(19) **RU** (11) **2 129 552** (13) **C1**

(51) МПК[6] **C 07 D 401/06, 401/12, 403/06, 403/12, A 61 K 31/44, 31/445, 31/495**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 94046403/04, 09.06.1993

(30) Приоритет: 12.06.1992 DK 0786/92

(46) Дата публикации: 27.04.1999

(56) Ссылки: WO 91/03243 A1, 21.03.91. Walker J.M., et al., Pharmacological Reviews, vol 42, 1990, p.355. Машковский М.Д. Лекарственные средства.-М.: Медицина, 1985, ч.1, с.412-413.

(85) Дата перевода заявки PCT на национальную фазу: 09.12.94

(86) Заявка PCT:
DK 93/00198 (09.06.93)

(87) Публикация PCT:
WO 93/25527 (23.12.93)

(98) Адрес для переписки:
103735, Москва, ул.Ильинка 5/2, СОЮЗПАТЕНТ

(71) Заявитель:
Х.Лундбекк А/С (DK)

(72) Изобретатель: **Енс Кристиан Перрегор (DK), Йохн В.Стенбер (DK), Айнер К.Мольтсен (DK)**

(73) Патентообладатель:
Х.Лундбекк А/С (DK)

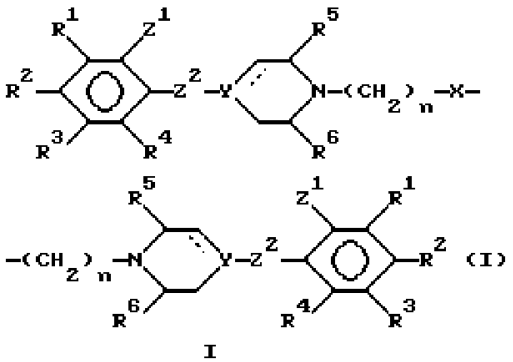
RU 2129552 C1

(54) ДИМЕРНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ 4-ФЕНИЛПИПЕРИДИНА, 4-ФЕНИЛ-1,2,3,6-ТЕТРАГИДРОПИРИДИНА ИЛИ 4-ФЕНИЛПИПЕРАЗИНА ИЛИ ДИМЕРНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ СПИРОЦИКЛИЧЕСКИХ ПИПЕРИДИНОВ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

(57) Реферат:

Предложены димеры соединений 4-фенилпиперидина, 4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина или 4-фенилпиперазина или димеров спироциклического пиперидина общей формулы (I), где n имеет значения от 1 до 5; R^1-R^4 представляют собой водород, галоген, трифторметил, C_{1-6}-алкил; R^5 и R^6 каждый представляют водород или связанные вместе образуют этиленовый мостик; X представляет O, S, SO_2, CO или $(CH_2)_m$, где m равно 0 или 1, или X представляет NR^7, где R^7 представляет C_{1-6} алкил, циклоалкил, фенил, или X представляет CR^8R^9, где R^8 и R^9 выбирают из гидроксила или необязательно замещенного атомом галогена фенила и (1) Z^1 является атомом водорода, а Z^2 представляет $(CH_2)p$, где p = 0; Y представляет N, C или CH, а пунктирная линия указывает на необязательную связь, т.е. если Y = C, представляет связь; (2) Z^1 и Y связаны вместе простой связью, образуя спироциклическую структуру, и в этом случае Y представляет C, а пунктир указывает на отсутствие связи, Z^1 представляет O, S, $(CH_2)_g$, где q = 1, 2 или 3, или Z^1 представляет CH_2O, CH_2S, CH_2CH_2O, CH_2CH_2S, CH = CH, $CH = CHCH_2$, CH_2OCH_2, CH_2SCH_2, а Z^2 представляет O, S или $(CH_2)p$, где p = 0 или 1, которые обладают способностью использоваться в качестве лигандов сигма-рецепторов.

Фармацевтическая композиция, связывающая сигма-рецепторы. 3 с. и 7 з.п. ф-лы, 1 табл.



I

RU 2129552 C1

(19) **RU** (11) **2 129 552** (13) **C1**

(51) Int. Cl.[6] **C 07 D 401/06, 401/12, 403/06, 403/12, A 61 K 31/44, 31/445, 31/495**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 94046403/04, 09.06.1993

(30) Priority: 12.06.1992 DK 0786/92

(46) Date of publication: 27.04.1999

(85) Commencement of national phase: 09.12.94

(86) PCT application:
DK 93/00198 (09.06.93)

(87) PCT publication:
WO 93/25527 (23.12.93)

(98) Mail address:
103735, Moskva, ul.Il'inka 5/2, SOJuZPATENT

(71) Applicant:
Kh.Lundbekk A/S (DK)

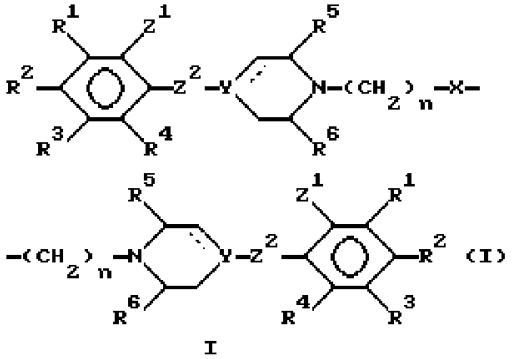
(72) Inventor: Ens Kristian Perregor (DK),
Jokhn V.Stenber (DK), Ajner K.Mol'tsen (DK)

(73) Proprietor:
Kh.Lundbekk A/S (DK)

(54) DIMERIC COMPOUNDS OF 4-PHENYLPIPERIDINE, 4-PHENYL-1,2,3,6- -TETRAHYDROPYRIDINE OR 4-PHENYLPIPERAZINE OR DIMERIC COMPOUNDS OF SPIROCYCLIC PIPERIDINES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, pharmacy. SUBSTANCE: invention proposes dimers of compounds 4-phenylpiperidine, 4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine or 4-phenylpiperazine or dimers of spirocyclic piperidine of the general formula (I)



I

where n has values from 1 to 5; R^1-R^4 mean hydrogen atom, halogen atom, trifluoromethyl-group, C_{1-6}-alkyl; R^5 and R^6 each means hydrogen atom or bound they form ethylene bridge; X means O, S, SO_2, CO or $(CH_2)_m$ where m = 0 or 1, or X means NR^7 where R^7 means C_{1-6}-alkyl, cycloalkyl, phenyl, or X means CR^8R^9 where R^8 and R^9 are taken from hydroxyl and phenyl optionally substituted with halogen atom and (1) Z^1 means hydrogen atom and Z^2 means $(CH_2)_p$ where p = 0; Y means N, C or CH and dotted line indicates optional bond, i. e. if Y is C then it means a bond; (2) Z^1 and Y are bound by a simple bond forming spirocyclic structure and in this case Y means C and dotted line indicates the absence of a bond; Z^1 means O, S, $(CH_2)_q$ where q = 1, 2 or 3; or Z^1 means CH_2O,CH_2S,CH_2CH_2O,CH_2CH_2S, CH=CH, $CH=CHCH_2$,CH_2OCH_2,CH_2SCH_2 and Z^2 means O, S or $(CH_2)_p$ where p = 0 or 1. Synthesized compounds can be used as ligands of sigma-receptors. Invention relates to a pharmaceutical composition binding sigma-receptors also. EFFECT: improved method of synthesis, sigma-receptor binding. 10 cl, 1 tbl, 14 ex

RU 2129552 C1

RU 2129552 C1

Изобретение относится к производным нового класса димеров пиперидина, 1,2,3,6-тетрагидропиридина и пиперазина, в которых атомы азота основных шестичленных колец связаны пространственной цепочкой с образованием симметричных димерных бис/1-пиперидил/, бис/1,2,3,6-тетрагидро-1-пиридил/ или бис/1-пиперазинил/ соединений. Эти димеры эффективно связываются с сигма-рецепторами и поэтому могут использоваться при лечении определенных физических и неврологических заболеваний.

Пиперидины, 1,2,3,6-тетрагидропиридины или пиперазины замещены 4-фенильными группами или производные пиперидина могут иметь спиро-структуру в положении 4- к гетеро- или карбоциклической кольцевой системе.

Были описаны производные 4-фенилпиперидинов, 4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридинов, 4-фенилпиперазинов и спироциклического пиперидина.

В международной патентной заявке N WO 91/09594 имеется общее описание широкого класса лигандов сигма-рецептора, некоторые из которых представляют соединения 4-фенилпиперидина, -тетрагидропиридина или -пиперазина, у которых атом азота в кольце замещен "арил"- или "гетероарил"-алкилом, -алкенилом, алкинилом -алкоксилом или -алкоксиалкилом, которые, в свою очередь, могут быть замещены.

Термины "арил" или "гетероарил" определены перечислением ряда таких заместителей.

В Европейской патентной публикации N EP 0414289 A1 раскрыт класс производных 1,2,3,4-тетрагидро-спиро (нафталин-1,4'-пиперидина) и 1,4-дигидро-спиро(нафталин-1,4'-пиперидина), замещенных по N-атому пиперидина "углеводородной" группой, о которой известно, что она обладает селективной антагонистической активностью по отношению к сигма-рецептору. Термин "углеводород" в указанном патенте включает все возможные линейные, разветвленные, циклические, гетероциклические и т.д. группы. Однако конкретно раскрыты только соединения с такими "углеводородными" заместителями у атома азота пиперидина, как бензил, фенэтил, циклоалкилметил, фурил- или тиенилметил или низший алкил или алкенил.

Указано, что эти соединения замещают меченый тритием дитолил-гуанидин (ДТГ) по сигма-сайтам с эффективностью выше чем 200 нм.

В качестве наиболее предпочтительного соединения указан 1'-бензил-1,2,3,4-тетрагидро-спиро(нафталин-1,4'-пиперидин).

В Европейской патентной публикации N EP 0445974 A2 описаны соответствующие производные спиро(индан-1,4'-пиперидина) и спиро(бензоциклогептен-5,4'-пиперидина). И вновь лишь указано, что эти соединения замещают меченый тритием дитолилгуанидин (ДТГ) по сигма-сайтам с эффективностью выше, чем 200 нм.

EP заявка N EP-A2-0431943 относится к еще более широкому классу спиропиперидинов, замещенных по атому азота пиперидина, и заявлено, что они пригодны для использования в качестве антиаритмических агентов и для улучшения кровообращающей функции сердца. В указанной заявке в качестве примера указаны несколько соединений, большинство из которых содержат оксо- и/или сульфониламино-заместители в спироциклической кольцевой системе.

Основная часть остальных соединений содержит другой полярный заместитель, присоединенный к спиро-ядру и/или у них есть несколько полярных заместителей о атому азота пиперидина.

Не приведено каких-либо указаний на действие этих соединений на сигма-рецепторы.

