(19) **RU** (11) **2 193 561** (13) **C2**

(51) МПК[7] **C 07 D 401/02, 401/12, 401/14, 403/04, A 61 K 31/495**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 5011552/04, 30.04.1992

(24) Дата начала действия патента: 30.04.1992

(30) Приоритет: 02.05.1991 GB 9109475.5
21.12.1991 GB 9127189.0

(46) Дата публикации: 27.11.2002

(56) Ссылки: CH 637391, 1983. US 4639454, 1987. WO 81/03022, 1981. EP 039190, 1981. US 4795750, 1989.

(98) Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры", Н.Г.Лебедевой

(71) Заявитель:
ДЖОН ВАЙС ЭНД БРАЗЕР ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель: КЛИФФ Ян Энтони (GB), МАНСЕЛЛ Ховард Лангхэм (GB)

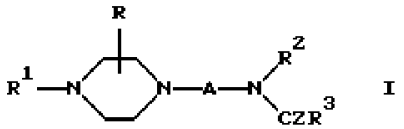
(73) Патентообладатель:
ДЖОН ВАЙС ЭНД БРАЗЕР ЛИМИТЕД (GB)

(74) Патентный поверенный:
Лебедева Наталья Георгиевна

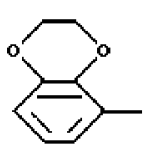
(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИПЕРАЗИНА, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ

(57)

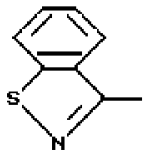
Описываются производные пиперазина общей формулы I, где A представляет собой алкиленовую цепь, содержащую 2-4 атома углерода, необязательно замещенную низшим алкилом; Z является атомом кислорода или серы; R представляет собой водород или низший алкил; R^1 - фенил, незамещенный или моно- или дизамещенный низшим алкилом, галоидом, гидрокси или низшим алкокси; нафтил, незамещенный или замещенный низшим алкокси; тетрагидронафтил, изохинолинил, индолил, бициклический радикал формулы а) или б); R^2 представляет моноциклическое ароматическое гетероциклическое 6-членное кольцо, имеющее в качестве гетероатома один атом N, или представляет бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, имеющую одно такое 6-членное моноциклическое ароматическое гетероциклическое кольцо, конденсированное с бензольным кольцом, при условии, что указанный бициклический гетероциклический радикал соединен с азотом амина формулы I через атом углерода гетероциклического кольца, или R^2 представляет тиазолил; R^3 представляет низший алкил, низший циклоалкил, низший циклоалкенил, фенил, цианофенил или группу формулы $-NR^4R^5$, где R^4 представляет водород, а R^5 представляет низший циклоалкил, адамантил или R^4 и R^5 вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют пиперидинорадикал, а также способ их получения, фармацевтическая композиция и промежуточное соединение -1-(2-метоксифенил)-4-[2-(2-пиридиниламино) этил] пиперазин. Новые соединения оказывают благоприятное воздействие на центральную нервную систему за счет связывания с 5-HT рецептором. 4 с. и 6 з.п.ф-лы.



I



а)



б)

RU 2193561 C2

RU 2193561 C2

(19) **RU** (11) **2 193 561** (13) **C2**

(51) Int. Cl.[7] **C 07 D 401/02, 401/12, 401/14, 403/04, A 61 K 31/495**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 5011552/04, 30.04.1992

(24) Effective date for property rights: 30.04.1992

(30) Priority: 02.05.1991 GB 9109475.5
21.12.1991 GB 9127189.0

(46) Date of publication: 27.11.2002

(98) Mail address:
129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery", N.G.Lebedevoj

(71) Applicant:
DZhON VAJS EhND BRAZER LIMITED (GB)

(72) Inventor: KLIFF Jan Ehntoni (GB),
MANSELL Khovard Langkhehm (GB)

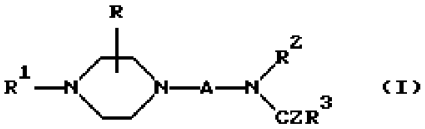
(73) Proprietor:
DZhON VAJS EhND BRAZER LIMITED (GB)

(74) Representative:
Lebedeva Natal'ja Georgievna

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

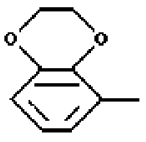
(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, chemical technology, pharmacy. SUBSTANCE: invention describes derivatives of piperazine of the general formula (I) where

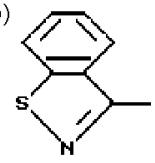


(I)

A means alkylene chain comprising from 2 to 4 carbon atoms optionally substituted with lower alkyl; Z means oxygen or sulfur atom; R means hydrogen atom or lower alkyl; R^1 means unsubstituted phenyl or phenyl mono- or disubstituted with lower alkyl, halide, hydroxy- or lower alkoxy-group; unsubstituted naphthyl of naphthyl substituted with lower alkoxy-group; tetrahydro-naphthyl, isoquinolinyl, indolyl, bicyclic radical of the formula a) or b) ; R



а)



б)

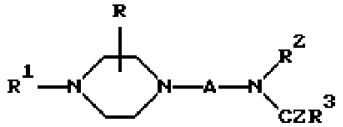
^{2} means monocyclic aromatic heterocyclic 6-membered ring comprising one N atom as heteroatom or it means bicyclic aromatic heterocyclic ring system comprising one such 6- membered monocyclic aromatic heterocyclic ring condensed with benzene ring under condition that indicated bicyclic heterocyclic radical is joined with nitrogen of amine of the formula (I) through carbon atom of heterocyclic ring, or R^2 means thiazolyl; and R^3 means lower alkyl, lower cycloalkyl, lower cycloalkenyl, phenyl, cyanophenyl or group of the formula $-NR^4R^5$ where R^4 means hydrogen atom and R^5 means lower cycloalkyl, adamantyl or R^4 and R^5 in common with nitrogen atom to which they both are joined form piperidino-radical. Invention relates also to method of their synthesis, pharmaceutical composition and intermediate compound, namely 1-(2-methoxyphenyl)-4-[2-(2-pyridinylamino)ethyl] piperazine. New compounds show favorable action on central nervous system by means their ability to bind with 5-HT-receptors. EFFECT: improved method of synthesis, valuable medicinal properties. 10 cl, 71 ex

RU 2193561 C2

RU 2193561 C2

Изобретение связано с производными пиперазина, со способами их получения, с их использованием и с фармацевтическими композициями, содержащими эти производные пиперазина. Эти новые соединения оказывают действие на центральную нервную систему путем присоединения к 5-НТ рецепторам (что более подробно объяснено ниже) и поэтому могут быть использованы в качестве лекарственных препаратов для лечения людей и других млекопитающих.

Новыми соединениями по изобретению являются соединения общей формулы



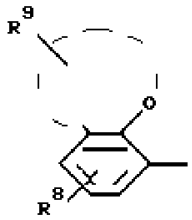
I

или их фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты, где A представляет собой алкиленовую цепь, содержащую от 2 до 4 атомов углерода, необязательно замещенную одним или больше низшим алкилом,

Z является кислородом или серой,

R является водородом или низшим алкилом,

R^1 представляет собой арил, гетероарил или бициклический кислородсодержащий арильный радикал формулы



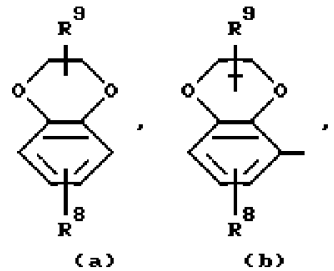
где гетероциклическое кислородсодержащее кольцо содержит от 5 до 7 членов в кольце, указанное гетероциклическое кольцо является неароматическим и необязательно содержит в кольце еще один гетероатом, выбранный из -O-, -S-, $-SO_2$ или NR^7, где R^7 является водородом или низшим алкилом, и где R^8 и R^9 независимо представляют водород, низший алкил, галоген, оксо, гидрокси, низший алкокси, гидрокси(низший)алкил, низший алкокси(низший алкил), низший алкоилокси(низший алкил), низший алкилкарбонил, низший алкилкарбонил(низший)алкил, амино, низший алкиламино или ди-низший алкиламино, арил является фенилом, нафтилом, тетрагидронафтилом, каждый из которых может быть необязательно замещен независимо низшим алкилом, галогеном, оксо, гидрокси, низшим алкокси, гидрокси(низшим)алкилом, низшим алкокси(низшим алкилом), низшим алкилкарбонилом, низшим алкилкарбонилом(низшим)алкилом, низшим алкоксикарбонилом, амино, низшим алкиламино или ди-низшим алкиломино, гало(назшим)алкилом, нитро, нитрилом, аминокарбонилом, и гетероарил представляет собой моноциклическое ароматическое гетероциклическое кольцо, содержащее 5-7 членов в кольцо, или бициклическое ароматическое гетероциклическое кольцо, содержащее одно или два ароматических гетероциклических кольца и вплоть до 10 членов в кольце, имеющих в качестве гетероатомов один или два атома N или одним атом N и один O или S, которые могут быть необязательно замещены заместителями, перечисленными для арила,

R^2 представляет собой гетероарил, как определено для R^1, при условии, что, когда R^2 является бициклическим гетероарильным радикалом только с одним гетероциклическим кольцом, указанный гетероциклический радикал соединен с азотом амина формулы I через атом углерода этого гетероциклического кольца, и

R^3 представляет собой водород, низший алкил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкил(низший)алкил, арил, арил(низший)алкил, гетероарил, гетероарил(низший)алкил, группу формулы $-NR^4R^5$, в которой R^4 является водородом, низшим алкилом, арилом или арил(низшим)алкилом и R^5 является водородом, низшим алкилом, -CO(низшим алкилом), арилом, -COарилом, арил(низшим)алкилом, циклоалкилом или циклоалкил(низшим)алкилом, или R^4 и R^5 вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, представляют азетидин, пирролидин, пиперидин, гексагидроазепин, морфолин или пиперазин, которые необязательно могут быть замещены низшим алкилом, арилом или арил(низшим)алкилом, или группой формулы OR^6, в которой R^6 является низшим алкилом, циклоалкилом, циклоалкил(низшим)алкилом, арилом, арил(низшим)алкилом, гетероарилом или гетероарил(низшим)алкилом, где арил и гетероарил определены как для R^1 и циклоалкил или циклоалкенил представляют собой моно-, би-, три- или тетрациклическую углеводородную группу, имеющую от 3 до 12 атомов углерода.

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

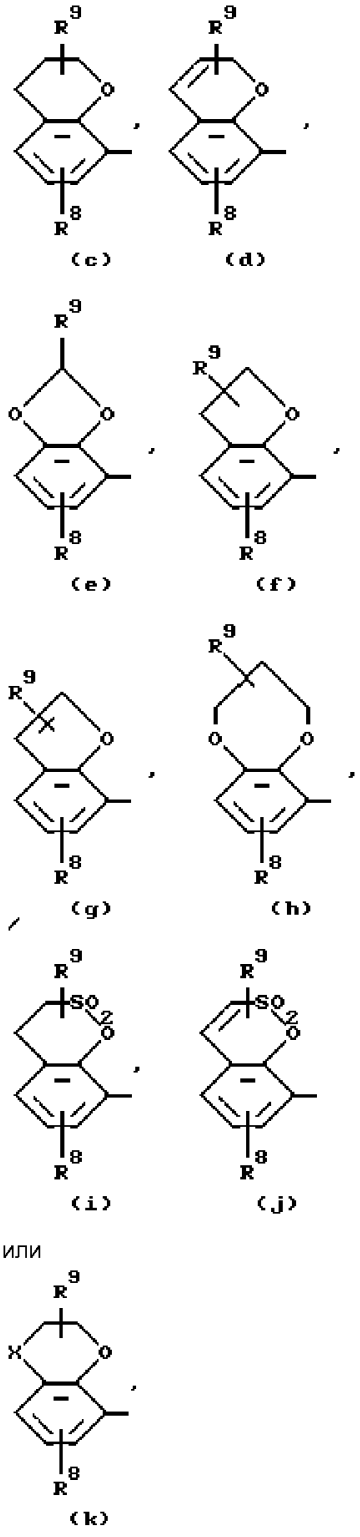
Предпочтительными примерами бициклических кислородсодержащих радикалов являются бициклические радикалы формул



(a) (b)

RU 2193561 C2

RU 2193561 C2



или

где R^8 и R^9 определены выше, а X представляет собой -CO-, -S- или -NR ^{7}-, где R^7 является водородом или низшим алкилом.

В тех случаях, когда R^1 представляет собой арил, предпочтительно он является фенилом, содержащим заместитель в ортоположении. Предпочтительным примером R^1 является орто(низший)алкоксифенил, например ортометоксифенил.

R^1 может быть также, например, 1-нафтилом, возможно, замещенным в положениях 2 или 7, например (низшим)алкоксилом.

Предпочтительными примерами арил(низшего)алкила являются бензил и этоксифенил, в которых фенильные кольца могут быть замещены заместителями, приведенными выше.

Предпочтительным гетероарильным радикалом является моноцикический радикал, содержащий в кольце 5-7 атомов. Предпочтительно гетероцикл содержит в качестве гетероатома азот вместе с (или без) одним или более дополнительным гетероатомом. Когда R^1 представляет собой гетероарильный радикал, то он, предпочтительно, является, возможно, замещенными пиримидилом (в частности, 2-пиримидилом), изохинолинильным радикалом (в частности, 1-изохинолинилом) или 1,2-бензизотназолильным радикалом. Когда R^2 представляет собой бициклический гетероарильный радикал, то оба кольца этого радикала могут содержать гетероатомы или только одно кольцо может содержать гетероатом или гетероатомы. В последнем случае радикал R^2 связан с остатком молекулы формулы I через кольцо, содержащее гетероатом или гетероатомы.

