовую цепь с 2 - 5 атомами углерода;

R¹ представляет собой фенил, замещенный низшей алкоксигруппой;

R² представляет собой фенил;

R³ представляет собой С₃ - С₇ циклоалкил,

или его фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные соли.

2. Соединение по п.1, в котором А представляет собой -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃- или -(CH₂)₄-.

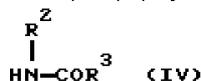
3. Соединение по п.1 или 2, в котором R¹ представляет собой о-метоксифенил.

4. Соединение по любому из пп.1 - 3, в

котором R³ представляет собой циклогексил.

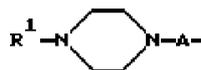
5. Соединение по п.1, которое представляет собой N-(2-(4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этил)-N-фенилциклогексанкарбоксамида или его фармацевтически приемлемую кислотнo-аддитивную соль.

6. Способ получения соединения общей формулы I по п.1, отличающийся тем, что амид общей формулы IV



где R² и R³ имеют значения, определенные в п.1,

подвергают алкилированию алкилирующим агентом, включающим группу



где А и R¹ имеют значения, определенные в п.1.

7. Фармацевтическая композиция, обладающая антагонистической активностью по отношению 5-HT_{1A} рецепторам, включающая активный агент и носитель, отличающаяся тем, что в качестве активного агента она содержит соединение по п.1 в эффективном количестве.

8. Композиция по п. 7, отличающаяся тем, что соединение получают по способу по п.6.

9. Соединение по п.1, обладающее антагонистической активностью в отношении рецептора 5-HT_{1A}.