На основании исследований биологии и функций сигма-рецепторов представлены доказательства того, что лиганды сигма-рецепторов могут быть полезны при лечении психозов и таких расстройств движений, как дистония и замедленная дискинезия, расстройств моторики, связанных с хореей Хантингтона или синдромом Туретта, и болезнью Паркинсона (Walker, J.M. et al. Pharmacological Reviews, 1990, 42, 355). Сообщается, что известный лиганд сигма-рецептора римказол демонстрирует эффект в клинических испытаниях при лечении психозов (Snyder, S. H. Largent, B. Z.J. Neuropsychiatry, 1989, 1, 7) и что группа лигандов сигма-рецепторов демонстрирует антигаллюциногенную активность в модельных опытах на животных (международная патентная публикация N WO 9103243). Более того, было обнаружено, что некоторые лиганды сигма-рецепторов включены в модуляцию процессов, включающих NMDA рецепторов в мозге и действуют как антиишемические агенты в тестах ин виво (Rao, T.S. et al. Molecular Pharmacology, 1990, 37, 978 и Pao T.S., et al. Life Sciences, 1990, 47, PLI-PK5).

Помимо ишемии их можно использовать при лечении других заболеваний, таких, как эпилепсия и судороги.

Кроме того, как было обнаружено, некоторые лиганды сигма-рецептора демонстрируют анти-амнезическое действие в модельных опытах на животных (Early et al. Brain Research 1991, 546, 281-286).

Как показано, сигма-лиганды влияют на центральные уровни ацетилхолина в опытах на животных (Matsuno et al., Brain Researh, 1992, 575, 315-319; Junien et al. Eur. J. Pharm., 1991, 200, 343-345) и поэтому могут оказаться эффективными при лечении старческого слабоумия, например, по типу A болезни Альцгеймера.

И, наконец, некоторые производные гуанидина, обладающие активностью по отношению к сигма-рецепторам, могут использоваться в качестве анксиолитиков (международная патентная публикация N WO 9014067).

Соответственно агенты, потенциально эффективные по отношению к сигма-рецепторам центральной нервной системы, могут быть полезны при лечении таких состояний.

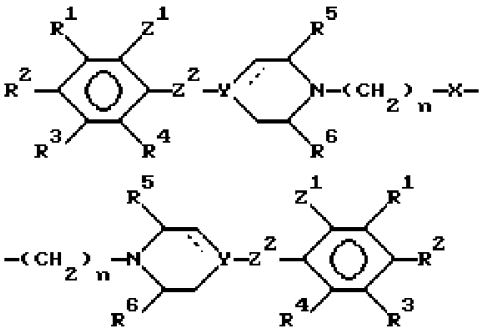
Было обнаружено, что соединения нового класса димеров пиперидина, 1,2,3,6-тетрагидропиридина и пиперазина являются эффективными лигандами

RU 2129552 C1

RU 2129552 C1

сигма-рецепторов.

В настоящем изобретении предложены новые производные димеров 4-фенилпиперидина, 4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридинов или 4-фенилпиперазина или димеров спироциклического пиперидина общей формулы I:



I

где n имеет значения от 1 до 5;

R^1 - R^4 независимо выбирают из водорода, галоида, низшего алкила, низшей алкокси, гидрокси, низшей алкилтио, низшего алкилсульфонила, низшего алкил- или диалкиламино, циано, трифторметила, нитро; трифторметилтио или трифторметилсульфонилокси;

R^5 и R^6 независимо представляют водород, низший алкил, или могут быть связаны вместе, образуя этиленовый или пропиленовый мостик.

X означает O, S, SO, SO_2, CO или $(CH_2)_m$, где м = 0 или 1;

X означает NR^7, где R^7 означает H, низший алкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, фенил или фенилалкил, или X означает CR^8R^9, K^8 и R^9 независимо выбирают из группы, состоящей из гидроксила и заместителей, определенных для R^7, причем любая фенильная группа, может быть необязательно замещена; и

1) Z^1 определяют как R^1-R^4, а Z^2 означает $(CH_2)_p$, где p = 0; и Y означает N, CH или C; а пунктирная линия указывает на необязательную связь, то есть означает связь, если Y означает C; или

2) Z^1 и Y связаны вместе простой связью, образуя спироциклическую структуру; и в этом случае Y означает C, а пунктир не означает связи; и

Z^1 означает O, S, $(CH_2)_q$, причем q = 1,2 или 3, или

Z^1 означает CH_2O, CH_2S, CH_2CH_2O, CH_2CH_2S, CH=CH, $CH=CHCH_2$, CH_2OCH_2, CH_2SCH_2, CH=CH-O или CH=CH-S; и

Z^2 означает O, S или $(CH_2)_p$, где p = 0 или 1, при условии, что Z^1 может не быть O, S или $(CH_2)_q$, где q = 1, где Z^2 означает $(CH_2)_p$, где p = 0;

или их соли присоединения кислот или предшественники их лекарственных форм.

Некоторые соединения общей формулы I могут существовать как оптические изомеры; и эти оптические изомеры также включены в объем изобретения.

В определениях общей формулы I галоид означает фтор, хлор, бром или йод.

Термины "низший алкил", "низшая алкокси", "низшая алкилтио" и "низший алкилсульфонил", и т.д. обозначают разветвленные или неразветвленные группы, содержащие от одного до шести атомов углерода. Примерами таких групп могут служить метил, этил, 1-пропил, 2-пропил, 1-бутил, 2-бутил, 2-метил-2-пропил, 2-метил-1-пропил, метокси, этокси, 1-пропокси, 2-пропокси, метилтио, этилтио, 1-пропилтио, 2-пропилтио, метилсульфонил, этилсульфонил или т.п. Аналогично, термины "низший алкил- или диалкиламино" обозначают группы, содержащие определенный ранее низший алкил, а "низший алкенил" относится к алкенильной группе (разветвленной или неразветвленной), содержащей от двух до шести атомов углерода, например, этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 3-пропенил, 2-бутил-1-ил и т.д.

Термин "циклоалкил" относится к циклическому углеводороду, содержащему 3-8 атомов углерода, включительно.

Необязательные заместители у фенильных групп можно независимо выбирать из галоида, низшего алкила, низшей алкокси, низшей алкилтио, низшего алкилсульфонила, низшего алкил- или диалкиламино, циано, трифторметила или трифторметилтио.

У каждой из фенильных группа может быть один или большее число заместителей.

В определении Z^1 перечисленные в пункте (2) группы могут быть ориентированы в обоих направлениях, то есть, например, группа CH_2O может быть связана с "y"-группой либо через атом C-, либо через атом O.

Соли присоединения кислот настоящего изобретения являются фармацевтически приемлемыми солями соединения формулы I, полученными при взаимодействии с нетоксичными кислотами. Примерами таких органических солей могут служить соли малеиновой, фумаровой, бензойной, аскорбиновой, эмбоновой (embonic), янтарной, щавелевой, бис-метиленсалициловой, метансульфоновой, этандисульфоновой, пропионовой, винно-каменной, салициловой, лимонной, глюконовой, молочной, яблочной, миндальной, коричной, цитраконовой, аспарагиновой, стеариновой, пальмитиновой, итаконовой, гликолевой, парааминобензойной, глутаминовой кислот, бензолсульфокислоты и теофиллинуксусной кислоты, а также соль 8-галоидтеофиллиновой кислоты, например, 8-бромтеофиллин. Примерами неорганических кислот могут служить соляная, бромистоводородная, серная, сульфамино, фосфорная и азотная кислоты.

Было обнаружено, что соединения настоящего изобретения являются потенциальными лигандами сигма-рецепторов, замещая меченый тритием ди-толилгуанидин (ДТГ) по сигма-сайтам ин витро с высокой эффективностью, например, для многих соединений с $ИК_{50}$ значениями ниже 1 нМ. Более того, было показано, что многие соединения настоящего изобретения являются очень селективными лигандами для сигма-рецепторов. Так, например, было обнаружено, что по отношению к α_1 адренорецепторам и рецепторам допамин Д-2, серотонин 5-HT_{1A} и 5-HT_2,

RU 2129552 C1

RU 2129552 C1

отношения связывания ИК $_{50}$ значения (альфа/сигма, допамин/сигма, 5-HT_{1A}/сигма и 5-HT_2/сигма соответственно) составляют 100 -> 1000.

Соединения настоящего изобретения обладают тем дополнительным преимуществом, что их соли хорошо растворяются в воде.

Кроме того, за счет того факта, что они являются симметричными димерами, при получении этих соединений существуют определенные преимущества.

Димеры пиперидина, 1,2,3,6-тетрагидропиридина и пиперазина настоящего изобретения пригодны для лечения анексии, психозов, судорог, эпилепсии, двигательных расстройств, нарушений моторики, амнезии, заболеваний сосудов головного мозга, старческого слабоумия, например, про типу Альцгеймера и болезни Паркинсона.

Одна предпочтительная подгруппа соединений настоящего изобретения включает соединения формулы 1, где Z^1 и Z^2 не связаны вместе, и Z^2 представляет $(CH_2)p$, где p = 0, то есть, соединения 4-фенил-пиперидина, -1,2,3,6-тетрагидропиридина и -пиперазина.

Другая предпочтительная группа включает соединения формулы 1, в которых Z^1 и Y связаны вместе, образуя спироциклическую систему. Предпочтительные значения символов формулы 1 следующие:

n = 1, 2 или 3;

X означает $(CH_2)_m$, где m = 0 или 1, X означает NR^7, где R^7 представляет алкил, циклоалкил или необязательно замещенный фенил, или X означает S, O или CR^8R^9, где R^8 означает гидроксил или необязательно замещенный фенил, а R^9 означает водород:

R^2-R^4 независимо выбирают из водорода, галоида, низшего алкила и трифторметила;

R^5 и R^6 означает водород;

и если Z^1 и Y связаны друг с другом с образованием спироциклической системы, Z^1 означает $(CH_2)_q$, где q = 1, 2 или 3, CH_2O, $(CH_2)_2O$, CH=CH, O, S или CH_2S; и

Z^2 означает $(CH_2)_p$, где p = 0 или 1, или O.

Наиболее предпочтительными спиропиридинами формулы 1 являются те, в которых Z^2 означает $(CH_2)_p$, где p = 0, Z^1 означает $(CH_2)_q$, где q = 1, 2 или 3, CH_2O, $(CH_2)_2O$, CH = CH, O, S или CH_2S, особенно CH_2O, CH_2S или $(CH_2)_2O$.