Примеры гетероарильного радикала включают в себя моноциклические радикалы, содержащие один гетероатом, например, возможно, замещенный пиридил (в частности, 2-пиридил), моноциклические радикалы, содержащие два гетероатома, например тиазолил (в частности, 2-тиазолил), и бициклические радикалы, содержащие один или два гетероатома, например хинолинил или изохинолинил (в частности, 2-хинолинил).

Когда R^4 и R^5 вместе с атомом азота, к которому они оба прикреплены, представляют насыщенное гетероциклическое кольцо, то оно может быть, например, азетидиновым, пирролидиновым, пиперидиновым, гексагидроазепиновым, морфолиновым или пиперазиновым кольцом, которое, возможно, может быть замещено, например, низшим алкилом, арилом или арил(низшим)алкилом.

Предпочтительные соединения имеют или независимо, или в сочетании следующие заместители:

(a) A представляет собой -$(CH_2)_2$-, -$(CH_2)_3$-, -$(CH_2)_4$ или -$CH(CH_3)$-CH_2-;

(b) R является водородом,

(c) R^1 представляет собой ортометоксифенил, ортоизопропилфенил, 4-фтор-2-метоксифенил, 2,3-дигидро[1,4] бензидиоксан-5-ил, пиримид-2-ил, 1-нафтил, 3-(1,2-бензизотиазолил), 1-(7-метоксинафтил) или 1-(5,6,7,8-тетрагидро)нафтил;

(d) R^2 является пирид-2-илом, хинолин-2-илом или тиазол-2-илом;

(e) R^3 представляет собой низший алкил (например, метил или трет-бутил), циклоалкил (например, циклогексил), циклоалкенил (например, циклогексенил), фенил, пиперидиновый цикл, адамантил или -NHциклоалкил (например, -NHциклогексил);

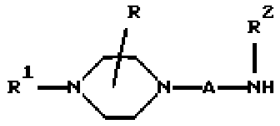
(f) Z является кислородом.

Соединения по изобретению могут быть получены способами, известными в данной области, из известных исходных веществ или из исходных веществ, которые могут быть получены общепринятыми способами.

Один из способов получения соединений по изобретению включает в себя ацелирование амина формулы

RU 2193561 C2

RU 2193561 C2



(II)

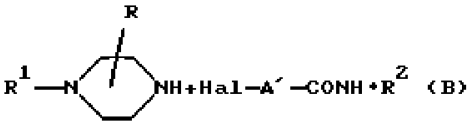
где A, R, R^1 и R^2 имеют значения, определенные выше, кислотой формулы

R^3CZOH, (III)

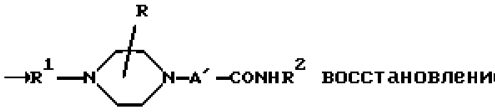
(где Z и R^3 определены выше) или ее ацилированным производным, Z предпочтительно является кислородом. Примеры ацилированных производных включают в себя галоидангидриды (например, хлорангидриды), азиды, ангидриды, имидазолиды (например, полученные из карбонилдиимидазола), активированные сложные эфиры или O-ацил-мочевины, полученные из карбодиимида, такого как диалкилкарбодиимид, в частности циклогексилкарбодиимида.

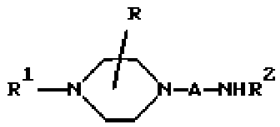
Соединения, в которых R^3 представляет собой $-NR^4R^5$, являются производными мочевины или тиомочевины и могут быть получены взаимодействием амина формулы (II) с подходящим изоцианатом или изотиоцианатом (включая подходящий ацилизоцианат или ацилизотиоцианат). Мочевины, в которых R^5 представляет собой -CO(низший)алкил или -COарил, также могут получены ацилированием соответствующей мочевины или тиомочевины, в которой R^5 является водородом.

Исходный амин формулы (II) может быть получен способом типа того, что приведен ниже:



(B)

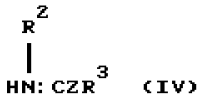




где R, R^1, R^2 и A определены выше, Hal представляет собой галоген, особенно хлор или бром, а A' является алкиленом C_{1}-C_3, возможно замещенным одним или более низшим алкилом. Восстановление может быть проведено борсодержащим восстанавливающим агентом (например, боран-диметилсульфидом) или смешанным гидридом металла (например, гидридом литий-алюминия).

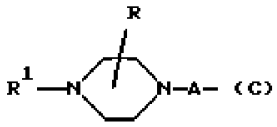
Некоторые из аминов формулы (II) являются новыми соединениями. В частности, предпочтительным новым амином, который предлагается изобретением, является 1-(2-метоксифенил)-4-[2-(2-пиридиламино)этил]пиперазин.

Следующий способ получения соединений по изобретению включает в себя алкилирование амида или тиоамида формулы (IV)

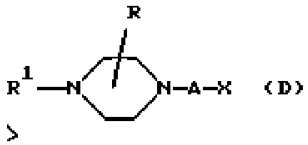


(IV)

алкилирующим агентом, предоставляющим группу



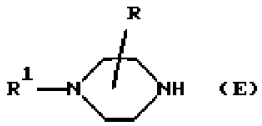
Например, алкилирующим агентом может быть соединение формулы



>

где A, R и R^1 определены выше, а X является уходящей группой, такой как галоген алкил- или арил-сульфонилоксигруппой. Z предпочтительно является кислородом.

Следующий способ получения соединений по изобретению включает в себя алкилирование соединения формулы



(E)

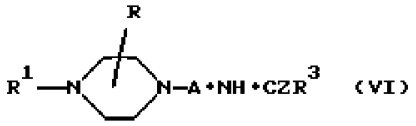
соединением формулы

$X\text{-}A\text{-}NR^2\bullet CZ\bullet R^3$, (V)

где A, R, R^1, R^2, R^3, Z и X определены выше, Z предпочтительно является кислородом. Исходное соединение формулы (V) может быть получено, например, по схеме, приведенной ниже:

$X\text{-}A\text{-}Br+NHR^2CZR^3$

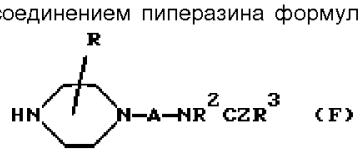
Еще один способ получения соединений по изобретению включает в себя гетероарилирование соединения формулы



(VI)

соединением, представляющим гетероарильную группу R^2. Например, может быть проведена реакция соединения формулы (VI) с фторсодержащим соединением формулы R^2F, например, в присутствии сильного ненуклеофильного основания (например, диизопропиламида лития).

В тех случаях, когда R^1 представляет собой группу, которая активирована по отношению к нуклеофильному замещению, соединения по изобретению могут быть получены еще одним способом, включающим в себя взаимодействие подходящего фторсодержащего соединения формулы R^1F с соединением пиперазина формулы



(F)

Соединения по изобретению, в которых Z является серой, могут быть получены введением атома серы в молекулы

RU 2193561 C2

RU 2193561 C2

соединений по изобретению, в которых Z представляет собой кислород. Например, может быть проведена реакция соединений, в которых Z является кислородом, с сульфирующим агентом, таким как смесь пятисернистого фосфора и сульфида калия.

Описанные выше способы могут быть проведены с получением соединения по изобретению в виде свободного основания или в виде соли присоединения кислоты. Если соединение по изобретению получают в виде соли присоединения кислоты, то свободное основание может быть получено добавлением к раствору соли присоединения кислоты основания. И наоборот, если продуктом, полученным в результате проведения способа по изобретению, является свободное основание, то соль присоединения кислоты, в частности фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты, может быть получена растворением свободного основания в подходящем растворителе и обработкой этого раствора кислотой, используя обычные методики получения солей присоединения кислоты из основных соединений.

Примерами солей присоединения кислоты являются соли, образованные из неорганических и органических кислот, таких как серная, соляная, бромистоводородная, фосфорная, винная, фумаровая, малеиновая, лимонная, уксусная, муравьиная, щавелевая, янтарная кислоты, метансульфокислота и пара-толуолсульфокислота.

Соединения по изобретению могут содержать один или несколько асимметричных атомов углерода, таким образом некоторые соединения могут находиться в различных стереоизомерных формах. Эти соединения могут быть рацематами или оптически активными формами. Оптически активные формы могут быть получены или разделением рацематов, или асимметрическим синтезом.

Соединения по изобретению обладают фармакологической активностью. В частности, они оказывают действие на центральную нервную систему путем присоединения к 5-НТ рецепторам. При фармакологическом испытании было найдено, что эти соединения присоединяются особенно к рецепторам 5-HT_{1A} типа. В общем, эти соединения присоединяются селективно к рецепторам 5-HT_{1A} типа в значительно большей степени, чем они присоединяются к другим рецепторам, таким как α_1 и D_2 рецепторы. При фармакологическом испытании многие из этих соединений проявляют активность в качестве 5-HT_{1A} антагонистов. Соединения по изобретению могут быть использованы для лечения расстройств центральной нервной системы, таких как страх у млекопитающих, особенно у людей. Они также могут быть использованы в качестве антидепрессантов, гипотензивных средств и в качестве средств, регулирующих цикл сна и бодрствования, режим питания и/или сексуальную деятельность.

Соединения по изобретению были испытаны на активность присоединения к 5-HT_{1A} рецепторам на гомогенате гипокампальной мембраны крысы по методике, описанной B. S. Alexander и M.D. Wood. J. Pharm. Pharmacol, 1988, 40, 888-891.

Соединения примеров 3, 4 и 17, которые являются представительными соединениями по изобретению, имели значения IC_{50} по этой методике испытаний 2,2, 5,8 и 3 нМ.

Соединения испытывали на активность антагонизма к 5-HT_{1A} рецептору в опыте, включая антагонизм 5-карбоксамидотриптамина, на подвздошной кишке морской свинки in vitro (испытание основано на методике, предложенной Foxard и др. , Br. J. Pharmac, 1985, 86, стр.601). Результаты для представительных соединений по изобретению приведены ниже. Соединение примера 3 имело pA_2, равное 8,7, примера 4 - 7,8, а соединение примера 17 имело pA_2, равное 9,8.

Изобретение также предлагает фармацевтическую композицию, содержащую соединение или его фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем. Для получения этой фармацевтической композиции можно использовать любой подходящий носитель, известный в этой области применения. В такой композиции носитель обычно является твердым или жидким веществом или смесью твердых или жидких веществ.

Композиции в твердом виде включают в себя порошки гранулы, таблетки, капсулы (например, твердые и мягкие желатиновые капсулы), суппозитории и вагинальные суппозитории. Например, твердым носителем может быть одно или несколько веществ, которые могут вести себя как ароматизирующие вещества, смазывающие вещества, вещества, увеличивающие растворимость, суспендирующие средства, наполнители, вещества, улучшающие скольжение, вещества, способствующие прессованию, связующие вещества или как вещества, расщепляющие таблетки; носителем может быть также инкапсулированное вещество.

В порошках носитель представляет собой тонко раздробленное твердое вещество, которое находится в смеси с тонко раздробленным активным ингредиентом. В таблетках активный ингредиент смешан в соответствующих пропорциях с носителем, обладающим свойствами, необходимыми для прессования, и уплотнен в подходящую форму и до подходящего размера. Порошки и таблетки предпочтительно содержат до 99% активного ингредиента, например от 0,03 до 99%, предпочтительно до 1-80% активного ингредиента. Подходящие твердые носители включают в себя, например, фосфат кальция, стеарат магния, тальк, сахара, лактозу, декстрин, крахмал, желатин, целлюлозу, метилцеллюлозу, натрий карбоксиметил целлюлозу, поливинилпирролидин, парафины с низкой температурой плавления и ионообменные смолы.

Термин "композиция" подразумевает содержание рецептуры активного ингредиента с инкапсулирующим веществом, используемым в качестве носителя, для получения капсулы, в которой активный ингредиент (с или без других носителей) окружен носителем и таким образом с ним ассоциирован. Подобным же образом включена и крахмальная облатка.

RU 2193561 C2

RU 2193561 C2

Композиции в жидком виде включают в себя, например, растворы, суспензии, эмульсии, сиропы, эликсиры и композиции, находящиеся под давлением. Например, активный ингредиент может быть растворен или суспендирован в фармацевтически приемлемом жидком носителе, таком как вода, органический растворитель, смесь их обоих или фармацевтически приемлемые масла или жиры. Этот жидкий носитель может содержать другие подходящие фармацевтические добавки, также как вещества, увеличивающие растворимость, эмульгаторы, буферы, консервирующие средства, подсластители, ароматизирующие вещества, суспендирующие средства, загустители, пигменты, вещества, регулирующие вязкость, стабилизаторы или вещества, регулирующие осмос. Подходящие примеры жидких носителей для перорального и парентерального введения включает в себя воду (особенно содержащую добавки, указанные выше, например производные целлюлозы, предпочтительно раствор натрий карбоксиметил целлюлозы), спирты (например, глицерин и гликоли) и их производные масла (фракционированное кокосовое масло и арахисовое масло). При парентеральном введении носителем также может быть маслянистый эфир, такой как этилолеат и изопропиловый эфир миристиновой кислоты. При парентеральном введении используют стерильные жидкие носители в виде стерильных жидких композиций.

Жидкие фармацевтические композиции, которые представляют собой стерильные растворы или суспензии, могут быть использованы, например, посредством внутримышечной, внутрибрюшинной или подкожной инъекции. Стерильные растворы также могут быть введены внутривенно. Если соединение перорального действия, то оно может быть введено перорально или в виде жидкой, или твердой композиции.

Фармацевтическая композиция предпочтительно находится в виде единичной дозы, например в виде таблеток или капсул. В таком виде композиция подразделена на единичные дозы, содержащие подходящие количества активного ингредиента; этими единичными дозами может быть расфасованная композиция, например упакованные порошки, пузырьки ампулы, предварительно заполненные шприцы или крахмальные капсулы, содержащие жидкость. Единичная доза может быть в виде капсулы или таблетки или может быть упакована в виде подходящего количества любых таких композиций. Количество активного ингредиента в единичной дозе композиции можно варьировать или устанавливать от 0,5 мг или менее до 750 мг или более, что зависит от конкретной потребности и активности активного ингредиента.

Нижеприведенные примеры иллюстрируют изобретение. В примерах 1, 2, 7, 9, 10, 12-16, 18, 19, 21-29, 32 и 34-45 описано получение промежуточных соединений.

Пример 1

2-(1-(4-(2-метоксифенил)пиперазинил))-N-(2-пиридинил)ацетамид

К перемешиваемому раствору 9,9 г (57 ммолей) 2-хлор-N-(2-пиридинил)ацетамида в 40 мл безводного диметилформамида добавляли при 0 °С раствор 11,1 г (58 ммолей) 1-(2-метоксифенил)пиперазина в 40 мл безводного диметилформамида, затем обрабатывали 9,2 г (67 ммолями) карбоната калия, спустя 30 минут смесь нагревали до комнатной температуры, выдерживали при этой температуре в течение 18 часов, после чего смесь обрабатывали 400 мл воды. Эмульсию экстрагировали диэтиловым эфиром (3•200 мл), а экстракты промывали водой (500 мл), сушили над Na_2SO_4, испаряли в вакууме и получали масло желтого цвета. После очистки хроматографией (двуокись кремния, этилацетат) получали 17,2 г продукта в виде масла, которое кристаллизовалось при стоянии, температура плавления 86-89 °С.

Пример 2

1-(2-метоксифенил)-4-(2-(2-пиридинилами но)этил)пиперазин

Раствор 13,87 г (42,5 ммолей) продукта, полученного в примере 1, в 150 мл ТГФ нагревали до кипения в атмосфере аргона, добавляли к нему по каплям 8 мл (84,3 ммоля) боран-диметилсульфида, спустя 2,5 часа добавляли к нему по каплям 50 мл метанола и обрабатывали 200 мл 0,25 н. HCl. Спустя 1 час реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, промывали этилацетатом (2•200 мл), добавляли к ней основание - 2 н. NaOH и экстрагировали этилацетатом (2•200 мл). Экстракты сушили над Na_2SO_4, испаряли в вакууме и получали 11,8 г продукта в виде масла. Этот продукт очищали хроматографией (двуокись кремния, этилацетат-этанол 20: 1) и переводили в солевую форму эфирным хлористым водородом. После кристаллизации из ацетонитрила получали трехххлористоводородную соль продукта в виде белых кристаллов, температура плавления 212-214°С.

Найдено: С 50,8; Н 6,7; N 13,2%.

Вычислено для $C_{18}H_{24}N_4O•3HCl•1/4H_2O$: С 50,7; Н 6,5; N 13,1%.

Пример 3

N-(2-(1-(4-(2-метоксифенил)пиперазинил))э тил)-N-(2-пиридинил)циклогексанкарбоксамид

К 35%-ной суспензии гидрида калия в минеральном масле (2,99 г, около 26,1 ммоля) в 25 мл диметилформамида добавляли по каплям при перемешивании в атмосфере аргона 2,14 г (6,9 ммоля) свободного основания, указанного в примере 2, в 16 мл диметилформамида. Через 20 минут к реакционной смеси добавляли 1,4 мл (10,5 ммоля) хлорангидрида циклогексанкарбоновой кислоты, спустя 1 час осторожно обрабатывали 200 мл воды, подкисляли приблизительно 70 мл 2 н. HCl, промывали гексаном (2•200 мл), добавляли к ней 2 н. NaOH и экстрагировали этилацетатом (2•200 мл). Экстракты промывали рассолом (100 мл), сушили над Na_2SO_4, испаряли в вакууме и получали масло красного цвета, которое очищали хроматографией (двуокись кремния, этилацетат). Раствор этого масла в 40 мл метанола подкисляли эфирным хлористым водородом, испаряли в вакууме и получали 1,04 г трехххлористоводородной соли продукта, температура плавления 165-172°С (разл.).

RU 2193561 C2

RU 2193561 C2

Найдено: C 54,2; H 7,3; N, 10,0%.

Вычислено для $C_{25}H_{34}N_4O_2 \bullet 3HCl \bullet .H_2O$: C 54,6; H 7,15; N 10,2%.

Пример 4

N-циклогексил-N'-(2-(1-(4-(2-метоксифенил)пиперазинил))этил)-N-(2-пиридинил)мочевина

К 35%-ной суспензии гидрида калия в минеральном масле (2,91 г, около 21,8 ммоля) в 20 мл безводного диметилформамида добавляли по каплям при перемешивании в атмосфере Ar 2,92 г (9,4 ммоля) свободного основания, указанного в примере 2, в 15 мл безводного диметилформамида. Через 1 час к реакционной смеси добавляли 1,3 мл (10,2 ммоля) циклогексилизоцианата, а спустя еще 18 часов смесь обрабатывали 200 мл воды, подкисляли 2 н. HCl (приблизительно 50 мл), промывали гексаном (2•200 мл), добавляли к ней 2 н. NaOH и экстрагировали этилацетатом (2•200 мл). Экстракты промывали рассолом (200 мл), сушили над Na_2SO_4, испаряли в вакууме и получали масло коричневого цвета, которое очищали хроматографией (двуокись кремния, этилацетат, затем окись алюминия, диэтиловый эфир). Бесцветное масло растворяли в 10 мл этанола, этот раствор подкисляли эфирным хлористым водородом, испаряли в вакууме и получали треххлористоводородную соль продукта в виде гидратированного стеклообразного вещества, содержащего четверть моля этилацетата (0,456 г).

Найдено: C 53,2; H 7,5; N 11,8%.

Для $C_{25}H_{35}N_5O_2 \bullet 3HCl \bullet H_2O \bullet 1/4C_4H_8O_2$ вычислено: C 53,2; H 7,2; N 11,9%.

Пример 5

N-(2-(1-(4-(2-метоксифенил)пиперазинил))этил)-N-(2-пиридинил)бензамид

1,69 г хлористого бензоила (12 ммолей) осторожно добавляли к перемешиваемому раствору 1,94 г (6 ммолей) свободного основания, приведенного в примере 2, и 2,2 мл (14 ммолей) диизопропилэтиламина в 20 мл дихлорметана. Смесь перемешивали в атмосфере аргона в течение 24 часов, испаряли в вакууме, а масло коричневого цвета растворяли в 50 мл воды. Раствор подкисляли 2 н. HCl, промывали дихлорметаном (3•50 мл), добавляли к нему 2 н. NaOH и экстрагировали дихлорметаном (3•75 мл). Экстракты сушили над $MgSO_4$, испаряли в вакууме, а остаток очищали хроматографией (окись алюминия, толуол-этилацетат 7: 3). Полученное масло растворяли в 10 мл этилацетата и осаждали из этого раствора добавлением эфирного хлористого водорода двуххлористоводородную соль продукта в виде бесцветных кристаллов (1,3 г), температура плавления 105-112 °C.

Найдено: C 61,6; H 6,1; N 11,3%.

Вычислено для $C_{25}H_{28}N_4O_2 \bullet 2HCl$: C 61,4; H 6,2; N 11,5%.

Пример 6

N-(2-(1-(4-(2-метоксифенил)пиперазинил))этил)-N-(2-пиридинил)триметилацетамид

Это соединение синтезировали по методике, аналогичной той, что описана в примере 5, заменяя хлористый бензоил на триметилацетилхлорид (1,57 г, 13 ммолей), и получали 1,2 г треххлористоводородной соли продукта в виде белого твердого вещества, температура плавления 138-140 °C.

Найдено: C 53,5; H,7,3; N 10,8%.

Вычислено для $C_{23}H_{32}N_4O_2 \bullet 3HCl \bullet 1/2H_2O$: C 53,7; H 7,1; N 10,9%.

Пример 7

N-(2-тиазолил)циклогексанкарбоксамид

К раствору 2-аминотиазола (3,00 г, 30 ммолей) и диизопропилэтиламина (3,87 г, 30 ммолей) в 50 мл дихлорметана добавляли по каплям при 0 °C 4,38 г (30 ммолей) хлорангидрида циклогексанкарбоновой кислоты. Смесь нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 18 часов, промывали 1 н. HCl (2•50 мл) и 1 н. NaOH (2•50 мл), сушили $MgSO_4$, испаряли в вакууме и получали продукт (4,59 г) в виде кристаллов белого цвета.

Пример 8

N-(2-(1-(4-(2-метоксифенил)пиперазинил))этил)-N-(2-тиазолил)циклогексанкарбоксамид

Раствор продукта примера 7 (2,10 г, 10 ммолей) в диметилформамиде добавляли по каплям в атмосфере аргона к перемешиваемой суспензии гидрида калия (35%-ная суспензия в минеральном масле 1,6 г, приблизительно 14 ммолей) в 20 мл диметилформамида. Спустя один час к смеси добавляли по частям 2,53 г (10 ммолей) 1-(2-хлорэтил)-4-(2-метоксифенил)пиперазина, после чего смесь перемешивали при 80 °C в течение 5 часов. К смеси осторожно добавляли 20 мл Na_2CO_3 и концентрировали ее в вакууме. Остаток переносили в 100 мл диэтилового эфира и экстрагировали 1 н. HCl (3•50 мл). К водной фазе добавляли 1 н. NaOH и экстрагировали диэтиловым эфиром (3•50 мл). Эфирные экстракты сушили над $MgSO_4$, испаряли в вакууме, а остаток очищали хроматогарфией (двуокись кремния, этилацетат). Масло растворяли в 10 мл этилацетата и осаждали из раствора эфирным хлористым водородом двуххлористоводородную соль продукта в виде твердого вещества белого цвета (1,1 г), температура плавления 205 °C (фазовый переход наблюдали при 80°C, а при 205°C образец разлагался).

Найдено: C 53,4; H 6,8; N 10,7%.

Для $C_{23}H_{32}N_4O_2S \bullet 2HCl \bullet 3/4H_2O$ вычислено: C 53,6; H 7,0; N 10,9%.

Пример 9

2-(1-(4-(4-фтор-2-метоксифенил)пиперазинил))-N-(2-пиридинил)ацетамид

К перемешиваемому раствору 0,94 г (5,5 ммолей) 2-хлор-N-(2-пиридинил)ацетамида в 10 мл безводного диметилформамида добавляли 1,16 г (5,5 ммоля) 1-(4-фтор-2-метоксифенил)пиперазина и 1,1 мл (6,3 ммоля) диизопропилэтиламина, а спустя 19 часов обрабатывали 50 мл воды. Эмульсию экстрагировали диэтиловым эфиром (2•50 мл), а экстракты промывали 100 мл воды, сушили над $MgSO_4$, испаряли в вакууме и получали масло желтого цвета. После очистки хроматографией (двуокись кремния, диэтиловый эфир) получали 1,61 г продукта в виде бесцветных кристаллов, температура плавления 110-120 °C (образец размягчается при 32 °C).

Пример 10

1-(4-фтор-2-метокифенил)-4-(2-(2-пиридиниламино)этил)пиперазин

Раствор, содержащий 1,51 г (4,4 ммоля)

RU 2193561 C2

RU 2193561 C2

продукта примера 9 в 20 мл тетрагидрофурана, нагревали в атмосфере аргона до кипения и добавляли к нему по каплям боран-метилсульфидный комплекс, 2 М раствор в тетрагидрофуране (4,4 мл, 8,8 ммоля). Через 4 часа к реакционной смеси добавляли по каплям 10 мл метанола, а затем 10 мл 2 н. HCl. Спустя 1 час реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали 100 мл воды, добавляли к ней 2 н. NaOH и экстрагировали этилацетатом (2•100 мл). Экстракты промывали 50 мл рассола, сушили над $MgSO_4$, испаряли в вакууме и получали 1,29 г продукта в виде масла желтого цвета, который использовали в следующем опыте без дополнительной очистки.

Пример 11

N-(2-(1-(4-(4-фтор-2-метоксифенил)пиперазинил))этил)-N-(2-пиридинил)циклогексанкарбоксамид

К перемешиваемому раствору продукта примера 10 (1,26 г, 3,8 ммоля) в 20 мл дихлорметана добавляли в атмосфере аргона 1,4 мл (8,4 ммоля) диизопропилэтиламина и 1 мл (7,5 ммолей) хлорангидрида циклогексанкарбоновой кислоты, через 24 часа смесь промывали 20 мл воды, 20 мл насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и 20 мл воды, сушили над $MgSO_4$, испаряли в вакууме и получали масло желтого цвета, которое очищали хроматографией (двуокись кремния, этилацетат). Раствор этого масла в 5 мл метанола подкисляли эфирным хлористым водородом, испаряли в вакууме и получали треххлористоводородную соль продукта (10,5 г, 30%), температура плавления 160-172°C.