Наиболее предпочтительными соединениями являются:

1,4-бис[спиро[изобензофуран-1-(3H),4'-пиперидин]-1'-ил]бутен;

1,4-бис[4-(4-фторфенил)пиперидин-1-ил]бутан;

1,4-бис[4-(4-фторфенил)пиперазин-1-ил]бутан;

1,6-бис[спиро[изобензофуран-1-(3H), 4'-пиперидин]-1'-ил]гексан;

1,4-бис[6-фтор-спиро[изобензофуран-1(3H), 4'-пиперидин]-1'- ил]-бутан;

1,5-бис[спиро[изобензофуран-1(3H),4'-пиперидин]-1'-ил]пентан;

1,4-бис[спиро[изобензотиофен-1(3H),4'-пиперидин]-1'-ил]бутан;

1,4-бис[спиро[1-бензопиран-2,4'-пиперидин)-1'-ил]бутан;

1,4-бис[спиро[1-бензопиран-4,4'-пиперидин)-1'-ил]бутан;

1,3-бис[спиро/изобензофуран-1(3H),4'-пиперидин[-1'-ил]пропан;

1,3-бис[4-(4-фторфенил)пиперидин-1-ил]пропан;

1,2-бис[спиро/изобензофуран-1(3H),4'-пиперидин]-1'-ил]этан;

1,2-бис[4-(4-фторфенил)пиперидин-1-ил]этан;

N,N-бис[2-спиро[изобензофуран-1(3H),4'-пиперидин]-1'-ил]этил/ -N-циклопентиламин;

1,4-бис[4-(4-фторфенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-ил]бутан;

N,N-бис[2-[4-(4-фторфенил)пиперидин-1-ил]этил]анилин;

1,5-бис[спиро[изобензофуран-1(3H), 4'-пиперидин] -1'-ил] -3- (4-фторфенил)пентен;

Бис[2-спиро[изобензофуран-1(3H), 4'-пиперидин] -1'-илэтил]сульфида дифумарат.

Другой объект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество, по крайней мере, одного нового производного димера пиперидина, 1,2,3,6-тетрагидропиридина для пиперазина, указанной выше формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты, или предшественника его лекарственной формы в сочетании с одним или более фармацевтически приемлемых носителей или разбавителей.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения можно употреблять любым подходящим способом, например, орально в форме таблеток, капсул, порошков, сиропов и т.п., или парентерально в форме растворов для инъекций.

Для приготовления таких композиций можно использовать известные специалистам способы и любые фармацевтически приемлемые носители, разбавители, эксципиенты или другие известные специалистам добавки.

Обычно соединения настоящего изобретения вводят в единичных дозированных формах, содержащих указанное соединение в количестве от около 0,01 до 50 мг.

Полная дневная доза обычно составляет от около 0,05 до 100 мг, предпочтительно от около 0,1 до 50 мг активного соединения изобретения.

Таким образом, согласно изобретению используют производные димеров пиперидина, 1,2,3,6-тетрагидропиридина и пиперазина вышеуказанной формулы 1, или их солей присоединения кислот или предшественников лекарств для приготовления фармацевтических препаратов для лечения тревожных состояний, психозов, эпилепсии, судорог, двигательных расстройств, нарушений моторики, амнезии, заболеваний сосудов головного мозга, старческого слабоумия по типу Алцгеймера или болезни Паркинсона.

Двигательные расстройства или нарушения моторики, которые можно лечить препаратами с применением соединений настоящего изобретения, включают дистонию и замедленную дискинезию и нарушения

RU 2129552 C1

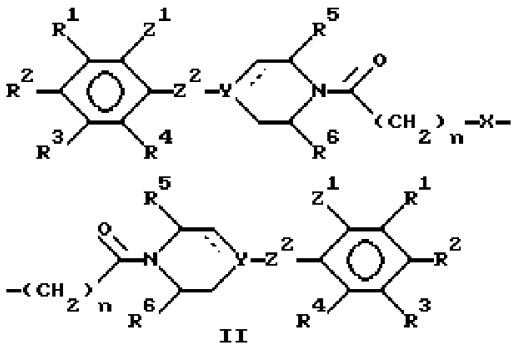
RU 2129552 C1

моторики, связанные с хореей Хантингтона или синдромом Туретта. Дистония может быть острой или длительной и может быть вызвана нейролептически или может иметь другие причины.

Заболевания сосудов головного мозга представлены заболеваниями, которые вызываются инфарктом мозга, мозговым кровотечением, церебральным атеросклерозом, субарахноидальным кровотечением, церебральным тромбом, церебральной эмболией или т.п., например, ишемией.

Соединения формулы I можно получить:

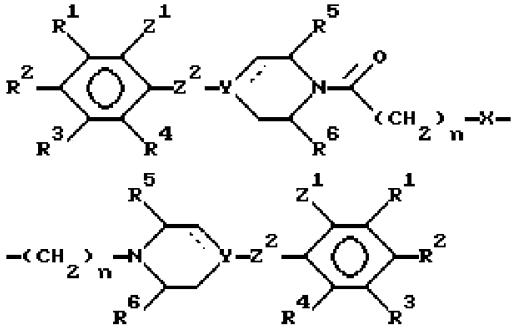
а) восстановлением амидных карбонильных групп соединения формулы II



II

где n равно от 0 до 4, X, Y, R^1-R^6, Z^1, Z^2 и пунктирные линии имеют указанные ранее значения;

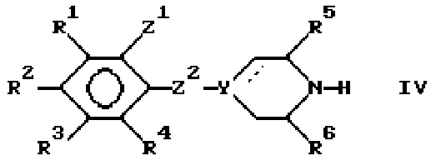
б) восстановлением амидных карбонильных групп соединения формулы III:



III

где n' означает n-1, а n, X, Y, R^1-R^6, Z^1, Z^2 и пунктирные линии имеют указанные ранее значения;

в) алкилированием соединения формулы IV:



IV

где Y, R^1-R^6, Z^1, Z^2 и пунктирные линии имеют указанные ранее значения,

эпихлоргидрином или алкилирующим агентом формулы Y:

A - $(CH_2)_n$ - X - $(CH_2)_n$ - A, (V)

где X и n имеют указанные ранее значения, а A означает подходящую отщепляемую группу, например галоид, мезилат или тозилат:

г) восстановительным алкилированием амина формулы IV диальдегидом формулы VI или карбоновой кислотой формулы VII

OHC - $(CH_2)_{n'}$ - X $(CH_2)_{n'}$ - CHO, (VI)

HOOC - $(CH_2)_{n'}$ - X -$(CH_2)_{n'}$ - COOH, (VII)

где n' = 0 до 4, а X имеет указанные ранее значения; или

д) восстановлением двойных связей в соединении формулы 1 с получением соответствующего насыщенного соединения формулы 1. Такие двойные связи присутствуют, если пунктирная линия представляет связь и/или если Z^1 и Y связаны вместе с образованием спиропиперидина, а Z^1 означает двойную связь, после чего образующееся соединение формулы 1 выделяют в виде свободного основания или его фармацевтически приемлемой соли.

Восстановление по способу а) можно, предпочтительно, вести в инертном растворителе, таком, как диэтиловый эфир или тетрагидрофуран, таким восстанавливающим агентом, как, например, литийалюминийгидрид, AlH_3 или диборан при соответствующей температуре (обычно от комнатной до температуры кипения с обратным холодильником). Восстановление амидов по способу б) осуществляют аналогичным образом.

Алкилирование соединений формулы IV по способу в) удобно вести в таком инертном органическом растворителе, как спирт или кетон с подходящей температурой кипения, предпочтительно, в присутствии основания (карбонат калия или триэтиламин) при температуре кипения с обратным холодильником. Эпихлоргидрин является наиболее предпочтительным реагентом для введения пропиленовой цепи, замещенной гидроксидом, то есть, для получения соединений формулы 1, где n=1; а X означает CHOH.

Восстановительное алкилирование по способу г) осуществляют стандартными литературными способами. Альдегиды VI и карбоновые кислоты VII либо коммерчески доступны, либо их получают стандартными способами.

Восстановление двойных связей по способу д) обычно осуществляют каталитическим гидрированием, используя в качестве катализаторов Pd и Pt в протонных растворителях, таких, как этанол или метанол в кислотных условиях.

Алкилирующие реагенты Y либо коммерчески доступны, либо их можно получить хорошо известными способами, либо окисляя соответствующие спирты, либо восстанавливая карбоновые кислоты, либо их соответствующие производные.

Диамины формулы II удобно получать, обрабатывая 1-незамещенные производные IV таким подходящим производным активированной дикарбоновой кислоты, как соответствующие хлориды или ангидриды карбоновых кислот известными способами.

Производные карбоновых кислот либо коммерчески доступны, либо могут быть получены стандартными способами.

Промежуточные моно-амиды III аналогично получают в результате взаимодействия ω-галоидзамещенной карбоновой кислоты через ее активированную форму, например, хлорангидрид или ангидрид кислоты. Последнюю реакцию можно вести в две последовательные стадии: вначале осуществляя взаимодействие части активированной кислоты с одним молем

RU 2129552 C1

RU 2129552 C1

соединений IV, а затем за счет взаимодействия ω- галоидной части стереогруппы с другим молем IV. Эти реакции ведут в стандартных условиях ацилирования/алкилирования.

4-фенилпиперидины формулы IV (Y = C, а пунктирная линия означает отсутствие связи) либо коммерчески доступны, либо получены по способу патента США 2891066; McElvain et al. J. Amer. Chem. Soc., 1950, 72, 3134; Bally et al. Chem. Ber., 1987, 20. Соответствующие 4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридины формулы IV (Y = C, а пунктирная линия означает дополнительную связь) получают из N-защищенных 4-пиперидинов, за счет добавления соответствующим образом замещенного фениллитий- или фенилмагний-галоидов с последующим удалением воды, катализируемым кислотой. N-защитные группы (карбамат, бензил, сульфонил, ацетил) в конце удаляют обычным способом.

Производные 3-фенил-8-азабицикло[3,2,1] окт-2-ена получают соответствующим образом из N-защищенных 8-азабицикло[3,2,1]октан-3-онов.

4-фенилпиперидины также удобно получать каталитическим гидрированием соответствующих 4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридинов с использованием Pt катализатора.

4-фенилпиперазины формулы IV (Y = N, а пунктир означает отсутствие связи) либо коммерчески доступны, либо получены по способу Martin et al. J. Med. Chem. , 1989, 32, 1052-1056. Эти способы включают осуществление взаимодействия соответствующим образом замещенных анилинов с бис-(2-хлорэтил)амином (иногда N-защищенным) при кипячении с обратным холодильником в высококипящем растворителе, например, хлор-бензоле, обычно в течение нескольких дней (2-3), иногда с последующим удалением защиты (если имели место N-защищенные группы) обычными способами.

Производные спиропиперидина формулы IV, где Z^1 и Y связаны вместе, а Y означает атом углерода, получают следующим образом:

Спиро[изобензофуран-1-/3H/, 4'-пиперидин] по способу, описанному Marxer et al. J. Org. Chem. 1975, 40, 1427.