Найдено: C 54,7; H 6,4; N 10,1%.

Вычислено для $C_{25}H_{33}FN_4O_2 \cdot 3HCl$: C 54,6; H 6,6; N 10,2%.

Пример 12

5-нитро-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин

12,0 г (0,064 ммоля) 1,2-дибромэтана, 17,6 г (0,127 моля) карбоната калия и 1,37 г (0,0043 моля) бромистого тетра-н-бутиламмония добавляли к перемешиваемому раствору 6,59 г (0,043 моля) 3-нитрокатехина в 210 мл толуола. Этот раствор нагревали с обратным холодильником в течение 23 часов, отгоняя с азеотропом воду, затем охлаждали до комнатной температуры, промывали 150 мл 2 н. раствора NaOH, сушили над Na_2SO_4, испаряли в вакууме и получали масло оранжевого цвета. После очистки хроматографией на колонке (двуокись кремния, диэтиловый эфир) получали 2,55 г продукта, температура плавления 55-59°C.

Пример 13

2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-амин

3,40 г (0,054 моля) муравьинокислого аммония и 10%-ный палладий на древесном угле (1,44 г) добавляли к перемешиваемому раствору продукта примера 12 (2,45 г, 0,0135 моля) в 15 мл метанола. После того, как бурное выделение газа прекратилось, смесь отфильтровывали, испаряли в вакууме и истирали в порошок с ацетонитрилом. Остаток очищали хроматографией (двуокись кремния, диэтиловый эфир) и получали 1,51 г продукта.

Пример 14

1-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-ил)пиперазин

Раствор продукта примера 13 (1,50 г, 0,010 моля) и хлористоводородной соли бис(2-хлорэтил)амина (1,77 г, 0,01 моля) в 20 мл хлорбензола кипятили с обратным холодильником в течение 24 часов, охлаждали до комнатной температуры и испаряли в вакууме. Твердое вещество белого цвета растворяли в 100 мл водного раствора гидроокиси натрия и экстрагировали этилацетатом (3•50 мл). Экстракты сушили над $MgSO_4$, испарили в вакууме и получали 2,00 г продукта.

Пример 15

2-(1-(4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-ил)пиперазинил))-N-(пиридин-2-ил)ацетамид

К перемешиваемому раствору 9,9 г (58 ммолей) 2-хлор-N-(2-пиридинил)ацетамида в 40 мл безводного диметилформамида добавляли при 0°C раствор продукта примера 14 (58 ммолей) в 40 мл безводного диметилформамида, затем обрабатывали 9,2 г (67 ммолями) карбоната калия, спустя 30 минут нагревали до комнатной температуры, а через 18 часов обрабатывали 400 мл воды. Эмульсию экстрагировали диэтиловым эфиром (3•200 мл), а экстракты промывали 500 мл воды, сушили над Na_2SO_4, испаряли в вакууме и получали масло желтого цвета. После очистки хроматографией (двуокись кремния, этилацетат) получали продукт в виде масла.

Пример 16

1-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-ил)-4-(2-(2-пиридиниламино)этил)пиперазин

Раствор продукта примера 15 (42,5 ммоля) в 150 мл тетрагидрофурана нагревали до кипячения в атмосфере аргона, добавляли к нему по каплям 8 мл (84,3 ммоля) боран-диметилсульфида, а спустя 2,5 часа добавляли к нему по каплям 50 мл метанола и обрабатывали 200 мл 1/4 н. HCl. Через 1 час реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, промывали этилацетатом (2•200 мл), добавляли к ней 2 н. NaOH и экстрагировали этилацетатом (2•200 мл). Экстракты сушили над Na_2SO_4 и испаряли в вакууме. После очистки хроматографией (двуокись кремния, этилацетат-этанол 20:1) получали продукт в виде масла.

Пример 17

N-(2-(1-(4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-ил)пиперазинил))этил)-N-(2-пиридинил)циклогексанкарбоксамид

К 35%-ной суспензии гидрида калия в минеральном масле (2,99 г, приблизительно 2,61 ммоля) в 25 мл диметилформамида добавляли по каплям при перемешивании в атмосфере аргона 6,9 ммоля продукта примера 16 в 15 мл диметилформамида. Через 20 минут к реакционной смеси добавляли по каплям 1,4 мл (10,5 ммоля) хлорангидрида циклогексанкарбоновой кислоты, а спустя 1 час осторожно обрабатывали 200 мл воды, подкисляли 2 н. HCl (приблизительно 70 мл), промывали гексаном (2•200 мл), добавляли к ней 2 н. NaOH и экстрагировали этилацетатом (2•200 мл). Экстракты промывали 100 мл рассола, сушили над Na_2SO_4, испаряли в вакууме и получали масла красного цвета, которое очищали хроматографией (двуокись кремния, этилацетат). Раствор этого масла в 40 мл

RU 2193561 C2

RU 2193561 C2

метанола подкисляли эфирным хлористым водородом, испаряли в вакууме и получали хлористоводородную соль продукта (1,04 г), температура плавления 125-131 °C.

Найдено: C 62,6; H 7,3; N 11,0%.

Для $C_{26}H_{34}N_4O_2 \bullet HCl \bullet 3/4H_2O$ вычислено: C 62,4; H 7,35; N 11,2%.

Пример 18

2-(1-(4-(3-(1,2-бензизотиазолил))пиперазинил))-N-(2-пиридинил)ацетамид

Раствор 2,06 г (6,4 ммоля) 3-пиперазино-1,2-бензизотиазола в 10 мл диметилфлоиамида обрабатывали 2 мл (12,3 ммолями) N,N-диизопропилэтиламина, добавляли к нему 1,84 г (9,6 ммолей) N-(2-пиридинил)хлорацетамида в 10 мл диметилформамида, перемешивали в течение 63 часов, обрабатывали 150 мл воды и экстрагировали этилацетатом (3•50 мл). Экстракты испаряли в вакууме, а остаток очищали хроматографией (двуокись кремния, этилацетат) и получали 2,63 г продукта в виде пены.

Пример 19

2-[1-[4-[3-(1,2-бензизотиазолил)]]пиперазинил]-N-(2-пиридинил)этиламин

К перемешиваемому раствору продукта примера 18 (2,63 г, 7,44 ммоля) в 27 мл тетрагидрофурана добавляли по каплям в атмосфере аргона боран-метилсульфидный комплекс (10 М, 4,0 мл, 40 ммолей). Через 18 часов раствор охлаждали до 0°C, обрабатывали 10 мл метанола, 10 мл воды и 10 мл концентрированной водной HCl, нагревали до кипения, охлаждали до комнатной температуры и испаряли в вакууме. Твердый остаток желтого цвета обрабатывали 50 мл воды и 16 мл 12,5 н. NaOH. Смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (2•50 мл), а экстракты сушили над Na_2SO_4, испаряли в вакууме, смолу очищали хроматографией (Al_2O_3, этилацетат) и получали 0,986 г продукта в виде светло-розового масла.

Пример 20

N-[2-[1-[4-[3-(1,2-бензизотиазолил)]] пиперазинил] этил]
-N-(2-пиридил)циклогексанкарбоксиамид

Раствор 0,40 мл (3,0 ммолей) хлорангидрида циклогексанкарбоновой кислоты в 25 мл CH_2Cl_2 добавляли по каплям при 0°C в атмосфере аргона к перемешиваемому раствору продукта примера 19 (0,99 г, 2,90 ммоля) и C_5H_5N (0,32 мл, 4,0 ммолей) в 10 мл CH_2Cl_2. Раствор оранжевого цвета перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов, промывали 25 мл воды и 10 мл насыщенного водного раствора $NaHCO_3$, сушили над Na_2SO_4, испаряли в вакууме и получали масло оранжевого цвета, которое хроматографировали (двуокись кремния, этилацетат), получали 0,84 г продукта. Хлористоводородную соль получали обычным способом и кристаллизовали путем растирания в порошок с ацетонитрилом; было получено 0,84 г бесцветных кристаллов, температура плавления 174-176 °C.

Найдено: C 56,92 H 6,64; N 13,24%;

Для $C_{25}H_{31}N_5OS \bullet 2HCl \bullet 0,25\ H_2O$

вычислено: C 56,97; H 6,41 N 13,29%.

Пример 21

1[4-бензил-(1-пиреразинил)]изохинолин

Раствор 1,64 г (10 ммоль)1-хлоризохинолина в 5 мл безводного диметилформамида добавляли при комнатной температуре в атмосфере аргона к перемешиваемому раствору 1,85 г (10,5 ммоль) 1-бензилпиперазина и 2 мл (1,5 г, 11,5 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 5 мл безводного диметилформамида. Этот раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. Этот раствор затем желтого цвета нагревали при 110°C в течение 7 часов, обрабатывали 100 мл воды и экстрагировали диэтиловым эфиром (2 х 50 мл). Экстракты сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией (двуокись кремния, этилацетат) и получали 1,233 г продукта.

Пример 22

1-/1-пиперазинил/изохинолин

К перемешиваемому раствору продукта примера 21 (1,23 г, 4,06 ммоля) в 4 мл метанола последовательно добавляли 1,01 г (16,0 ммолей) муравьинокислого аммония и 10%-ный Pd/C 42,5 мг, 0,4 ммоля, 10 мол.%). Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов и нагревали при температуре 75°C в течение 16 часов. Затем к смеси добавляли 40 мл метанола фильтровали ее через кизельгур, концентрировали в вакууме и получали продукт в виде масла бледно-желтого цвета.

Пример 23

1-[1-(5,6,7,8-тетрагидро)нафтил]пиперазин

К перемешиваемому раствору 4,78 г (3,5 ммолей) 5,6,7,8-тетрагидро-1-нафтиламина в 90 мл хлорбензола добавляли 8,70 г (48,7 ммоля) хлористоводородной соли бис(2-хлор)этиламина. Смесь нагревали при 140°C в течение 38 часов, а затем охлаждали до комнатной температуры. Осадок собирали и промывали минимальным количеством хлорбензола. После рекристаллизации из этанола получали 2,4 г хлористоводородной соли продукта в виде кристаллов белого цвета, температура плавления 324 °C (разл.).

Найдено: C 66,8; H 8,5; N 11,1%

Для $C_{14}H_2ON_2 \bullet HCl$ вычислено: C 66,5; H 8,4; N 11,1%).

Пример 24

(S)-(1-(2-(2-пиридиламино)пропил))-4-(2-метоксифенил)пиперазин

25 г (100 ммолей) (S)-1-(2-аминопропил)-4-(2-метоксифенил)пиперазина перемешивали в бомбе при 130°C в течение 10 дней с 2,6 мл (30 ммолями) 2-фторпиридина. Получающийся темный остаток растворяли в 150 мл воды и добавляли к нему раствор гидроокиси натрия. Эту смесь встряхивали с тремя порциями хлороформа, хлороформный раствор промывали водой и сушили над сульфатом магния. Оставшееся темное масло (20 г) очищали хроматографией (двуокись кремния, элюируя этилацетатом) и получали 1,84 г продукта в виде масла.

Пример 25

(R)-(1-(2-(2-пиридиламино)пропил))-4-(2-метоксифенил)пиперазин

(R)-(1-(2-(2-пиридиламино)пропил))-4-(2-метоксифенил)пиперазин получали из (R)-(1-(2-аминопропил))-4-(2-метоксифенил)пиперазина (30,8 г, 134 ммоля) и 2-фторпиридина (3,0 мл, 27,4 ммоля) по методике, описанной в примере 24, было

RU 2193561 C2

RU 2193561 C2

получено 5 г продукта в виде масла.

Пример 26

3-[4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил]пропионитрил

К перемешиваемому раствору 3,84 г (20 ммолей) 2-метоксифенил-пиперазина в 100 мл этанола добавляли раствор 1,06 г (20 ммолей) акрилонитрила в 50 мл этанола. Через 18 часов растворитель испаряли в вакууме и получали 4,5 г продукта в виде твердого вещества белого цвета.

Пример 27

4-(2-Метоксифенил)-1-(3-аминопропил)пиперазин

Раствор продукта примера 26 (4,4 г, 18 ммолей) в 150 мл концентрированного этанольного раствора аммиака гидрировали при давлении 3,4 ат в течение 50 часов в присутствии катализатора (0,6 г), содержащего 5% родия, нанесенного на порошок окиси алюминия, и получали 3,9 г продукта в виде масла коричневого цвета.

Пример 28

4-(2-Метоксифенил)-1-(3-(пиридин-2-ил)аминопропил)пиперазин

Продукт примера 27 (3,9 г, 16 ммолей) и 1,82 г (16 ммолей) 2-хлорпиридина нагревали при 160°С в течение 6 часов в герметически закрытом сосуде. После охлаждения остаток переносили в 50 мл CH_2Cl_2, промывали водным раствором NaOH (3•50 мл), сушили над $MgSO_4$ и испаряли в вакууме. Остаток очищали хроматографией (окись алюминия, этилацетат-толуол 1: 4) и получали 0,7 г продукта в виде масла коричневого цвета.

Пример 29

1-(2-(2-хинолиниламино)этил)-4-(2-метоксифенил)пиперазин

9,4 г (40 ммолей) 1-(2-аминоэтил)-4-(2-метоксифенил)пиперазина и 6,5 г (40 ммолей) 2-хлорхинолина нагревали в герметически закрытом сосуде при 160°С в течение 3 часов, а затем при 120 °С в течение 18 часов. Полученную смолу коричневого цвета переносили в 300 мл разбавленной соляной кислоты, промывали дихлорметаном (3•100 мл), добавляли к раствору гидроокись натрия, экстрагировали дихлорметаном (3•100 мл), сушили над $MgSO_4$, а затем испаряли в вакууме и получали масло коричневого цвета. Это масло очищали хроматографией (окись алюминия, этилацетат-толуол 1:4) и получали 1,8 г продукта в виде светлого масла.

Пример 30

N-(2-(1-(4-(2-метоксифенил)пиперазинил))этил)-N-(1-пиперидинилкарбонил)-2-аминопиридин

К перемешиваемому раствору продукта примера 2 (1 г, 3,2 ммоля) в 50 мл толуола добавляли в атмосфере аргона и при охлаждении на водяной бане 0,84 мл (4,8 ммоля) диизопропилэтиламина, а затем 12,5%-ный (вес./вес.) раствор фосгена в толуоле (7,5 мл, около 8,6 ммолей), спустя 1 час к смеси добавляли 1,5 мл (15 ммолей) пиперидина, а через 18 часов ее обрабатывали 100 мл воды и экстрагировали этилацетатом (2•100 мл). Экстракты промывали 100 мл воды, сушили над $MgSO_4$ и испаряли в вакууме. Масло очищали хроматографией (двуокись кремния, этилацетат-этанол 20:1), растворяли в 10 мл этанола и подкисляли эфирным хлористым водородом. После испарения в вакууме получали продукт в виде стеклообразного вещества розового цвета (0,43 г), которое размягчается при температуре выше 70 °С.

Найдено: С 50,2; Н 7,4; N 10,7%.

Для $C_{24}H_{33}N_5O_2 \bullet 3HCl \bullet 2,5H_2O \bullet 1,5EtOH$ вычислено: С 50,1; Н 7,8; N 10,8%.

Пример 31

N-(2-(4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этил)-N-(пиридин-2-ил)-N'-циклогексилтиомочевина

Суспензию продукта примера 2 (3,12 г, 10 ммолей) в 50 мл диметилсульфоксида добавляли в атмосфере аргона к КН, 35%-ной дисперсии в минеральном масле (1 г, 8,7 ммоля). Через 1 час к смеси добавляли 1,41 г (10 ммолей) циклогексилизотиоцианата и перемешивали ее при 80°С в течение 16 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и выливали в 500 мл 2 н. HCl. Эту смесь промывали этилацетатом (3•200 мл), добавляли к ней NaOH и экстрагировали этилацетом (3•100 мл). Экстракты сушили над $MgSO_4$, испаряли в вакууме и получали масло, которое очищали хроматографией (окись алюминия, этилацетат-гексан 1: 4) и радиальной хроматографией (двуокись кремния, хлороформ-этанол 100:1); было получено 0,1 г продукта в виде масла.

Найдено: С 66,3; Н 7,8; N 15,4%.

Для $C_{25}H_{35}N_5OS$ вычислено: С 66,2; Н 7,8; N 15,4%.

Пример 32

2-(1-(4-(2-оксифенил))пиперазинил)-N-(2-пиридинил)этиламин

К раствору продукта примера 2 (5,25 г, 16,8 ммоля) в 40 мл диметилформамида добавляли в атмосфере аргона 4,53 г (40 ммолей) трет-бутилата калия, затем добавляли 3,14 г (41,3 ммоля) пропилмеркаптана, смесь перемешивали при 100°С в течение 18 часов, охлаждали до комнатной температуры и выливали в 200 мл воды. Смесь экстрагировали этилацетатом (3 •80 мл), органические фазы объединяли, промывали 40 мл воды, сушили над $MgSO_4$ и испаряли в вакууме. После очистки хроматографией (окись алюминия, гексан-этилацетат 1:1) получали продукт в виде масла (2,79 г). Треххлористоводородная соль представляла собой бесцветное твердое вещество, температура плавления 260-265 °С.

Пример 33

N-(2-(4-(2-оксифенил)-1-пиперазинил)этил)-N-(2-пиридинил)циклогексанкарбоксамид

К раствору продукта примера 32 (0,87 г, 2,9 ммоля) в 10 мл дихлорметана добавляли 0,46 г (5,8 ммоля) пиридина и 0,85 г (5,8 ммоля) хлорангидрида циклогексанкарбоновой кислоты. Смесь перемешивали в течение 18 часов, испаряли в вакууме, обрабатывали 10 мл 10%-ного раствора NaOH и 10 мл этанола, перемешивали в течение 2 часов, подкисляли разбавленной HCl (и это приводило к расщеплению сложного эфира фенола), добавляли к смеси насыщенной водный раствор $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном (3•30 мл). Экстракты промывали 30 мл воды, сушили над $MgSO_4$ и испаряли в вакууме. Масло очищали хроматографией (двуокись кремния, этилацетат) и получали 1,09 г продукта в

RU 2193561 C2

RU 2193561 C2

виде масла. Хлористоводородную соль получали обычным способом, она представляла собой бесцветный порошок с температурой плавления 220-223 °С.

Найдено: С 61,5; Н 7,6; N 11,4%.

Для $C_{24}H_{32}N_4O_2 \bullet 1,5HCl \bullet 0,25H_2O$ вычислено: С 61,6; Н 7,3; N, 12,0%.

Примеры 34-39

Следующие соединения получены по методике, аналогичной той, что описана в примере 18.

Пример 34

N-(2-пиридинил)-2-(1-(4-(1-нафтил)пиперазинил))ацетамид был получен из 1-(1-нафтил)пиперазинхлоргидрата (2,49 г, 10 ммолей) и N-(2-пиридинил)хлорацетамида (1,69 г, 9,9 ммоля) в виде бесцветных кристаллов (3,01 г), температура плавления 171-173°С.

Найдено: С 72,6; Н 6,35; N 16,1%.

Для $C_{21}H_{32}N_4O$ вычислено: С 72,8; Н 6,4; N 16,2%.

Пример 35

2-(1-(4-(2-метилфенил)пиперазинил))-N-(2-пиридинил)ацетамид был получен из ортотолилпиперазинхлоргидрата (3,19 г, 15 ммолей) и N-(2-пиридинил)-2-хлорацетамида (2,56, г, 15,0 ммолей) в виде смолы желтого цвета (4,63 г).

Пример 36

2-(1-(4-(1-изохинолинил)пиперазинил))-N-(2-пиридил)ацетамид было получен из продукта примера 22 (707 мг, 3,3 ммоля) и N-(2-пиридил)хлорацетамида (568 мг, 3,33 ммоля) в виде масла желтого цвета (1,16 г).

Пример 37

2-(1-(4-(1-(7-метокси)нафтил)пиперазинил))-N-(2-пиридил)ацетамид был получен из 1-[1-(7-метокси)]нафтилпиперазина (3,33 г, 13,8 ммоля) и N-(2-пиридил)хлорацетамида (1,88 г, 11,0 ммолей) в виде твердого вещества (3,125 г) с температурой плавления 142-144°С.

Найдено: С 68,6; Н 6,6; N 14,3%.

Для $C_{22}H_{32}N_4O_2 \bullet 0,5H_2O$ вычислено: С 68,55; Н 6,5; N 14,5%.

Пример 38

2-(1-(4-(1-(2-метокси)нафтил)пиперазинил))-N-(2-пиридил)ацетамид был получен из 1-[1-(2-метокси)нафтил] пиперазинхлоргидрата, 3/4 H_2O (1,75 г, 5,99 ммоля) и N-(2-пиридил)хлорацетамида (1,08 г, 6,33 ммоля) в виде твердого вещества (1,71 г) с температурой плавления 184-185 °С (из диэтилового эфира).

Найдено: С 69,9; Н 6,5; N 14,8%.

Для $C_{22}H_{24}N_4O_2$ вычислено: С 70,2; Н 6,4; N 14,9%.

Пример 39

2-(1-(4-(1-(5,6,7,8-тетрагидро)нафтил)пиперазинил))-N-(2-пиридил)ацетамид был получен из продукта примера 23 (2,88 г, 9,96 ммоля) и N-(2-пиридил)хлорацетамида в виде бесцветной смолы (2,50 г).

Примеры 40-45

Следующие соединения были получены по методике аналогичной той, что описана в примере 19.

Пример 40

2-(1-(4-(1-нафтил))пиперазинил)-N-(2-пиридинил)этиламин был получен из продукта примера 34 (2,965 г, 8,6 ммоля) и боран-метилсульфидного комплекса (10 М, 4 мл, 40 ммолей) в виде масла (2,33 г).

Пример 41

2-(1-(4-(2-метилфенил))пиперазинил)-N-(2-пиридинил)этиламин был получен из продукта примера 35 (4,63 г, 14,9 ммоля) в виде бесцветного масла (3,235 г).

Пример 42

2-[1-[4-(1-изохинолинил)пиперазинил]]-N-(2-пиридил) этиламин был получен из продукта примера 36 (976 мг, 2,8 ммоля) и боран-метилсульфидного комплекса (10 М, 1,4 мл, 14 ммолей) в виде масла (0,695 г).

Пример 43

2-[1-[4-[1-(7-метокси)нафтил]] пиперазинил]-N-(2-пиридил)этиламин получали из продукта примера 37 (3,0 г, 8,0 ммолей) и боран-метилсульфидного комплекса (10 М, 4,0 мл, 40 ммолей) в виде масла (2,57 г).

Пример 44

2-[1-[4-[1-(2-метокси)нафтил]] пиперазинил]-N-(2-пиридил)этиламин получали из продукта примера 38 (1,665 г, 4,4 моля) и боран-метилсульфидного комплекса (2,4 мл, 24 ммоля) в виде масла желтого цвета (1,229 г).

Пример 45

2-[1-[4-[1-(5,6,7,8-тетрагидро)нафтил]]пиперазинил]-N-(2-пиридил)этиламин получали из продукта примера 39 (2,50 г, 7,1 ммоля) и боран-метилсульфидного комплекса (10 М, 3,8 мл, 37 ммолей) в виде бесцветной смолы (1,96 г).

Примеры 46-65

Следующие соединения были получены по методике, аналогичной той, что описана в примере 20.

Пример 46

N-(2-(1-(4-(1-нафтил))пиперазинил)этил)-N-(2-пиридил)циклогексанкарбоксамид был получен из продукта примера 40 (2,35 г, 7,0 ммолей) и хлорангидрида циклогексанкарбоновой кислоты (0,94 мл, 7,0 ммолей). Двухсолянокислую соль получали в виде бесцветного твердого вещества (2,56 г) с температурой плавления 188-190°С.

Найдено: С 65,3; Н 7,1; N 10,8%.

Для $C_{28}H_{34}N_4O \bullet 2HCl$ вычислено: С 65,2; Н 7,0; N 10,9%.

Пример 47

N-(2-(1-(4-(2-метилфенил))пиперазинил)этил)-N-(2-пиридинил)циклогексанекарбоксамид был получен из продукта примера 41 (3,235 г, 10,9 ммоля) в виде двухсолянокислой соли (3,66 г) с температурой плавления 191-199°С.

Найдено: С 60,3; Н 7,65; N 11,3%.

Для $C_{25}H_{34}N_4O \bullet 2HCl \bullet H_2O$ вычислено: С 60,4; Н 7,7; N 11,3%.

Пример 48

N-(2-(1-(4-(2-фторфенил))пиперазинил)этил)-N-(2-пиридинил)циклогексанкарбоксамид малеат гидрат был получен в виде белого твердого вещества с температурой плавления 121-127°С.

Найдено: С 61,75; Н 6,7; N 10,2%.

Для $C_{24}H_{31}FN_4O$ вычислено: С 61,75; Н 6,85; N 10,3%.

Пример 49

N-[2-[1-[4-(1-изохинолинил)]пиперазинил]этил]-N-(2-пиридинил)циклогексанкарбоксамид был получен из продукта примера 42 (695 мг, 2,1 ммоля) и хлорангидрида циклогексанкарбоновой кислоты (0,3 мл, 2,2

RU 2193561 C2

RU 2193561 C2

ммоля). Треххлористоводородная соль представляла собой бесцветное твердое вещество (0,392 г) с температурой плавления 145°С.

Пример 50

N-[2-[1-[4-[1-(7-метокси)нафтил]]пиперазинил]этил]-N-(2-пиридил)циклогексанкарбоксамид был получен из продукта примера 43 (2,57 г, 7,1 ммоля) и хлорангидрида циклогексанкарбоновой кислоты (1,75 г, 12 ммолей). Хлористоводородная соль (2,36 г) представляла собой низкоплавкое твердое вещество, температура плавления 90 °С (выше этой температуры постепенно разлагается).

Найдено: С 66,17; Н 7,35; N 10,38%.

Для $C_{29}H_{36}N_4O_2 \bullet HCl \bullet H_2O$ вычислено: С 66,08; Н 7,46; N 10,63%.

Пример 51

N-(2-(1-(4-(2-метоксифенил)пиперазинил))этил)-N-(2-пиридил)адамантан-1-карбоксамид был получен из продукта примера 2 и адамантан-1-карбонилхлорида. Двухлористоводородная соль представляла собой белое твердое вещество с температурой плавления 132-136 °С.

Найдено: С 58,6; Н 7,5; N 9,2%.

Для $C_{29}H_{38}N_4O_2 \bullet 2HCl \bullet 2,5H_2O$ вычислено: С 58,8; Н 7,65; N 9,45%.

Пример 52

N-[2-[1-[4-[1-(2-метокси)нафтил]]пиперазинил]этил]-N-(2-пиридил)циклогексанкарбоксамид был получен из продукта примера 44 (1,23 г, 3,4 ммоля) и хлорангидрида циклогексанкарбоновой кислоты (0,7 мл, 0,8 г, 5,2 ммоля). Было получено 0,83 г двухлористоводороной соли в виде бесцветных кристаллов, температура плавления 151-156°С.