Соответствующим образом получают спиро[изобензофуран-1-(3H), 3'-8'-азабицикло-[3', 2',1']октан из N-метил-8-азабицикло[3,2,1]октан-3-онов; 2,3-дигидро-спиро[1H-инден-1,4'-пиперидин и 3,4-дигидро-спиронафталин-1-(2H), 4'-пиперидин] получают модифицируя способ J. Med. Chem., 1992, 35/11/, 2033-2039 и французского патента N 1335831;

1'-метил-спиро[бензо[c] тиофен-1(3H), 4'-пиперидин] получают по способу Parham et al., J. Org. Chem/., 1975, 41, 2628. Соответствующее деметилированное производное получают, обрабатывая этилхлорформатом с последующим щелочным гидролизом промежуточного этилкарбамата.

1'-фенилметил-спиро[1H-2-бензопиран-4(3 H), 4'-пиперидин] получают по способу Jamamoto et al. J. Med. Chem., 1981, 24, 194. Соответствующее дебензилированное производное получают за счет гидрирования в присутствии палладиевого катализатора; 3,4-дигидро-1'-фенилметил-спиро[2H-2-бензопиран-1,4'-пиперидин] и 3,4-дигидро-1'-фенилметил-спиро[1H-1-бензопиран-2,4'-пиперидин] получают по способу Jamamoto et al., Chem. Pharm. Bull., 1981, 23, 3494. Соответствующее дебензилированное производное получают за счет обработки этилхлорформатом с последующим щелочным гидролизом промежуточного этилкарбамата;

1'-фенилметил-спиро[2H-1-бензопиран-2,4' -пиперидин] получают по способу Jamamoto et al. Chem. Pharm. Bull., 1981, 29, 3494. Соответствующее дебензилированное производное получают за счет гидрирования в присутствии палладиевого катализатора;

1'-фенилметил-спиро[3H-2-бензопиран-3,4' -пиперидин]-1(4H)-он получают по способу Jamamoto et al. J. Med. Chem., 1981, 24, 194.

Восстановление литийалюминийгидридом с последующей обработкой фосфорной кислотой по способу Marxer et al. J. Org. Chem., 1975, 41, 1427 приводит к получению 1,4-дигидро-1'-фенилметил-спиро-[3H-2-бензопиран-3,4'-пиперидина, который дебензилируют за счет гидрирования в присутствии палладиевого катализатора;

1'-бензил-спиро[4H-1-бензопиран-4,4'-пиперидин] получают способом, аналогичным описанному в EP-A1-0414289 для синтеза 1'-бензил-1,4'-дигидроспиро[нафталин-1,4'-пиперидина].

В результате гидрирования в присутствии Pd катализатора получают 2,3-дигидроспиро[4H-1-бензопиран-4,4'-пиперидин];

Спиро[1,3-бензодиоксол-2,4'-пиперидин] получают в результате кипячения с обратным холодильником 1-этоксикарбонил-4-пиперидинона и катехола в толуольном растворе в присутствии пара толуолсульфоновой кислоты при непрерывном удалении воды с последующим удалением бензильной группы за счет гидрирования в присутствии палладиевого катализатора.

Заместители R^1-R^6 вводят, обрабатывая соответствующим образом замещенные исходные соединения указанными ранее способами.

Далее настоящее изобретение иллюстрируется некоторыми примерами, которые, однако, не следует рассматривать как лимитирующие.

Т. плавления определяют на приборе Buchi SMP-20, поправки не вносят. Спектры ^{1}H ЯМР получены на спектрометре Bruker AC 250 (250 МгГц). В качестве растворителей используют дейтерированный хлороформ (99,8% D), D_2O (99,9% D) или диметилсульфоксид (99,9%D).

В качестве внутреннего стандарта используют ТМС. Химические сдвиги выражены в млн. долях. Использованы следующие сокращения: с = синглет, д = дублет, т = триплет, кв. = квартет, п = пентет, дд = двойной дублет, дт = двойной триплет, тт = тройной триплет, м = мультиплет.

Пример 1 (способ а)

1,4-бис[спиро[изобензофуран-1(3H),4'-пиперидин]-1'-ил]бутан 1а

К раствору

RU 2129552 C1

RU 2129552 C1

спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидина] (3 г) в 25 мл дихлорметана добавляют 3 мл триэтиламина. Полученную смесь охлаждают до 5°С, и добавляют раствор 1 г дихлорида янтарной кислоты в 10 мл дихлорметана по каплям в течение 1/2 часа. Перемешивание продолжают при комнатной температуре в течение часа, а затем полученную смесь элюируют через силикагель дихлорметаном. Диамид удерживается силикагелем, и затем его экстрагируют смесью этилацетата и ТГФ (1: 1). Растворители выпаривают в вакууме, а оставшийся твердый продукт перекристаллизовывают из диэтилового эфира. Выход: 2,8 г. Т. пл. 212°С. К суспензии $LiAlH_4$ (3 г) в 150 мл сухого ТГФ добавляют небольшими порциями весь диамид (2,8 г), полученный ранее. Температуру медленно повышают до температуры кипения с обратным холодильником и выдерживают в течение 2 часов. После охлаждения до температуры ниже 10°С избыток $LiAlH_4$ разлагают, осторожно добавляя концентрированный водный раствор NaOH (3 мл) и 15 мл воды. Неорганическую соль отфильтровывают, а растворитель выпаривают в вакууме. Оставшийся твердый продукт перемешивают с диэтиловым эфиром, и указанное в заглавии соединение 1а в виде кристаллов отфильтровывают и сушат. Выход 1,4 г. Т.пл. 128°С.

^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$) δ:: 1,55-1, 65 (м, 4Н), 1,80 (д, 4Н), 2,0 (дт, 4Н), 2,45 (т, 4Н), 2,45-2,55 (м, 4Н), 2,95 (шир.д., 4Н), 5,05 (с, 4Н), 7,10-7,30 (м, 8Н).

Аналогичным образом получают следующие соединения:

1,4-бис[4-(4-фторфенил)пиперидин-1-ил]бутан 1b, т.пл. 124°С.

^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,55-1,60 (м, 4Н), 1,70-1,85 (м, 6Н), 2,05 (дт, 4Н), 2,40 (шир.т., 4Н), 2,45 (т.т., 2Н), 6,95 (т, 4Н), 7,20 (дд, 4Н).

1,4-бис[1,4-дигидро-спиро(2-бензопиран-3, 4'-пиперидин)-1'-ил]- бутан 1с, т.пл. 147-148 °С.

^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,50-1,60 (м, 4Н), 1,65 (дт, 4Н), 1,80 (шир.д., 4Н), 2,35-2,45 (м, 8Н), 2,55-2,65 (м, 4Н), 2,65 (с, 4Н), 4,75 (с, 4Н), 6,95-7,20 (м, 8Н);

1,5-бис[4-(4-фторфенил)пиперидин-1-ил] пентан, 2,5 фумарат 1d, Т.пл. 176°С. ^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 1,35 (шир.п, 2Н), 1,65 (шир.п, 4Н), 1,80-1,90 (м, 8Н), 2,50-2,70 (м, 6Н), 2,75 (т, 4Н), 3,30 (д, 4Н), 6,55 (с, 5Н), 7,10 (т, 4Н), 7,25 (дд, 4Н);

1,4-бис[4-(4-фторфенил)пиперазин-1-ил]бутан 1е, Т.пл. 156-158°С.

^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$) δ : 1,60 (шир.п, 4Н), 2,45 (шир.т., 4Н), 2,60 (т, 8Н), 3,15 (т, 8Н), 6,85-7,00 (м, 8Н);

1,6-бис[спиро[изобензофуран-1(3Н), 4'-пиперидин]-1'-ил] гексан, 1f Т.пл. 99-102 °С. ^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$) δ 1,35 (шир.п, 4Н), 1,60 (шир.п, 4Н), 1,80 (д, 4Н), 2,00 (дт, 4 Н), 2,35-2,55 (м, 9Н), 2,85 (шир.д., 4Н), 5,05 (с, 4Н), 7,15-7,30 (м, 8Н);

1,4-бис[6-фтор-спиро[изобензофуран-1(3Н), 4'-пиперидин] -1'-ил] - бутан 1g, Т.пл. 134-135°С.

^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,55-1,65 (м, 4Н), 1,75 (д, 4Н), 2,00 (дт, 4Н), 2,40 (дт, 4Н), 2,40-2,50 (м, 4Н), 2,90 (шир.д, 4Н), 5,05 (с, 4Н), 6,80 (дд, 2Н), 6,95 (дт, 2Н), 7,15 (дд, 2Н)

1,5-бис[спиро[изобензофуран-1(3Н), 4'-пиперидин] -1'-ил] пентантетрафумарат 1h. Т.пл. 156-157°С.

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6), δ:: 1,35 (шир.п., 2Н), 1,60-1,80 (м, 8Н), 2,25 (дт, 4Н) 2,80-2,95 (м, 8Н), 3,25 (шир.д., 4Н), 5,05 (с, 4Н), 7,20-7,35 (м, 8Н);

1,4-бис[спиро(1,3-бензодиоксол-2,4'-пиперидин)-1'-ил] бутан 1i Т. пл. 164-167°С ^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$) δ 1,60 (шир.п., 4Н), 2,15 (т, 8Н), 2,50 (т, 4Н), 2,70 (т, 8Н), 6,85 (с, 8Н).

1,4-бис[6-(трифторметил)-спиро[изобензофуран-1(3Н), 4'-пиперидин]-1'-ил] бутан, дигидрохлорид 1j, Т.пл. 305-310°С.

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6) δ:: 1,70-1,95 (ми, 8Н), 2,30-2,5 (м, 4Н), 3,05-3,60 (м, 12Н), 5,05 (с, 4Н), 7,45 (шир.с, 2Н), 7,65 (д, 2Н), 7,75 (д, 2Н)

1,4-бис[1,3-дигидро-спиро[2-бензопиран-4, 4'-пиперидин]-1'-ил]- бутан 1k. Т.пл. 173-176 °С.

^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$) δ 1,55 (п, 4Н), 1,75 (д, 4 Н), 2,05-2,20 (м, 8Н), 2,45 (т, 4Н), 2,90 (д, 4Н), 3,90 (с, 4Н), 4,80 (с, 4Н), 6,95 (д, 2Н), 7,15 (т, 2Н), 7,25 (m,2Н), 7,50 (д, 2Н).

1,4-бис[5-метил-спиро[изобензофуран-1(3Н), 4'-пиперидин] -1'-ил]- бутан 1l. Т.пл. 149-151°С ^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$) δ:: 1,55 (п, 4Н), 1,75 (д, 4Н), 1,95 (дт, 4Н), 2,90 (с, 6Н), 2,35-2,50 (м, 8Н), 2,85 (д, 4Н), 5,05 (с, 4Н), 6,95-7,10 (м, 6Н).

1,4-бис[7-фтор-спиро[изобензофуран-1(3Н), 4'-пиперидин] -1'-ил] - бутан 1m. Т.пл. 175-179°С.