Найдено: С 63,6; Н 7,1; N 10,6%.

Для $C_{29}H_{36}N_4O_2 \bullet 2HCl$ вычислено: С 63,85; Н 7,0; N 10,3%.

Пример 53

N-[2-[1-[4-[1-(5,6,7,8-тетрагидро)нафтил]]-пиперазинил]этил]-N-(2-пиридил)циклогексанкарбоксамид был получен из продукта примера 45 (1,96 г, 5,8 ммоля) и хлорангидрида циклогексанкарбоновой кислоты (1 мл, 1,1 г, 7,5 ммоля). Было получено 2,21 г двухлористоводородной соли с температурой плавления 178-180 °С.

Найдено: С 64,6; Н 7,8; N 10,9%.

Для $C_{28}H_{38}N_4O \bullet 2HCl$ вычислено: С 64,7; Н 7,8; N 10,8%.

Пример 54

(S)-N-(1-метил-2-(4-(2-метоксифенил)-1-пиперазинил)этил)-N-(2-пиридинил)циклогексанкарбоксамид был получен из продукта примера 24 (1,84 г, 5,6 ммоля) и хлорангидрида циклогексанкарбоновой кислоты (0,8 мл, 5,6 ммоля). Было получено 1,29 г треххлористоводородной соли в виде кристаллов с температурой плавления 178-180°С, $[\alpha]_D^{26}$=+61° (метанол).

Найдено: С 57,7; Н 7,5; N 10,32%.

Для $C_{26}H_{36}N_4O_2 \bullet 3HCl$ вычислено: С 57,2; Н 7,2; N 10,26%.

Пример 55

(R)-N-(1-метил-2-(4-(2-метоксифенил)-1-пиперазинил)этил)-N-(2-пиридинил)циклогексанкарбоксамид был получен из продукта примера 25 (1,87 г, 5,7 ммоля) и хлорангидрида циклогексанкарбоновой кислоты (0,8 мл, 5,6 ммоля). Было получено 2,1 г двухлористоводородной соли в виде кристаллов с температурой плавления 175-180°С, $[\alpha]_D^{26}$=-60° (метанол).

Найдено: С 59,8; Н 7,8; N 10,45%.

Для $C_{26}H_{36}N_4O_2 \bullet 2HCl \bullet 3/4H_2O$ вычислено: С 59,7; Н 7,6; N 10,7%.

Пример 56

N-[3-[4-(2-метоксифенил)-1-пиперазинил]пропил]-N-(2-пиридинил)циклогексанкарбоксамид был получен из продукта примера 28 (0,7 г, 2,1 ммоля) и хлорангидрида циклогексанкарбоновой кислоты (0,63 г, 4,3 ммоля). Треххлористоводородная соль (0,9 г) представляла собой твердое белое вещество с температурой плавления 137-141 °С.

Найдено: С 55,6; Н 7,3; N 9,8%.

Для $C_{26}H_{36}N_4O_2 \bullet 3HCl \bullet H_2O$ вычислено: С 55,4; Н 7,3; N 9,9%.

Пример 57

N-(2-(4-(2-метоксифенил)-1-пиперазинил)этил)-N-(2-хинолинил)циклогексанкарбоксамид был получен из продукта примера 29 (1,8 г, 5 ммолей) и хлорангидрида циклогексанкарбоновой кислоты (1,42 мл, 10 ммолей). Монохлористоводородная соль (2,31 г) представляла собой белое твердое вещество с температурой плавления 189-192 °С.

Найдено: С 66,7; Н 7,3; N 10,5%.

Для $C_{26}H_{36}N_4O_2 \bullet HCl \bullet 3/4H_2O$ вычислено: С 66,6; Н 7,4; N 10,74%.

Пример 58

(Рацемич.)-N-(2-(4-(2-метоксифенил)-1-пиперазинил)пропил)-N-(2-пиридил)циклогексанкарбоксамид был получен из (рацемич.)-4-(2-метоксифенил)-1-(2-(1-(2-пиридиламино)пропил))пиперазина (2,28 г, 7 ммолей) и хлорангидрида циклогексанкарбоновой кислоты (1,03 мл, 7,7 ммоля). Было получено 0,68 г двухлористоводородной соли, температура плавления 195-196 °С (из этанола-диэтилового эфира).

Найдено: С 60,7; Н 7,2; N 10,9%.

Для $C_{26}H_{36}N_4O_2 \bullet 2HCl \bullet 1/4H_2O$ вычислено: С 60,75; Н 7,55; N 10,9%.

Пример 59

(S)-N-(2-(4-(2-метоксифенил)-1-пиперазинил)пропил)-N-(2-пиридил)циклогексанкарбоксамид был получен из (S)-4-(2-метоксифенил)-1-(2-(1-(2-пиридиламино)пропил))пиперазина, синтезированного из хлорагидрида (R)-2-хлорпропионовой кислоты, по методике, используемой в примере 58. Треххлористоводородная соль представляла собой белое твердое вещество с температурой плавления 129-130 °С, $[\alpha]_D^{26}$=-25° (с=1, метанол).

Найдено: С 54,7; Н 7,2; N 9,5%.

Для $C_{26}H_{36}N_4O_2 \bullet 3HCl \bullet 1,5H_2O$ вычислено: С 54,5; Н 7,5; N 9,8%.

Пример 60

(R)-N-(2-(4-(2-метоксифенил)-1-пиперазинил)пропил)-N-(2-пиридил)циклогексанкарбоксамид был получен способом, аналогичным тому, что использовали в примере 59.

Пример 61

N-(2-(4-фенил-1-пиперазинил)этил)-N-(2-пиридинил)циклогексанкарбоксамид получали из

RU 2193561 C2

RU 2193561 C2

2-(4-фенил-1-пиперазинил)-N-(2-пиридил)этиламина и хлорангидрида циклогексанкарбоновой кислоты.

Треххлористоводородная соль представляла собой белое твердое вещество с температурой плавления 198-200 °C.

Найдено: C 57,2; H 7,1; N 11,1%.

Для $C_{24}H_{32}N_4O \bullet 3HCl$ вычислено: C 57,4; H 7,0; N 11,2%.

Пример 62

N-(2-(4-(2-изопропилфенил)-1-пиперазинил)этил)-N-(2-пиридил)циклогексанкарбоксамид был получен из 2-(4-(2-изопропилфенил)-1-пиперазинил)-N-(2-пиридил)этиламина и хлорангидрида циклогексанкарбоновой кислоты.

Хлористоводородная соль представляла собой бесцветный порошок с температурой плавления 168-170°C.

Найдено: C 67,15; H 8,2; N 11,5%.

Для $C_{27}H_{38}N_4O \bullet HCl \bullet 3/4H_2O$ вычислено: C 66,9; H 8,4; N 11,6%.

Пример 63

N-(2-(4-(2-метоксифенил)-1-пиперазинил)этил)-N-(4-пиридинил)циклогексанкарбоксамид получали из 2-(4-(2-метоксифенил-1-пиперазинил))-N-(4-пиридил)этиламина (0,39 г, 1,2 ммоля) и хлорангидрида циклогексанкарбоновой кислоты (0,37 мл, 2,5 ммоля). Треххлористоводородная соль (0,15 г) представляла собой бесцветное твердое вещество с температурой плавления 151-153 °C.

Найдено: C 55,7; H 7,3; N 10,2%.

Для $C_{25}H_{34}N_4O_2 \bullet 3HCl \bullet 0,5H_2O$ вычислено: C 55,5; H 7,1; N 10,4%.

Пример 64

N-(2-(4-(2-метоксифенил)-1-пиперазинил)этил)-N-(3-пиридил)циклогексанкарбоксамид получали из 2-(4-(2-метоксифенил)-1-пиперазинил)-N-(3-пиридил)этиламина и хлорангидрида циклогексанкарбоновой кислоты.

Двухлористоводородная соль представляла собой гигроскопическое твердое вещество белого цвета, температура плавления 138-140°C.

Найдено: C 56,8; H 7,8; N 10,5%.

Для $C_{25}H_{34}N_4O_2 \bullet 2HCl \bullet 2H_2O$ вычислено: C 56,7; H 7,2; N 10,6%.

Пример 65

N-(2-(4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этил)-N-(2-пиридинил)циклогекс-1-енкарбоксамид был получен из продукта примера 2 (1,49 г, 5 ммолей) и хлорангидрида циклогекс-1-енкарбоновой кислоты (1,08 г, 7,5 ммолей) в виде светлого масла.

Найдено: C 71,3; H 7,9; N 13,0%.

Для $C_{25}H_{32}N_4O_2$ вычислено: C 71,4; H 7,7; N 13,3%.

Пример 66

N-(2-(4-(2-метоксифенил)-1-пиперазинил)этил)-N-(2-пиридинил)циклогексантиокарбоксамид

2,0 г (4,5 ммоля) пятисернистого фосфора и 0,47 г (4,5 ммоля) карбоната натрия добавляли к 30 мл тетрагидрофурана, а полученную смесь интенсивно перемешивали при слабом нагревании до полного растворения (30 минут). К раствору добавляли 1,5 г (3,55 ммоля) продукта примера 3 в 10 мл тетрагидрофурана, полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов и охлаждали до комнатной температуры. Затем к смеси добавляли реактив awesson (1,5 г, 3,71 ммоля) и диоксан (30 мл) и кипятили ее с обратным холодильником в течение 4 часов.

Охлажденную реакционную смесь промывали 100 мл 10%-ного раствора гидроокиси натрия и 200 мл дихлорметана. Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали дихлорметаном (3•100 мл). Объединенные экстракты промывали 200 мл рассола, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное масло (1,0 г) хроматографировали на силикагеле, используя в качестве элюентов дихлорметан, а затем 2% метанола в дихлорметане, и получали 280 мг масла. Это масло повторно очищали хроматографией на окиси алюминия дважды, используя в качестве элюента дихлорметан, и получали 50 г масла. Его растворяли в этаноле, и при добавлении эфирного HCl кристаллизовалась двухлористоводородная соль продукта (50 мг), температура плавления 108-110 °C.

Найдено: C 58,5; H 7,4; N 10,85%.

Для $C_{25}H_{34}N_4OS \bullet 2HCl$ вычислено: C 58,7; H 7,1; N 10,95%.

Пример 67

N-(2-(4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этил)-N-фенилциклогексанкарбоксамид

(a) N-фенилциклогексанкарбоксамид

Циклогексанкарбонилхлорид (14,66 г, 0,1 мол) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору гидрохлорида анилина (12,96 г, 0,1 моля) и N,N-диизопропилэтиламина (15,20 г, 0,2 моля) в дихлорметане (100 мл). Раствор перемешивали под аргоном в течение 18 ч, промывали 0,1 н. HCl (3•50 мл) и разбавленным раствором бикарбоната натрия (50 мл), высушивали ($MgSO_4$) и упаривали в вакууме с получением целевого продукта в виде белых кристаллов (18,6 г).

(b) N-(2-(4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этил)-N-фенилциклогексанкарбоксамид

Раствор продукта стадии (a) (2,03 г, 0,1 моля) в диметилформамиде (50 мл) добавляли по каплям к суспензии гидрида калия (35% дисперсия в минеральном масле; 1,2 г, 0,011 моля) в диметилформамиде (20 мл). Суспензию перемешивали 2 ч, обрабатывали 1-(2-хлорэтил)-4-(2-метоксифенил)пиперазином (2,53 г, 0,01 моля), перемешивали 5 ч при 80 °C, охлаждали до комнатной температуры, подщелачивали разбавленным раствором карбоната калия и упаривали в вакууме. Остаток растворяли в воде (200 мл) и раствор экстрагировали эфиром (3•100 мл). Экстракты промывали водой (100 мл), высушивали ($MgSO_4$) и упаривали в вакууме с получением масла, которое очищали хроматографически [силикагель, этилацетат-толуол (1:1)] с получением продукта (0,41 г) в виде желтого масла. При добавлении хлористого водорода в эфире и последующем упаривании получили дигидрохлорид целевого продукта в виде белого твердого вещества, т. пл. 118-123°C.

Найдено: C 62,6; H 7,8; N 8,2%.

Для $C_{26}H_{35}N_4O_2 \bullet 2HCl \bullet 1/4H_2O$ вычислено:

RU 2193561 C2

RU 2193561 C2

C 62,6; H 7,6; N 8,4%.

Пример 68

(R)-N-[1-[2-[1-[4-[5-(2,3-дигидро[1,4] бензодиоксинил)]пиперазинил]]пропил]-N-(2-пиридил)циклогексанкарбоксамид

Триэтиламин (0,85 мл, 0,6 г, 6 ммоль) и циклогексанкарбонилхлорид (0,74 мл, 0,81 г, 5,5 моля) добавляли по каплям при охлаждении смесью лед/вода к перемешиваемому раствору (R)-2-[1-[4-[5-(2,3-дигидро[1,4] бензодиоксинил)] пиперазинил]-N-(2-пиридил)пропиламина (1,77 г, 5,0 ммоля) в дихлорметане (10 мл). (R)-2-[1-[4-[5-(2,3-дигидро[1,4] бензодиоксинил)]пиперазинил]-N-(2-пиридил) пропиламин получен взаимодействием (S)-5-метил-3-пирид-2-ил[1,2,3] оксатиазолидин-2,2-оксида с 1-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксан-5-ил)пипераз ином. Суспензию перемешивали при 0°C 1 ч и добавляли дихлорметан (25 мл). Раствор промывали водой (25 мл), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме с получением оранжевой пены. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагеле с использованием в качестве элюента этилацетат гексана (2:3-->1:0) с получением (R)-N-[1-[2-[1-[4-[5-(2,3-дигидро[1,4]бензоди оксинил)] пиперазинил]]пропил]-N-2-(пиридил)циклогекс анкарбоксамида в виде свободного основания и в виде белой пены (2,09 г). Эту пену растворяли в метаноле (100 мл) и раствор подкисляли хлористым водородом в эфире, концентрировали в вакууме. Добавляли ацетонитрил, раствор концентрировали, остаток растирали с этилацетатом с получением целевого продукта в виде гидрата дигидрохлорида (2,25 г), т. пл. 120-220°C.

Найдено: C 58,7; H 7,5; N 9,8%.

Для $C_{27}H_{36}N_4O_3 \bullet 2HCl \bullet H_2O$ вычислено: C 58,4; H 7,3; N 10,1; $[\alpha]_D^{28}$=+26° (c= 1,0 в метаноле).

Пример 69

(R)-N-(1-метил)-2-(4-индолил-1-пиперазинилэтил)-N-(2-пиридил)циклогексанкарбоксамид

(a) 4-Пиперазининдол

4-Аминоиндолгидрохлорид (89,4 г, 0,53 моля), бисхлорэтиламин HCl (94,5 г, 0,53 моля) и диизопропилэтиламин (185 мл, 1,03 моля) смешивали и нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в хлорбензоле (1 л) по аргоном в течение 3 ч. Затем на протяжении 1 ч медленно приливали диизопропилэтиламин (92,5 мл, 68,5 г, 0,5 моля). Смесь нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в последующий 1 ч и оставляли при комнатной температуре на ночь. Полученную клейкую массу растворяли в изопропаноле (500 мл). После выпаривания досуха продукт повторно упаривали с толуолом до получения темной камеди. После растирания в порошок с этилацетатом/изопропанолом твердый остаток отфильтровывали и промывали метанолом, получая 90 г неочищенного 4-пиперазининдолгидрохлорида в виде сланцевого порошка серного цвета.

Серный порошок растворяли в воде (1 л), подщелачивали раствором гидроокиси натрия, затем экстрагировали дихлорметан/метанолом (3 л CH_2Cl_2:MeOH 10: 1). Органический слой промывали водой, подсушивали ($MgSO_4$) и упаривали при пониженном давлении до получения твердого остатка серого цвета. Твердый остаток растирали в порошок с изопропанол/этилацетатом и отфильтровывали, получая 40 г твердого остатка тускло-серого цвета.

(b) (R)-N-(2-пиридил)-2-аминопропанол

(R)-аланинол (107,3 г, 1,43 М) дробно добавляли при перемешивании к раствору третичного бутилоксида калия (160 г, 1,43 М) в тетрагидрофуране (1 л). По окончании экзотермической реакции ее охлаждали до комнатной температуры и дробно добавляли 2-хлорпиридин (162,4 г, 1,43 М). Реакционную смесь нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение ночи, охлаждали, фильтровали и упаривали до консистенции минерального масла. Масло растворяли в ксилоле (1,5 л) и добавляли толуол-р-сульфоновую кислоту (0,5 г). Смесь нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры продукт кристаллизовали, получая (R)-N-(2-пиридил)-2-аминопропанол (190 г), $[\alpha]_D^{26}$=30° (около 1 в $CHCl_3$).

(c)

(R)-4-метил-3-пирид-2-ил[1,2,3]-оксатиазолидин-2-оксид

Раствор (R)-N-(2-пиридил)-2-аминопропанола (20,0 г, 0,13 молей) и N,N-диизопропилэтиламина (33,6 г, 0,13 молей) в дихлорметане (500 мл) охлаждали до 5°C. Медленно добавляли тионилхлорид (15,5 г, 0,13 молей) в дихлорметане (100 мл), поддерживая температуру ниже 10°C. Смесь перемешивали в течение 0,5 ч и приливали ледяную воду (500 мл). Отделяли органическую фазу и промывали ее водой (5 •500 мл). Водную фазу повторно экстрагировали дихлорметаном (2•500 мл), органические фазы объединяли, подсушивали ($MgSO_4$) и упаривали под вакуумом до консистенции коричневого минерального масла. Его очищали на колонке с силикагелем, элюировали диэтиловым эфиром, получая (R)-4-метил-3-(2-пиридил)-[1,2,3] оксатиазолидин 2-оксид (154,4 г) в виде прозрачного масла.

(d)

(R)-4-метил-3-(2-пиридил)-2-ил-[1,2,3]оксатиазолидин-2,2-диоксид

Раствор периодата натрия (21 г, 0,10 молей) в воде (150 мл) медленно добавляли к раствору (R)-4-метил-3-пиридин-2-ил[1,2,3]-оксатиазолидин-2-оксид (15,4 г, 0,78 молей) и хлорида рутения (III) (20 мг) в ацетонитриле (1540 мл), поддерживая температуру ниже 5 °C. Выпадал плотный осадок. Смесь выливали в смесь этилацетата (500 мл) и воды (500 мл) и встряхивали. Органическую фазу оставляли, а водную фазу далее экстрагировали этилацетатом (2•500 мл). Органические фазы объединяли, промывали в водном противотоке (500 мл), подсушивали ($MgSO_4$) и упаривали под вакуумом, получая (R)-4-метил-3-(2-пиридил)-[1,2,3] -оксатиазолидин-2,2-диоксид (15,5 г) в виде

RU 2193561 C2

RU 2193561 C2

желтого масла, которое затвердевало при стоянии.

e)
(R)1-(4-индолил)-4-[2-метил-2-(2-пиридиламин о)этил]пиперазин

Раствор
(R)-4-метил-3-пиридин-2-ил-[1,2,3] -оксатиазолидин-2,2-диоксида (4,04 г, 0,019 молей) и 4-пиперазиндола (3,80 г, 0,019 молей) в ацетонитриле (200 мл) нагревали до 60°C в течение 0,5 ч, а затем выпаривали под вакуумом. Извлекали остаток, разбавляли HCl (100 мл), нагревали до 60°C в течение 0,5 ч, охлаждали, промывали этилацетатом (2•100 мл), подщелачивали углекислым калием, экстрагировали в дихлорметан (3•100 мл), подсушивали ($MgSO_4$), затем упаривали под вакуумом, получая массу цвета коричневого стекла. Ее очищали на колонке с силикагелем, элюируя 10% пропан-2-олом в дихлорметане, получая (R)-1-(4-индолил)-4-[2-метил-2-(2-пиридинила мино)этил] пиперазин (4,3 г) цвета прозрачного стекла.

(f)
(R)-N-(1-метил)-2-(4-индолил-1-пиперазинилэт ил)-N-(2-пиридил)циклогексанкарбоксамид

Раствор
(R)-1-(4-индолил)-4-[2-метил-2-(пиридиламино)этил] пиперазина (4,3 г, 0,012 молей), триэтиламина (2,47 г, 0,024 моля) и циклогексанкарбонилхлорида (1,8 г, 0,012 молей) в дихлорметане (100 мл) нагревали до 60°C в течение 0,5 ч, затем выпаривали под вакуумом. Извлекали остаток, разбавляли HCl (100 мл), промывали этилацетатом (3•100 мл), промывали в противотоке воды (100 мл), подсушивали ($MgSO_4$), затем упаривали под вакуумом, получая (R)-N-(1-метил-(4-индолил-1-пиперазинил)эти л-N-(2-пиридил)циклогексанкарбоксамид (4,3 г, 80%) в виде бледно-розового кристаллического вещества. Продукт растворяли в метаноле, затем обрабатывали одномолярным эквивалентом разбавленной соляной кислоты. После выпаривания досуха и повторного выпаривания с изопропанолом продукт кристаллизовали из IPA/Et_2O в виде белых микрокристаллов моногидрохлорида с точкой плавления 154-156,5°C.

Обнаружили: C 67,0; H 7,6; N 14,4%.

Для $C_{27}H_{35}N_5O$•HCl нужно: C 67,3; H 7,5; N 14,7%.

Пример 70

(R)-N-(2-метил-(4-индолил-1-пиперазинил) этил)-N-(2-пиридил)циклогексанкарбоксамид

(a) (S)-N-(2-пиридил)-1-амино-2-пропанол

(S)-1-амино-2-пропанол (43 г, 0,57 M) добавляли к перемешиваемому раствору третичного бутилоксида калия (64,2, 0,66 M) в тетрагидрофуране (500 мл). Затем дробно добавляли 2-хлорпиридин (65,1 г, 0,66 M). По окончании экзотермической реакции ее нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение ночи, фильтровали для удаления хлорида калия и упаривали до консистенции минерального масла. Неочищенную масляную жидкость растворяли в ксилоле (500 мл) и добавляли толуол-p-сульфоновую кислоту (2 г), затем нагревали в течение ночи при температуре кипения с обратным холодильником под аргоном. После охлаждения при комнатной температуре смесь экстрагировали 2 M соляной кислотой. Кислый экстракт подщелачивали 2 M едким натром и экстрагировали в этилацетат. Этилацетатный экстракт подсушивали ($MgSO_4$) и после удаления уксусной кислоты продукт дистиллировали, получая 73,5 г названного соединения с точкой кипения 100-110 °C при 0,2 мбар.

(b)
(S)-4,5-дигидро-5-диметил-3-(2-пиридил)-3H-[1 ,2,3]оксатиазол-2-оксид

Тионилхлорид (8,8 мл, 14, 35 г, 0,12 M) в дихлорметане (20 мл) дробно добавляли к охлажденному перемешиваемому раствору (S)-N-(2-пиридинил)-1-амино-2-пропанола (18,28 г, 0,12 M) в дихлорметане (180 мл) и диизопропилэтиламине (31 г, 0,24 M), поддерживая температуру ниже 5 °C. После перемешивания при 0 °C в течение 1 ч раствор насыщали бикарбонатом натрия, поддерживая температуру раствора ниже 5 °C. Отделяли органический слой, подсушивали (Na_2SO_4) и концентрировали, получая 27,6 г масляной жидкости желтого цвета. Масляную жидкость хроматографировали на силикагеле, используя 40% этилацетата в гексане, получая 20,28 г желтой масляной жидкости, содержащей смесь диастереоизомеров в соотношении 4:3.

(c)
(S)-4,5-дигидро-5-метил-3-(2-пиридил)-3H-[1,2 ,3]оксатиадиазол-2,2-диоксид

Раствор периодата натрия (27,3 г, 0,13 M) в воде (200 мл) добавляли при перемешивании к (S)-4,5-дигидро-5-метил-3-(2-пиридинил)-3H-[1 ,2,3]оксатиадиазол-2-оксиду (20,23 г, 0,1 M) в ацетонитриле, содержащем хлорид рутения III (21 мг, 0,1 ммоль, 0,1 мол.%), при -10-0°C на протяжении 25 минут. После перемешивания при 0 °C в течение 1 ч и при комнатной температуре в течение 2 ч реакционную смесь приливали к воде (800 мл) и экстрагировали этилацетатом (2•200 мл), подсушивали (Na_2SO_4) и упаривали до консистенции минерального масла при пониженном давлении (температура 30°C). Растирание в порошок с ацетонитрилом давало твердое вещество белого цвета с желтоватым оттенком в количестве 14,86 г, с точкой плавления 99-100 °C (разлагается), $[\alpha]_D^{27}$=+28° [около 1 в $CHCl_3$].

Обнаружено: C 44,9; H 4,65; N 13%.

Для $C_8H_{10}N_2O_3S$ нужно: C 44,85; H 4,7; N 13,1%.

(d)
(R)-1-(4-индолил)-4-[2-метил-2-(2-пиридилами ноэтил)пиперазин

Смесь (S)-4,5-дигидро-5-метил-3-(2-пиридинил)-3H-(1 ,2,3)оксатиазол-2,2-диоксида (2,02 г, 9,5 мМ), 4-пиперазининдола (1,9 г, 9,5 мМ) в ацетонитриле (100 мл) перемешивали и нагревали в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в разбавленной соляной кислоте. Раствор нагревали до 60°C в течение 10 мин и затем промывали CH_2Cl_2 (100 мл). Раствор подщелачивали (K_2CO_3), получая твердое вещество темного цвета, которое экстрагировали дихлорметаном (2•100 мл),

RU 2193561 C2

RU 2193561 C2

содержащим немного метанола. Оставшийся твердый остаток отфильтровывали, органическую фракцию промывали водой, подсушивали ($MgSO_4$) и упаривали до получения темно-коричневого материала в количестве 2,5 г. Масляную жидкость растворяли в метаноле и обрабатывали раствором соляной кислоты в сухом эфире, получая белый осадок хлоргидрата с точкой плавления 125-133 °C, $[\alpha]_D^{24}$=-16° (около 1 в MeOH).

Обнаружили: C 53,9; H 6,75; N 15,5%.

Для $C_{20}H_{25}NS\bullet 2HCl\bullet 2H_2O$ нужно: C 54,0; H 7,0; N 15,8%.