^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$) δ 1,55-1,65 (м, 4Н), 1,80 (д, 4Н), 2,00 (дт, 4Н), 2,30-2,50 (м, 16Н), 2,90 (шир.д, 4Н), 5,05 (с, 4Н), 6,90-7,00 (м, 4Н), 7,20-7,25 (м, 2Н);

1,4-бис[спиро[изобензофуран-1(3Н), 3'-8'-азабицикло[3', 2',1']- октан] 8'-ил]бутан 1n, Т.пл. 175-179°С.

^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,65 (п, 4Н), 1,90 (д, 4Н), 1,95-1,05 (м, 4Н), 2,15 (дд, 4Н), 2,15-2,30 (м, 4Н), 2,50 (шир.с., 4Н), 3,30 (шир.с., 4Н), 5,05 (с, 4Н), 7,10-7,30 (м, 8Н);

1,4-бис[3-(4-фторфенил)-8-азабицикло[3,2, 1] окт-2-ен-8-ил] бутан 1o, Т. пл. 163-165°С ^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,55-1,56 (м, 6Н), 1,90 (дт, 2Н), 1,95-2,25 (м, 6Н), 2,55 (шир.т., 4Н), 2,80 (дд, 2Н), 3,50 (шир.т, 4Н), 6,20 (д, 2Н), 7,00 (т, 4Н), 7,30 (дд, 4Н);

1,4-бис[спиро(1-бензопиран-2,4'-пиперидин)-1'-ил]бутан, дифумарат 1p, Т. пл. 192-198°С.

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 1,55-1,65 (м, 4Н), 1,80-2,05 (м, 8Н), 2,60-2,80 (м, 8Н), 2,80-2,95 (м, 4Н), 5,75 (д, 2Н), 6,50 (д, 2Н), 6,55 (с, 4Н), 6,80-6,90 (м, 4Н), 7,10-7,20 (м, 4Н);

1,4-бис[3,4-дигидро-спиро[нафталин-1(2Н), 4'-фенил]-1'-ил]- бутан 1g, Т. пл. 167-175°С.

^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,55-1,70 (м, 8Н), 1,70-1,90 (м, 8Н), 2,20 (дт, 4Н), 2,20-2,35 (м, 4Н), 2,45 (шир.т, 4Н), 2,75-2,90 (м, 8Н), 7,00-7,20 (м, 6Н), 7,55 (д, 2Н):

1,4-бис[3,4-дигидро-спиро(1-бензопиран-2, 4'-пиперидин)-1'-ил] бутан, дифумарат 1r, Т.пл. 202-204°С.

RU 2129552 C1

RU 2129552 C1

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 1,50-1,60 (м, 4H), 1,70-1,90 (м, 12H), 2,60- 2,80 (м,12H), 2,80-2,95 (м,4H), 6,55 (с,4H), 6,70-6,90 (м,4H), 7,05-7,20 (м,4H);

1,4-бис[спиро[изобензотиофен-1(3H), 4'-пиперидин] -1'-ил] бутан 1S Т.пл. 155-160 °С; ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,55-1,65 (м,4H), 1,90-2,00 (м,4H), 2,15-2,30 (м,8H), 2,45 (шир. т,4H), 3,00-3,10-2,55 (м,4H), 4,15 (с,4H), 7,25 (с,8H);

1,4-бис[спиро(1-бензопиран-2,4'-пиперидин)-1'-ил]бутан, 1,25 фумарат 1t, Т.пл. 226-230 °С;

^{1}H ЯМР ($Д_2O$) δ: 1,90 (шир.с,4H), 2,15-2,45 (м,8H), 2,90 (т,4H), 3,20-3,65 (м,12H), 3,95 (т,4H), 6,65 (с,2,5H), 7,15-7,40 (м,8H);

1,4-бис[спиро[1-бензопиран-4,4'-пиперидин] -1'-ил] бутан 1 и Т.пл. 163-165°С; ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,50-1,65 (м,8H), 1,95 (т,4H), 2,10-2,25 (м,8H), 2,40 (т, 4H), 2,75-2,90 (м,4H), 4,10 (т,4H), 6,80 (дд, 2H), 6,90 (дт, 2H), 7,05 (дт, 2H), 7,40 (дд,2H).

Пример 2 (способ б)

1,3-бис[спиро[изобензофуран-1(3H),4'-пиперидин]-1'-ил]пропандифумарат 2а

К раствору спиро[изобензофуран-1(3H),4'-пиперидина](1, 9 г) в дихлорметане (40 мл) добавляют 2,3 мл триэтиламина. После охлаждения до 10 °С прикапывают раствор хлорангидрида 3-хлор-пропионовой кислоты (1,7 г) в 15 мл дихлорметана в течение 10 минут. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре еще 1 час. 1'-(3-хлорпропаноил)-спиро[изобензофуран-1(3H),4'-пиперидин] а очищают, обрабатывая реакционную смесь на хроматографической колонке с силикагелем (элюент: смесь этилацетата и гептана 60:40). Получают 1,8 г в виде масла. После удаления хлористого водорода выделяют 1'-(2-пропеноил)-спиро(изобензофуран-1(3H), 4'-пиперидин) в качестве побочного продукта. Получают 0,7 г в виде масла. Амид 3-хлор-пропановой кислоты и амидпропеновой кислоты растворяют в метилизобутилкетоне (МИБК) (40 мл). К этому раствору добавляют K $_2CO_3$(1,5г) и спиро[изобензофуран-1(3H),4'-пиперидин] (1,8 г).

Полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи. Неорганическую соль отфильтровывают, а МИБК выпаривают в вакууме. Полученный амид 1,3-бис[спиро[изобензофуран-1(3H), 4'-пиперидин)-1'-ил] пропановой кислоты очищают на хроматографической колонке с силикагелем (элюент: этилацетат, содержащий 4% триэтиламина). Выход 2,2 г вязкого масла. К суспензии $LiAlH_4$ (0,8 г) в сухом тетрагидрофуране добавляют весь выделенный моно-амид (2,2 г) в растворе в ТГФ (25 мл). Полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 часов. Избыток $LiAlH_4$ разрушают, осторожно добавляя концентрированный водный NaOH (1 мл) при 10°С, с последующим добавлением воды (5 мл). Неорганические соли отфильтровывают, а ТГФ выпаривают в вакууме. Оставшееся масло растворяют в 15 мл этанола, и добавляют 1,1 г фумаровой кислоты. После нагревания до 60 °С соль фумаровой кислоты указанного в заглавии соединения 2а кристаллизуют. Выход 2,2 г. Т.пл. 232 - 233°С.

^{1}H ЯМР (DMCO-d_6) δ: 1,70 (д, 4H), 1,95 (шир.п, 2H), 2,10 (дт, 4H), 2,65 (т, 4H), 2,70-2,80 (м, 4H), 3,15 (шир.д, 4H), 5,00 (с,4H), 6,55 (с. 4H), 7,20-7,35 (м,8H).

Аналогичным способом получают следующие соединения:

1,3-бис[4-[4-фторфенил]пиперидин-1-ил]пропан 2b, Т.пл. 59-61°С.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,75-1,90 (м, 10H), 2,05 (дт, 4H), 2,45 (т, 4H), 2,45-2,55 (м, 2H), 3,05 (шир. д, 4H), 6,95 (т, 4H), 7,20 (дд, 4H);

1,2-бис[спиро[изобензофуран-1(3H), 4'-пиперидин] -1'-ил] этан 2c, Т.пл. 152-153 °С. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,80 (д, 4H), 2,00 (дт, 4H), 2,50 (дт. 4H), 2,65 (с, 4H), 2,90 (шир.д., 4H), 5,05 (с, 4H), 7,10-7,30 (м, 8H);

1,2-бис[4-(4-фторфенил)пиперидин-1-ил]этан 2d, Т.пл. 151-154°С

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,70-1,85 (м, 8H), 2,10 (дт, 4H), 2,45-2,55 (м, 2H), 2,60 (с, 4H), 3,05 (шир.д, 4H), 6,95 (т, 4H), 7,15 (дд, 4H).

Пример 3 (способа а)

N,N-бис[2-спиро[изобензофуран-1(3(H),4'-пиперидин]-1'-илэтил] -N-циклопентиламина теригидрохлорида 3а.

К раствору спиро[изобензофуран-1(3H),4'-пиперидина] (14 г) в 160 мл дихлорметана добавляют 11 мл триэтиламина. После охлаждения до 10°С прикапывают раствор 8 мл хлорацетилхлорида в 10 мл дихлорметана в течение 20 мнут. Наконец, реакционную смесь оставляют до достижения комнатной температуры. Полученную смесь фильтруют через силикагель (элюент: этилацетат/н-гептан 60: 40), в результате чего получают 12 г α-хлорацетамидного производного. Смесь полученного при этом α-хлорацетамидного производного (1,4 г) и циклопентиламина в МИБК (25 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 2 часов. Растворитель выпаривают в вакууме, и циклопентиламино производное экстрагируют из щелочного (pH выше 9) водного раствора этилацетатом. Органическую фазу обрабатывают, как указано ранее, получая 2,0 г α-(циклопентиламино)-ацетамидного производного в виде вязкого масла. К раствору α- (циклопентиламино)ацетамидного производного (2 г) в МИБК добавляют 1'-хлорацетилспиро[изобензофуран-1(3H), 4'-пиперидина] (1,4 г) и карбонат калия (1 г). Полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтруют через силикагель (элюент: 4% триэтиламина в этилацетате). После выпаривания растворителей получают 2,4 г диамида, который восстанавливают $LiAlH_4$ по способу примера 1. Указанное в заглавии 3а соединение кристаллизуют из смеси этанола в ацетоне (1:4). Выход 1,3 г. Т.пл. 258-260°С.

^{1}H ЯМР (DMCO-d_6) δ 1,50-2,45 (м,16H), 3,25-3,80 (м,17H), 5,05 (с,4H), 7,10-7,40

RU 2129552 C1

RU 2129552 C1

(м, 8Н).

Аналогичным способом получают следующее соединение:

N, N-бис[2-спиро-(изобензофуран-1(3Н), 4'-пиперидин)-1'-илэтил)-N-метиламина тригидрохлорид 3b. Т.пл. 265-266°С.

^{1}Н ЯМР (DMCO-d_6) δ:: 1,90 (д, 4Н), 2,50-2,90 (м, 7Н), 3,25 (т, 4Н), 3,50-3,90 (м, 12Н), 5,05 (с, 4Н), 7,15-7,40 (м, 8Н)

Пример 4 (способ а)

1,4-бис[спиро(инд-2-ен-1,4'-пиперидин)-1'-ил]бутан 4а

Нижеследующий способ представляет собой модификацию способа в J. Med. Chem., 1992, 35(11), 2033-2039. Раствор 18 мл индена в 75 мл сухого ТГФ охлаждают до 0°С и прикапывают литийбис(триметилсилил)амид (300 мл раствора) в течение 20 минут.

После перемешивания в течение 0,5 ч при 0°С, добавляют раствор N-трет. -бутилоксикарбонил-N, N-бис(2-хлорэтил) амина (36 г) в 100 мл сухого ТГФ в течение получаса при охлаждении льдом. После 2 ч перемешивания при 0 °С растворители выпаривают в вакууме. Оставшееся масло обрабатывают на хроматографической колонке (элюент: гептан/диэтиловый эфир 80:20), в результате чего получают 19 г трет.-бутилоксикарбонилспиропиперидиновог о производного в виде чистого масла. Защиту у спиропиперидина удаляют, добавляя его (14 г) осторожно к трифторуксусной кислоте (75 мл) при комнатной температуре. Избыток трифторуксусной кислоты выпаривают в вакууме. Оставшееся вязкое масло растворяют в 150 мл дихлорметана и 30 мл триэтиламина. При 0-5°С прикапывают 3,1 г дихлорида янтарной кислоты в 15 мл дихлорметана. Затем полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Добавляют 500 мл воды и соляную кислоту (рН ниже 1). Органическую фазу обрабатывают, получая диамид в виде масла (11,6). Раствор диамида (11 г) в сухом ТГФ (100 мл) прикапывают к суспензии $LiAlH_4$ в сухом ТГФ (100 мл) в течение 0,5 ч при 40 - 50°С. После кипячения в течение 2 часов смесь охлаждают до 10°С и осторожно добавляют концентрированный водный раствор NaOH (5 мл) и 15 мл воды. Неорганические соли отфильтровывают, а растворитель выпаривают в вакууме. Указанное в заглавии соединение 4а очищают на хроматографической колонке с силикагелем (элюируют смесью этилацетат/этанол/триэтиламин 90:10:4) и, наконец, кристаллизуют из этилацетата. Выход 4,3 г Т.пл. 121 - 122°С. ^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$) δ 1,40 (шир. д, 4Н), 1,65 (шир. п, 4Н), 2,25 (дт, 4Н), 2,35 (т, 4Н), 2,55 (шир. т, 4Н), 3,05 (шир.д, 4Н), 6,75 (д, 2Н), 6,85 (д, 2Н), 7,15 - 7,40 (м, 8Н).

Пример 5 (способ д)

1,4-бис[спиро[индан-1,4'-пиперидин)-1'-ил] -бутан 5а

К раствору 1,4-бис-спиро[инд-2-ен-1,4'-пиперидин-1'-ил]б утана (соединение 4а) (3 г) в 90 мл этанола добавляют 5 мл уксусной кислоты и 5% палладий на угле (0,9 г). Полученную смесь гидрируют в аппарате Парра в течение 2 часов при давлении 3 атм. Катализатор отфильтровывают, и растворитель выпаривают. Оставшееся масло растворяют в разбавленном водном NH_4OH (200 мл, рН выше 9). Указанное в заглавии соединение 5а экстрагируют этилацетатом и обрабатывают, как указано ранее, и в итоге кристаллизуют из этилацетата. Выход 1,6 г. Т. плавления 113 - 115°С.

^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$) δ:: 1,55 - 1,65 (м, 8Н), 1,95 - 2,10 (м, 8Н), 2,15 (т, 4Н), 2,45 (шир. с, 4Н), 2,95 (т, 8Н), 7,10 - 7,30 (м, 8Н).

Пример 6

1,4-бис[4-(4-фторфенил)-1,2,3,6-тетрагидропи ридин-1-ил]бутан 6а

К раствору пиперидин-4-этиленкеталя (7 г) (коммерчески доступен) и триэтиламина в 50 мл дихлорметана прикапывают дихлор-ангидрид янтарной кислоты (3,1 г) в 25 мл дихлорметана при 10°С в течение 15 минут. После перемешивания в течение 1 часа при комнатной температуре добавляют 200 мл воды, и органическую фазу затем обрабатывают. Неочищенный кристаллический диамид (7,4 г) плавится при 120°С. К суспензии $LiAlH_4$ (20 г) в сухом ТГФ (400 мл) прикапывают раствор диамида (70 г) в сухом ТГФ (700 мл) при 40°С в течение 45 минут. После кипячения с обратным холодильником в течение 2 часов реакционную смесь охлаждают до 10°С и осторожно добавляют концентрированный раствор NaOH (10 мл) и воду (30 мл). Неорганические соли отфильтровывают, и растворитель выпаривают в вакууме, получая 1,4-бис-(1-пиперидино)бутановое производное (62 г) в виде масла. Защиту у кетонной группы удаляют, добавляя перхлоркислоту (240 мл) к раствору производного 1,4-бис(1-пиперидино)бутана (40 г) в дихлорметане при -10°С. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 70 часов. Добавляют 2 кг льда, и рН устанавливают выше 9, добавляя концентрированный водный раствор NaOH. Органическую фазу выделяют и затем обрабатывают, получая 1,4-бис(4-оксопиперидин-1-ил)бутана (26 г) в виде масла, которое используют без дальнейшей очистки. Раствор н-бутиллития в 200 мл гексана (1,6 М) добавляют к сухому диэтиловому эфиру (200 мл) при охлаждении. Полученный раствор охлаждают до -50°С, и добавляют раствор 1-бром-4-фторбензола в сухом диэтиловом эфире (200 мл) в течение получаса при -45°С. После перемешивания в течение еще получаса прикапывают раствор 1,4-бис(4-оксопиперидин-1-ил)бутана (24 г) в сухом диэтиловом эфире в течение 40 минут. Температуре дают повыситься до 0 °С. Полученную смесь выливают на лед (1,5 кг). Для доведения рН до ниже 1 осторожно добавляют разбавленную соляную кислоту. Органическую фазу выделяют и сливают. К кислотному водному раствору добавляют NH_4OH до рН более 9.

1,4-бис[4-(4-фторфенил)-4-гидроксипипери дин-1-ил] бутан (10 г) экстрагируют этилацетатом (2 • 50 мл) и выделяют в виде масла. Удаление воды осуществляют, растворяя полученное производное пиперидин-4-ола (10 г) в 50 мл трифторуксусной кислоты при кипячении с обратным холодильником в течение 1 часа.

RU 2129552 C1

RU 2129552 C1

После охлаждения до комнатной температуры, полученную смесь выливают на лед (2 кг) и этилацетат (500 мл). Добавляют разбавленный водный NH_4OH для доведения pH до более 9, и органическую фазу выделяют и обрабатывают последовательно, как указано ранее. Указанное в заглавии соединение 6а кристаллизуют из этилацетата. Выход 6,1 г. Т. пл. 165 - 167°С. ^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$) δ 1,65 (шир. п, 4Н), 2,45 - 2,55 (м, 8Н), 2,75 (т, 4Н), 3,15 (кв. 4Н), 6,00 (шир. с., 2Н), 7,00 (т, 4Н), 7,35 (дд, 4Н).

Пример 7 (способ а)

N,N-бис 2-[4-(4-фторфенил)пиперидин-1-ил]этил]анилин 7а

К раствору анилина (49 г) в 400 мл этанола добавляют 130 г ацетата натрия и 250 г этилбромацетата. Полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи и затем фильтруют. Растворитель выпаривают в вакууме, а оставшееся масло перегоняют при пониженном давлении (12 мм рт. ст.). Таким образом отгоняют непрореагировавший этилбромацетат и моноалкилированный анилин, получая неочищенный диэтил-N,N-анилинодиацетат (31 г), который используют без дальнейшей очистки. К раствору этого диэфира (31 г) в 200 мл этанола добавляют КОН (20 г) и 30 мл воды. Гидролиз осуществляют при кипячении с обратным холодильником в течение 2 часов. Этанол и воду выпаривают в вакууме, а оставшуюся ди-калиевую соль растворяют в воде (500 мл). Добавляют концентрированную соляную кислоту до pH ниже 1. N,N-бис(карбоксиметил)-анилин экстрагируют дважды этилацетатом порциями по 100 мл. Неочищенный продукт (24 г), полученный после обработки органической фазы, используют без дальнейшей очистки. Смесь неочищенного N,N-бис(карбоксиметил)анилина (3,4 г), 4-(4-фторфенил)пиперидина (6 г), дициклогексилкарбодиимида (8,5 г), пара-толуолсульфокислоты (150 мг) в безводном пиридине (50 мл) перемешивают в течение ночи при 25 - 30°С. Добавляют 500 мл воды и 300 мл этилацетата, и осторожно добавляют концентрированную соляную кислоту до pH = 3. Органическую фазу обрабатывают, как указано ранее. Неочищенный диамид очищают на хроматографической колонке с силикагелем (элюент : этилацетат). Выход 4,2 г. Т. пл. 167 - 168°С. В результате восстановления диамида (4,2 г) обработкой $LiAlH_4$ по способу примера 1 получают указанное в заглавии соединение 7а. Выход 0,9 г. Т. пл. 104 - 105°С (кристаллизовано из диэтилового эфира).

^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$) δ:: 1,75 - 2,00 (м, 8Н), 2,20 (дт, 4Н), 2,60 (т, 4Н), 2,45 - 2,55 (м, 2Н), 3,15 (шир. д, 4Н), 3,55 (т, 4Н), 6,70 - 6,80 (м, 3Н), 7,05 (т, 4Н), 7,20 - 7,30 (м, 6Н).

Соответствующим образом из дихлорида 3-(4-фторфенил)глутаровой кислоты и спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидина] получают

1,5-бис[спиро[изобензофуран-1(3Н), 4'-пиперидин] -1'-ил] -3-(4-фторфенил)пентана дифумарат 7b, Т. пл. 175 - 177°С.

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6) δ 1,70 (д, 4Н), 1,80 - 2,20 (м, 8Н), 2,40 - 2,50 (м, 1Н), 2,60 - 2,80 (м, 8Н), 3,10 (шир. с, 4Н), 5,00 (с, 4Н), 6,55 (с, 4Н), 7,05 - 7,35 (м, 12Н).