(e)

(R)-N-(2-метил-(4-индолил-1-пиперазинил)этил)-N-(2-пиридил)циклогексанкарбоксамид

Хлорид циклогексанкарбоновой кислоты (0,53 г, 3,6 мМ) в дихлорметане (20 мл) дробно добавляли к перемешиваемому раствору амина, полученному на стадии (d) (1,26 г, 3,6 мМ), и триэтиламину в дихлорметане (20 мл). После нагревания до 50°C в течение 20 мин и удаления растворителя остаток разбавляли разбавленной соляной кислоты. После фильтрации раствор подщелачивали (K_2CO_3) и экстрагировали дихлорметаном. После подсушивания ($MgSO_4$) растворитель удаляли, получая вещество цвета коричневого стекла, которое растворяли в этилацетате, и добавляли раствор соляной кислоты в сухом эфире, получая 1,5 г названного соединения в виде хлоргидрата с точкой плавления 125-130 °C, представляющего собой порошок белого цвета, $[\alpha]_D^{24}$ = +25° [около 1 в MeOH].

Обнаруживали: C 63,6; H 7,4; N 13,6%.

Для $C_{27}H_{35}N_5O\bullet 1,5HCl\bullet 0,5H_2O$ нужно: C 63,7; H 7,4; N 13,8%.

Пример 71

N-[2-(4-(4-индолил)-1-пиперазинил)этил]-N-(2-пиридил)циклогексанкарбоксамид

(a) 2-Хлор-N-(2-пиридинил)ацетамид

Хлорацетилхлорид (60 г, 0,53 М) добавляли при перемешивании к смеси 2-аминопиридина (50 г, 0,53 М) и диизопропилэтиламина (75 мл, 0,53 М) в дихлорметане (500 мл), поддерживая температуру ниже 5°C. Полученную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, фильтровали и промывали водой. Органический слой подсушивали ($MgSO_4$) и упаривали при пониженном давлении, получая 72,6 г твердого вещества коричневого цвета.

(b)

2-(1-(4-(4-Индолил)пиперазинил)-N-(2-пиридил)ацетамид

Хлорацетамид, полученный выше (8,9 г, 52 мМ), 4-пиперазининдол (10 г, 49 мМ) и диизопропилэтиламин (8,6 мл, 50 мМ) растворяли в DMF (30 мл) и нагревали до 60 °C под аргоном. Спустя 2 ч смесь охлаждали, выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты экстрагировали затем соляной кислотой (2 М). Объединенные кислые экстракты подщелачивали ($NaHCO_3$) и экстрагировали в этилацетат. После промывки водой органическую фазу подсушивали ($MgSO_4$) и упаривали при пониженном давлении, получая 7,63 г вещества. Его хроматографировали на силикагеле, элюируя смесью этилацетат: гексан (1:2), получая 7,34 г желтой масляной жидкости.

(c)

1-(4-Индолил)-4-[2-(2-пиридиламино)этил]пиперазин

Продукт со стадии (b) (4,88 г, 13,4 мМ) растворяли в сухом тетрагидрофуране (200 мл) под аргоном и алюмолитиевом гидриде (2,03 г, 53,3 мМ), добавляя порциями при перемешивании. После нагревания при температуре кипения с обратным холодильником в течение 20 мин последовательно добавляли воду (2 мл), едкий натр (15%-водный, 2 мл) и воду (6 мл). Полученный осадок отфильтровывали и промывали этилацетатом. После упаривания оставшуюся масляную фракцию вновь растворяли в этилацетате, промывали водой и подсушивали ($MgSO_4$). После удаления растворителя оставалось 4,12 г масляной жидкости. Ее перекристаллизовывали из этилацетатгексановой смеси, получая 2,64 г твердого вещества.

1,36 г твердого вещества растворяли в дихлорметане и хлоргидрат осаждали соляной кислотой, насыщенной эфиром, получая 1,52 г твердого вещества белого цвета с точкой плавления 153-160 °C.

Обнаружили: C 53,9; H 6,5; N 16,2%.

Для $C_{19}H_{23}N_5\bullet 2,5HCl\bullet 0,75H_2O$ нужно: C 5,6; H 6,4; N 16,4%.

(d)

N-[2-(4-(4-индолил)-1-пиперазинил)этил]-N-(2-пиридил)циклогексанкарбоксамид

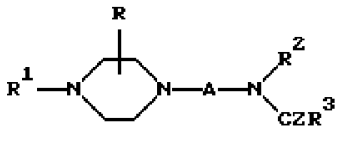
Амин со стадии (c) (2,33 г, 7,24 мМ) в дихлорметане (20 мл) и триэтиламин (1 мл, 7,3 мМ) под аргоном обрабатывали при 0°C при перемешивании раствором циклогексанкарбонилхлорида (0,97 мл, 7,3 мМ) в дихлорметане (2 мл). Спустя 2 ч добавляли еще одну порцию (0,1 мл) хлорангидрида и после последующих 15 мин завершали реакцию. Реакционную смесь упаривали до консистенции минерального масла, растворяли в этилацетате, промывали водой и насыщали раствором бикарбоната натрия. После подсушивания ($MgSO_4$) удаляли растворитель из масла, которое хроматографировали на силикагеле, элюируя диэтиловым эфиром, получая 1,89 г продукта, который превращали в хлоргидратную соль, путем растворения в дихлорметане и осаждения соли соляной кислотой, насыщенной эфиром, получая твердое вещество белого цвета с точкой плавления 181-187°C.

Обнаружили: C 63,6; H 7,3; N 14,05%.

Для $C_{26}H_{33}N_5O\bullet HCl\bullet 1,25H_2O$ нужно: C 63,7; H 7,5; N 14,3%.

Формула изобретения:

1. Производные пиперазина общей формулы (I)



I

или их фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот,

RU 2193561 C2

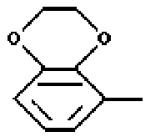
RU 2193561 C2

где A представляет собой алкиленовую цепь, содержащую 2 - 4 атомов углерода, необязательно замещенную низшим алкилом;

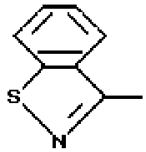
Z является атомом кислорода или серы;

R представляет водород или низший алкил;

R^1 представляет фенил, незамещенный или моно- или дизамещенный низшим алкилом, галоидом, гидрокси или низшим алкокси; нафтил, незамещенный или замещенный низшим алкокси; тетрагидронафтил, изохинолинил, индолил, бициклический кислородсодержащий радикал формулы



или радикал формулы



R^2 представляет моноциклическое ароматическое гетероциклическое 6-членное кольцо, имеющее в качестве гетероатома один атом N, или представляет бициклическую ароматическую гетероциклическую кольцевую систему, имеющую одно такое 6-членное моноциклическое ароматическое гетероциклическое кольцо, конденсированное с бензольным кольцом, при условии, что указанный бициклический гетероциклический радикал соединен с азотом амина формулы I через атом углерода гетероциклического кольца, или R^2 представляет тиазолил;

R^3 представляет низший алкил, низший циклоалкил, низший циклоалкенил, фенил, цианофенил или группу формулы $-NR^4R^5$, где R^4 представляет водород, R^5 представляет низший циклоалкил, адамантил, или R^4 и R^5 вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, представляют пиперидино радикал.

2. Соединение по п. 1, где A представляет собой $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$ или $-CH(CH_3)CH_2-$.

3. Соединение по п. 1, где R представляет водород.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, где R^1 представляет ортометоксифенил, ортоизопропилфенил, 4-фтор-2-метоксифенил, 2,3-дигидро[1,4] бензодиоксан-5-ил, 1-нафтил, 3-(1,2-бензоизотиазолил), 1-(7-метоксинафтил) или 1-(5,6,7,8-тетрагидро)нафтил.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, где R^2 представляет пиридил-2-ил, хинолин-2-ил или тиазол-2-ил.

6. Соединение по любому из пп. 1-5, где R^3 представляет низший алкил, циклоалкил, циклоалкенил, фенил, пиперидино или -NH-циклоалкил.

7. Соединение по п. 1, представляющее собой

N-(2-(1-(4-(2-метоксифенил)пиперазинил))этил)-N-(2-пиридинил)циклогексанкарбоксамид;

N-циклогексил-N-(2-(1-(4-(2-метоксифенил)пиперазинил))этил)-N-(2-пиридинил)циклогексанмочевину;

N-(2-(1-(4-(2-метоксифенил)пиперазинил))этил)-N-(2-пиридинил)бензамид;

N-(2-(1-(4-(2-метоксифенил)пиперазинил))этил)-N-(2-пиридинил)триметилацетамид;

N-(2-(1-(4-(2-метоксифенил)пиперазинил))этил)-N-(2-тиазолил)циклогексанкарбоксамид;

N-(2-(1-(4-(4-фтор-2-метоксифенил)пиперазинил))этил)-N-(2-пиридинил)циклогексанкарбоксамид;

N-(2-(1-(4-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-5-ил))пиперазинил))этил-N-(2-пиридинил)циклогексанкарбоксамид;

N-[2-[1-[4-[3-(1,2-бензизотиазолил)]] пиперазинил] этил] -N-(2-пиридил)циклогексанкарбоксамид;

N-(2-(1-(4-(2-метоксифенил)пиперазинил))этил)-N-(1-пиперидинилкарбонил)-2-аминопиридин;

N-(2-(4-(2-метоксифенил)пиперазин-1-ил)этил)-N-(пиридин-2-ил)-N'-циклогексантиомочевину;

N-(2-(4-(2-гидроксифенил)-1-пиперазинил)этил)-N-(2-пиридинил)циклогексанкарбоксамид;

N-(2-(1-(4-(1-нафтил))пиперазинил))этил)-N-(2-пиридил)циклогексанкарбоксамид;

N-(2-(1-(4-(2-метилфенил))пиперазинил)этил)-N-(2-пиридинил)циклогексанкарбоксамид;

N-(2-(1-(4-(2-фторфенил))пиперазинил)этил)-N-(2-пиридинил)циклогексанкарбоксамид;

N-[2-[1-[4-(1-изохинолинил)] пиперазинил] этил] -N-(2-пиридинил)циклогексанкарбоксамид;

N-[2-[1-[4-[1-(7-метокси)нафтил]] пиперазинил] этил] -N-(2-пиридил)циклогексанкарбоксамид;

N-(2-(1-(4-(2-метоксифенил)пиперазинил))этил)-N-(2-пиридил)адамантан-1-карбоксамид;

N-[2-[1-[4-[1-(2-метокси)нафтил]] пиперазинил] этил] -N-(2-пиридил)-циклогексанкарбоксамид;

N-[2-[1-(4-[1-(5,6,7,8-тетрагидро)нафтил]] пиперазинил] этил] -N-(2-пиридил)циклогексанкарбоксамид;

(S)-N-(1-метил-2-(4-(2-метоксифенил)-1-пиперазинил)этил)-N-(2-пиридинил)циклогексанкарбоксамид;

(R)-N-(1-метил-2-(4-(2-метоксифенил)-1-пиперазинил)этил)-N-(2-пиридинил)циклогексанкарбоксамид;

N-[3-[4-(2-метоксифенил)-1-пиперазинил] пропил] -N-(2-пиридинил)циклогексанкарбоксамид;

N-(2-(4-(2-метоксифенил)-1-пиперазинил)этил)-N-(2-хинолинил)циклогексанкарбоксамид;

(Рац)-N-(2-(4-(2-метоксифенил)-1-пиперазинил)пропил)-N-(2-пиридил)циклогексанкарбоксамид;

(S)-N-(2-(4-(2-метоксифенил)-1-пиперазинил)пропил)-N-(2-пиридил)циклогексанкарбоксамид;

(R)-N-(2-(4-(2-метоксифенил)-1-пиперазинил)пропил)-N-(2-пиридил)циклогексанкарбоксамид;

N-(2-(4-фенил-1-пиперазинил)этил)-N-(2-пиридинил)циклогексанкарбоксамид;

N-(2-(4-(2-изопропилфенил)-1-пиперазинил)этил)-N-(2-пиридил)циклогексанкарбоксамид;

N-(2-(4-(2-метоксифенил)-1-пиперазинил)этил)-N-(4-пиридинил)циклогексанкарбоксамид;

N-(2-(4-(2-метоксифенил)-1-пиперазинил)этил)-N-(3-пиридил)циклогексанкарбоксамид;

N-(2-(4-(2-метоксифенил)-1-пиперазинил)этил)-N-(2-пиридинил)циклогексанкарбоксамид;

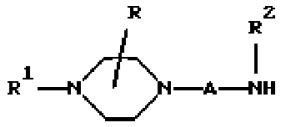
RU 2193561 C2

RU 2193561 C2

N-(2-(4-(2-метоксифенил)-1-пиперазинил)этил)-N-(2-пиридинил)циклогексантиокарбоксамид;

или его фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты.

8. Способ получения соединений по п. 1, отличающийся тем, что осуществляют ацилирование амина формулы (II)



(II)

где A, R, R^1 и R^2 имеют значения, приведенные в п. 1,

кислотой формулы (III)

R^3CZOH, (III)

где Z и R^3 определены как в п. 1,

или ее ацилированным производным, и, если требуется, превращают полученное основание в его фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты, или превращают фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты в свободное основание.

9. Фармацевтическая композиция, обладающая анксиолитическим действием, содержащая активное начало и носитель, отличающаяся тем, что активное начало содержит терапевтически эффективное количество соединения по любому из п. 1-7.

10. 1-(2-Метоксифенил)-4-[2-(2-пиридиниламино)этил] пиперазин.

Приоритет по признакам:

02.05.1991 - все значения радикалов A, Z, R^1-R^2, кроме R^1-1,2-бензотиазолилрадикал;

21.12.1991 - при R^1-1,2-бензоизотиазрадикал.

RU 2193561 C2

RU 2193561 C2