Пример 8 (способ а)

Бис[2-спиро(изобензофуран-1(3Н), 4'-пиперидин)-1'-илэтил] сульфидадифумарат 8а

К раствору спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидина] (14 г) и 12 мл триэтиламина в 140 мл дихлорметана, охлажденного до 10°С, прикапывают за 15 минут раствор бромацетилбромида (7 мл) в 25 мл дихлорметана. Полученную смесь перемешивают далее при комнатной температуре в течение 45 минут. Неочищенную реакционную смесь очищают далее на силикагеле, и бромацетамид спиро[изобензофуран-1(3Н), 4'-пиперидин]а элюируют смесью этилацетат/гептан 3 : 2. Выход 5,6 г. К 2,4 г этилтиогликолята в 40 мл этанола добавляют небольшими порциями твердый трет.-бутоксид калия (2,3 г). К полученному этилтиогликоляту калия добавляют 3,8 г бромацетамида из вышеполученного. Эту смесь перемешивают в течение ночи, и 1'-этоксикарбонилметилтиометилкарбонил-спиро [изобензофуран-1(3Н)-4'-пиперидин] (3,8 г) обрабатывают, экстрагируя диэтиловым эфиром из воды. 3,8 г сложного этилового эфира гидролизуют до соответствующего 1'-карбоксиметилтиометилкарбонил-спиро[изобензофуран-1-(3Н) 4'-пиперидина] (3,2 г) при кипячении с обратным холодильником с КОН в водном этаноле по способу примера 7. Карбоновую кислоту (3,1 г) кипятят с обратным холодильником с тионилхлоридом (1,5 мл) и каплей ДМФ в дихлорметане (50 мл) в течение 1 часа. Избыток тионилхлорида осторожно выпаривают дважды с н-гептаном в вакууме. К охлажденному до 10°С раствору спиро[изобензофуран-1(3Н), 4'-пиперидина] (2 г) и триэтиламина (2,5 мл) в дихлорметане (40 мл) прикапывают полученный ранее неочищенный хлорид карбоновой кислоты (3 г) в 25 мл дихлорметана. После перемешивания в течение еще одного часа при комнатной температуре, диамид (2,9 г) выделяют, обрабатывая неочищенную реакционную смесь на хроматографической колонке с силикагелем (элюент: этилацетат). Полное количество диамида восстанавливают $LiAlH_4$ по способу примера 1. Выход 2,2 г. Дифумарат указанного в заглавии соединения 8а кристаллизуют из смеси этанол/ацетат 1:1.

Т. пл. 92 - 94°С. ^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6) δ:: 1,65 (д, 4Н), 2,05 (дт, 4Н), 2,05 (т, 4Н), 2,85 (с, 8Н), 3,05 (д, 4Н), 5,00 (с, 4Н), 6,60 (с, 4Н), 7,20 - 7,35 (м, 8Н).

Пример 9

Бис[2-спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин]-1'-илэтил сульфон 9а

Бис[2-спиро[изобензофуран-1(3Н), 4'-пиперидин-1'-ил] этилсульфид (0,8 г) из примера 8 растворяют в 10 мл трифторуксусной кислоты и охлаждают до 0 °С. Прикапывают холодный раствор 35% H_2O_2 (1 мл) в 4 мл трифторуксусной кислоте (4 мл) в течение 5 минут. После нагревания в течение 1 часа при 50°С реакционную смесь выливают в 200 мл этилацетата и 500 мл разбавленного водного NH_4OH (охлажденного на льду). Органическую фазу выделяют и

RU 2129552 C1

RU 2129552 C1

обрабатывают, как указано ранее. Неочищенный продукт очищают на хроматографической колонке с силикагелем (элюент: этилацетат/триэтиламин 100:4). Указанное в заглавии соединение 9а кристаллизуют, перемешивая с диэтиловым эфиром. Выход 0,6 г. Т, пл. 170 - 172°С.

^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,80 (д, 4Н), 1,95 (дт, 4Н), 2,55 (дт, 4Н), 2,85 (шир. д, 4Н), 3,00 (т, 4Н), 3,35 (т, 4Н), 5,05 (с, 4Н), 7,10 - 7,30 (м, 8Н).

Пример 10 (способ b)

Бис[2-спиро-[изобензофуран-1-(3Н), 4'-пиперидин] -1'-илэтил]эфир, дигидрохлорид 10а

К спиро[изобензофуран-1(3Н), 4'-пиперидину] (15 г) в 150 мл этанола добавляют тонко измельченный порошок карбоната калия. При 25 - 30°С прикапывают 10 мл этилбромацетата. Полученную смесь перемешивают при 50 - 55°С в течение часа. Неорганические соли отфильтровывают, а этанол выпаривают в вакууме. Неочищенный 1'-этоксикарбонилметил-спиро-[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидин] экстрагируют из воды диэтиловым эфиром и обрабатывают как указано ранее. Выход 20 г в виде масла.

20 г сложного эфира восстанавливают $LiAlH_4$ по способу примера 1, получая 1'-(2-гидроксиэтил)-спиро[изобензофуран-1(3Н), 4'-пиперидин] (12 г) в виде масла. К суспензии NaH (1,4 г 50% в масле) в 40 мл сухого ТГФ прикапывают при комнатной температуре раствор 1'-(2-гидроксиэтил)-спиро[изобензофуран-1(3Н), 4'-пиперидина] (6 г) в сухом ТГФ (25 мл). Выделяется водород. После перемешивания в течение еще 20 минут при 25 - 30°С, прикапывают раствор 1'-хлорацетил-спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидина] (4 г) (полученного как соответствующее бромацетильное производное в примере 8) в сухом ТГФ. После перемешивания в течение еще 1,5 часа выделяют 2-спиро[изобензофуран-1(3Н), 4'-пиперидин]-1'-ил-этил-спиро[изобензофуран-1(3Н), 4'-пиперидин] -1'-илкарбонилметиловый простой эфир (6 г) за счет экстракции этилацетатом из воды, и в конце очищают на хроматографической колонке с силикагелем (элюент: смесь этилацетат/этанол/триэтиламин 80:20:4). Выделенный таким образом моноамид (4,5) восстанавливают $LiAlH_4$ по способу примера 2, получая указанное в заглавии соединение 10а. Дигидрохлорид кристаллизуют из ацетона. Выход 2,2 г. Т. пл. 141 - 143°С.

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6) δ 1,85 (д, 4Н), 2,50 - 2,75 (м, 4Н), 3,10 - 3,70 (м, 12Н), 3,85 (шир. с, 4Н), 5,05 (с, 4Н), 7,16 - 7,40 (м, 8Н), 10,60 (шир. с, 2Н).

Пример 11 (способ b)

1,6-бис[5-метил-спиро[изобензофуран-1(3Н), 4'-пиперидин)-1'-ил] - гексан 11а

Раствор 5-метил-спиро[изобензофуран-1(3Н),4'-пиперидина] (4 г) 1,6-дибромгексана (2,2 г), тонко измельченного порошка карбоната калия (2,7 г) и кристалла йодида калия в МИБК (150 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 4 часов. Неорганические соли отфильтровывают, и МИБК выпаривают. После хроматографической очистки на силикагеле (элюент: этилацетат/этанол/триэтиламин 75:25:4) получают чистое указанное в заглавии соединение 11а. Выход 1,0 г. Т. пл. 113 - 116 °С (перекристаллизовано из 2-пропилового эфира). ^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,30 - 1,45 (м, 4Н), 1,50 - 1,65 (м, 4Н), 1,80 (д, 4Н), 2,00 (дт, 4Н), 2,35 (с, 6Н), 2,45 - 2,50 (м, 8Н), 2,85 (шир. д, 4Н), 5,05 (с, 4Н), 6,95 - 7,10 (м, 6Н).

Пример 12 (способ b)

1,3-бис[4-(4-фторфенил)пиперидин-1-ил]-2 -пропанол 12а

Смесь 4-(4-фторфенил)пиперидина (2,63 г), эпихлоргидрина (1,1 мл), карбоната калия (2,0 г) в МИБК перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Неорганические соли отфильтровывают, и полученный раствор кипятят затем с обратным холодильником в течение 3 часов. После добавления 1 мл триэтиламина, неочищенную реакционную смесь вводят в хроматографическую колонку с силикагелем (элюент этилацетат/триэтиламин 100:4). Указанное в заглавии соединение 12а кристаллизуют из 2-пропилового эфира. Выход 1,2 г. Т. пл. 79 - 80°С.

^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$) δ: 1,65 - 1,90 (м, 8Н), 2,15 (дт, 2Н), 2,35 (дт, 2Н), 2,40 (д. 4Н), 2,45 - 2,60 (м, 2Н), 3,10 (т, 4Н), 3,95 (п, 1Н), 6,95 (т, 4Н), 7,15 (дд, 4Н).

Пример 13 (способ b)

1,3-бис[4-(4-фторфенил)пиперазин-1-ил]-2-пропанол 13 а

К раствору 1-(4-фторфенил)пиперазина (12 г) в 40 мл ацетона при кипячении с обратным холодильником добавляют по каплям раствор 1,3-дихлорацетона (1,3 г) в 10 мл ацетона. Полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение еще 2 часов. Ацетон выпаривают в вакууме. Оставшееся вязкое масло обрабатывают на хроматографической колонке с силикагелем (элюент : этилацетат/этанол/триэтиламин 80: 20: 4). Указанное в заглавии соединение кристаллизуют из диэтилового эфира. Выход 0,6 г.

Т. пл. 106 - 107°С.

^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$) δ 2,70 (т, 8Н), 3,15 (т, 8Н), 3,45 (с, 4Н), 6,85 - 7,00 (м, 8Н).

Фармакология

Соединения настоящего изобретения тестируют хорошо известными надежными способами следующим образом:

Ингибирование связывания ^{3}Н-ДТГ с сигма-рецепторами в мозгу крыс ин витро

Эти способом определяют ингибирование лекарствами связывания 2 нМ ^{3}Н-ДТГ (1,3-ди-орто-толилгуанидин) с сигма-рецепторами в гомогенатах мембран из мозга крыс без можжечка ин витро по способу Weber et al. Proc. Natl. Acad. Sci. 1986, 83, 8784.

Препараты тканей:

Гомогенат: Крыс (150 - 250 г) обезглавливают, и мозг (без можжечка) быстро извлекают и помещают на лед, взвешивают и гомогенизируют в 100 объемах (0°С) 50 мМ трис-буфера (рН 7,7) в промытом этанолом гомогенизаторе из тефлонового стекла при 0°С и хранят на льду до использования.

Р2-мембраны: Мозг гомогенизируют в 10 объемах 0,32 М сахарозы в промытом

RU 2129552 C1

RU 2129552 C1

этанолом гомогенизаторе из тефлонового стекла, встряхивая вверх и вниз 10 раз. Гомогенат центрифугируют в течение 10 минут при 900 gm при 4°C. Надосадочную жидкость декантируют и центрифугируют в течение 20 минут при 50000 gm при 4°C. Полученный осадок снова суспензируют в 10 объемах охлажденного льдом 50 нМ трис-буфера (pH 7,7), и инкубируют в течение 30 минут при 37°C. Суспензию мембран затем центрифугируют еще 20 минут при 50000 g при 4°C. Осадок снова суспендируют в 50 объемах ледяного трис-буфера и используют немедленно.

Анализ связывания:

0,5 мл 50 мМ трис-буфера (pH 7,7), 0,25 мл образца (6 • 100 мкМ DTG, 6 • (испытуемое соединение), или трис-буфер) и 0,25 мл 6 • 2 нМ ^{3}H ДТГ смешивают в 5 мл пластиковых тестовых ампулах и выдерживают при 4°C до использования. Реакцию связывания инициируют, смешивая 0,5 мл тканевой суспензии в этом растворе и инкубируют при 25°C в течение 20 минут. Фильтры стекловолокна (Ватман GF/B) помещают в фильтратор, который затем плотно закрывают. Непосредственно перед фильтрованием создают разрежение, и фильтры промывают 0,1% раствором полиэтиленимина (ПЭИ), а затем один раз трис-буфером. Реакцию связывания останавливают, фильтруя анализируемую смесь при пониженном давлении (750 мбар), а затем еще 3 раза промывая по 5 мл ледяного трис-буфера.

Фильтры помещают в ампулы счетчика и добавляют 4 мл сцинтилляционного раствора. Ампулы обрабатывают в Бекмановском сцинтилляционном счетчике.

Буферы и растворы:

59 мМ трис-буфер pH 7,7: 7,38 г Trizma-7,7 плюс дистиллированная вода до 1 литра.

100 мл 10% полиэтиленимина (ПЭИ): 100 мл дистиллир H_2O добавляют к примерно 20 г 50% ПЭИ, который растворяют при перемешивании и нагревании. Разбавляют (1+99) перед использованием.

6 x 2 нМ ^{3}H-ДТГ: Точный объем зависит от реальной концентрации порции, но его подбирают как можно ближе к 12 нМ. Контейнеры для радиоактивных растворов промывают 96% этанолом перед использованием.

6 x 100 мкМ ДТГ: 14,36 мг/100 мл хранят замороженными в виде 10 мл аликвот.

^{3}H-ДТГ получают от NEN Research Products, Du Pont Denmark.

Специфическая активность 62,3 Кюри/ммоль.

Для сравнения в тесты включены известные лиганды сигма-рецепторов BMY 14802 и римказол.

Из данных таблицы видно, что соединения настоящего изобретения являются очень эффективными лигандами для сигма-рецепторов по сравнению с соединениями, которые известны специалистам, как лиганды для сигма-рецепторов. Как видно, многие тестированные соединения имеют ЕД $_{50}$ значения в области ниже 1 нМ.

Далее, способность соединений настоящего изобретения ингибировать связывание ^{3}H-Prazosin с α-адренорецепторами в мембранах мозга крыс определяют ин витро по способу Hyttel et al. J. Neurochem, 1985, 44, 1615; Skarsfeldt T. et al. Eur. Pharmacol. 1986, 125, 323.

Дополнительно некоторые соединения настоящего изобретения тестируют по отношению к активности связывания допаминового D_2 рецептора по способу Van der Welde et al., Eur J. Pharmacol, 1987, 134, 211 в отношении активности связывания серотонинового 5-HT_{1A} рецептора по способу Hyttel et al. Drug. Dev. Res. 1988, 15, 389 - 404, и в отношении активности связывания серотонинового 5-HT_2 рецептора по способу Hyttel, Pharmacology and Toxicology, 1987, 61, 126 - 129.

Для большинства соединений афинности для α_1 адренорецепторов и D_2, 5-HT_{1A} и 5-HT_2 рецепторов оказалось значительно ниже по сравнению с эффективностью связывания сигма-рецепторов. Таким образом, оказывается, что многие соединения являются очень селективными лигандами для сигма-рецепторов. Так, например, для α_1 адренорецепторов и рецепторов допамина D_2, серотонина 5-HT_{1A} и 5-HT_2 отношения величин $ИК_{50}$ связывания (альфа/сигма, допамин/сигма, 5-HT_{1A}/сигма и 5-HT_2 сигма, соответственно оказались от 100 до более 1000.

Примеры композиций

Фармацевтические композиции настоящего изобретения можно получить обычными способами, известными специалистам. Так, например, таблетки можно получить, смешивая активный ингредиент с обычными адъювантами и/или разбавителями, а затем, прессуя смесь в обычной машине для таблетирования. Примеры адъювантов или разбавителей включают: кукурузный крахмал, лактозу, тальк, стеарат магния, желатин, лактозу, смолы и т.д. Можно использовать и другие адъюванты для добавки, которые обычно используют для таких целей, как придание цвета, вкуса, консервирования и т.д., при условии, что они совместимы с активными ингредиентами. Растворы для инъекций можно получить, растворяя активный ингредиент и возможные добавки в части носителя, предпочтительно, в стерильной воде, доводя раствор до нужного объема, стерилизуя раствор и заполняя им подходящие ампулы или пробирки. Можно добавлять любые обычно используемые добавки, например агенты, придающие тоничность, консерванты, антиоксиданты и т.д.

Типичные примеры композиций настоящего изобретения:

1) Таблетки, содержащие 5,0 мг соединения 1b в расчете на свободное основание:

Соединение 1b - 5,0 мг
Лактоза - 60 мг
Кукурузный крахмал - 30 мг
Гидроксипропилцеллюлоза - 2,4 мг
Микрокристаллическая целлюлоза - 19,2 мг
Кроскармеллознатрий, тип А (Croscarmellose) - 2,4 мг

RU 2129552 C1
RU 2129552 C1

Стеарат магния - 0,84 мг

2) Таблетки, содержащие 1,0 мг соединения 1e в расчете на свободное основание:

Соединение 1e - 1,0 мг

Лактоза - 23,5 мг

Кукурузный крахмал - 46,9 мг

Повидон - 1,8 мг

Микрокристаллическая целлюлоза - 14,4 мг

Кроскармеллознатрий, тип A - 1,8 мг

Стеарат магния - 0,63 мг

3) Сироп, содержащий в расчете на миллилитр:

Соединение 1s - 2,5 мг

Сорбитол - 500 мг

Гидроксиэтилцеллюлоза - 15 мг

Глицерин - 50 мг

Метил-парабен - 1 мг

Пропил-парабен - 0,1 мг

Этанол - 0,005 мл

Вкусовой агент - 0,05 мг

Натрийсахарин - 0,5 мг

Вода - до 1 мл

4) Раствор для инъекций, содержащий в расчете на миллилитр:

Соединение 2b - 0,5 мг

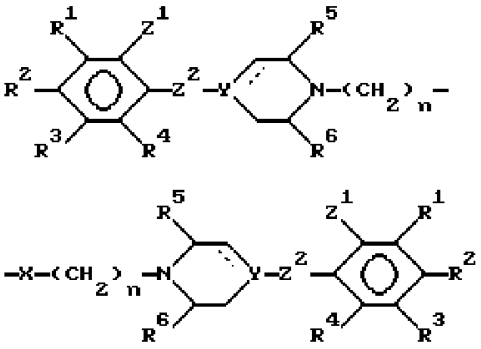
Сорбитол - 5,1 мг

Ледяная уксусная кислота - 0,08 мг

Вода для инъекций - до 1 мл.

Формула изобретения:

1. Димерные соединения 4-фенилпиперидина, 4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина или 4-фенилпиперазина или димерные соединения спироциклических пиперидинов общей формулы I



где n = 1 - 5;

R^1-R^4 независимо выбирают из водорода, галоида, трифторметила, C_{1-6} алкила;

R^5 и R^6 независимо означают водород, или они могут быть связаны вместе с образованием этиленового мостика;

X означает O, S, SO_2, CO или $(CH_2)_m$, где m = 0 или 1; X означает NR^7, где R^7 означает C_{1-6}алкил, циклоалкил, фенил, или X означает CR^8R^9, где R^8 и R^9 независимо выбирают из группы, состоящей из гидроксила и фенила, причем любая фенильная группа необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из галоида;

и 1) Z^1 определяют, как водород, а Z^2 представляет $(CH_2)_p$, где p = 0;

Y представляет N, CH или C;

пунктирная линия указывает на необязательную связь, то есть представляет связь, если Y представляет C; или 2) Z^1 и Y связаны вместе простой связью, образуя при этом спироциклическую структуру, а в этом случае Y представляет C, а пунктир указывает на отсутствие связи;

Z^1 представляет O, S $(CH_2)_q$, причем q = 1,2 или 3, или Z^1 представляет CH_2O, CH_2S, CH_2CH_2O, CH_2CH_2S, CH = CH, CH = $CHCH_2$, CH_2OCH_2, CH_2SCH_2;

Z^2 представляет O, S или $(CH_2)_p$, где p = 0 или 1, при условии, что Z^1 не может быть O, S или $(CH_2)_q$, где q = 1, если Z^2 представляет $(CH_2)_p$, где p = 0,

и их соли присоединения кислот.

2. Соединение по п.1, в котором Z^1 и Y не связаны вместе, а Z^2 означает $(CH_2)_p$, где p = 0.

3. Соединение по п. 1, в котором Z^1 и Y связаны вместе с образованием спироциклической системы.

4. Соединение по п.1, в котором n = 1, 2 или 3.

5. Соединение по п.1, в котором X означает $(CH_2)_m$, где m = 0 или 1; X означает NR^7, где R^7 означает C_{1-6} алкил, циклоалкил, фенил или фенил, замещенный галоидом, или X означает S, O или CR^8R^9, где R^8 означает гидроксил, фенил или фенил, замещенный галоидом, а R^9 означает водород.

6. Соединение по п.1, в котором R^2-R^4 независимо выбирают из водорода, галоида, C_{1-6}алкила и трифторметила, а R^5 и R^6 означают водород.

7. Соединение по п.3, в котором Z^1 означает $(CH_2)_q$, где q = 1, 2 или 3, или Z^1 означает CH_2O, $(CH_2)_2O$, CH = CH, O, S или CH_2S, а Z^2 означает 0 или $(CH_2)_p$, где p = 0 или 1.

8. Соединение по п.7, в котором Z^2 означает $(CH_2)_p$, где p = 0, а Z^1 означает CH_2O, CH_2S или $(CH_2)_2O$.

9. Димерный 4-фенилпиперидин, 4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин или 4-фенилпиперазин по любому из пп.1 - 8, обладающий способностью использоваться в качестве лигандов сигма-рецепторов.

10. Фармацевтическая композиция, связывающая сигма-рецепторы, отличающаяся тем, что включает эффективное количество по крайней мере одного димерного 4-фенилпиперидина, 4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина или 4-фенилпиперазина по любому из пп.1 - 8, или его фармацевтически приемлемой соли присоединения кислоты в сочетании с одним или более из фармацевтически приемлемых носителей или разбавителей, предпочтительно в форме единичной дозы, содержащей указанное соединение в количестве 0,01 - 50 мг.

RU 2129552 C1

RU 2129552 C1

Таблица

Результаты связывания ^{3}H ДТГ

Соединение №	(IC_{50}) $ИК_{50}$, нм	Соединение №	(IC_{50}) $ИК_{50}$, нм
1a	0,64	1u	0,17
1b	0,41	2a	0,76
1c	16	2b	0,17
1d	1.4	2c	0,23
1e	0,89	2d	0,50
1f	0,71	3a	1,5
1g	0,44	3b	4,9
1h	2.0	4a	4,0
1i	45	5a	3,1
1j	19	6a	0,31
1k	8.7	7a	3,6
1l	23	7b	0,72
1m	5.1	8a	0,78
1n	98	9a	1800
1o	74	10a	2,5
1p	32	11a	9,7
1q	4.0	12a	2,4
1r	130	13a	2500
1s	0,04	ВМУ 14802	230
1t	0,38	римказол	180

RU 2129552 C1

RU 2129552 C1