

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) 62887 B1



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

6(51) C 07 D 295/12
C 07 D 213/74
C 07 D 275/04
C 07 D 307/79
C 07 D 333/66
A 61 K 31/495

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 100830

(22) Заявено на 05.09.96

(24) Начало на действие
на патента от: 16.02.95

Приоритетни данни

(31) 217395 (32) 24.03.94 (33) US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 10 на 31.10.97

(45) Отпечатано на 31.10.2000

(46) Публикувано в бюлетин № 10
на 31.10.2000

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприетател(и):

WARNER-LAMBERT COMPANY
MORRIS PLAINS, NJ (US)

(72) Изобретател(и):

Shelly Ann Glase
Suzanne Ross Kesten
Lawrence David Wise
Jonathan Wright, Ann Arbor, MI (US)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Фани Владимирова Божинова,
1000 София, п.к. 728

(86) № и дата на PCT заявка:

PCT/US95/01974, 16.02.95

(87) № и дата на PCT публикация:

WO95/25727, 28.09.95

(54) НАФТИЛАМИДИ КАТО СРЕДСТВА, ПОВЛИЯВАЩИ ЦЕНТРАЛНАТА НЕРВНА СИСТЕМА

(57) Изобретението се отнася до нафтиламиди, до методи за тяхното получаване и до фармацевтични състави, които ги съдържат. Те се използват като агенти на централната нервна система, по-специално като антипсихотични агенти, и като за лечение на психични разстройства, които отговарят на допаминергична блокада, включваща психотична депресия, злоупотреба с вещества и компулсивни нарушения.

7 претенции

BG 62887 B1

(54) НАФТИЛАМИДИ КАТО СРЕДСТВА, ПОВЛИЯВАЩИ ЦЕНТРАЛНАТА НЕРВНА СИСТЕМА

Област на техниката

Настоящото изобретение се отнася до нови нафтиламиди, полезни като фармацевтични средства, до методи за тяхното получаване, до фармацевтични състави, които съдържат тези съединения и фармацевтично приемлив носител, и до фармацевтични методи за лечение. Новите съединения от настоящото изобретение са средства, повлияващи централната нервна система. По-специално новите съединения от настоящото изобретение са допаминергични средства, полезни като антипсихотични средства за лечението на психози, такива като шизофрения.

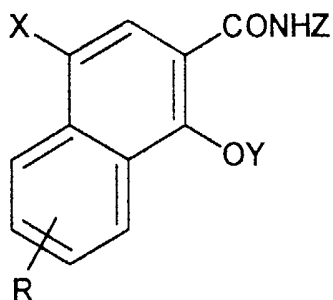
Предшестващо състояние на техниката

Антагонистите на допамин (DA) D2 са установени като антипсихотични средства. Напоследък е бил идентифициран допамин D3 рецепторът и изглежда той обуславя някои от ефектите на антипсихотичните средства (Schwartz Jean-Charles, et al., The Dopamine D3 Receptor as a Target for Antipsychotics. In Novel Antipsychotic Drugs, Meltzer H.Y., Ed., Raven Press, New York, 1992, p.135-144). Локализирането на допамин D3 рецептора в лимбичната област на мозъка предполага, че един селективен D3 антагонист би трябвало да запазва антипсихотичната активност на D2 антагонистите, но без да има

техните неврологични странични ефекти (Sokoloff P., et al., Molecular Cloning and Characterization of a Novel Dopamine Receptor (D3) as a Target for Neuroleptics, Nature, 347:146 (1990) ; Sokoloff P., et al., Localization and Function of the D3 Dopamine Receptor, Arzneim.-Forsch./Drug Res., 42(1):224, (1992)).

Съединенията от настоящото изобретение са също полезни за лечението на разстройства, реагиращи на допаминергична блокада, които включват психотично подтискане, злоупотреба с вещества (Caine S.B. and Koob G.F., Modulation of Cocaine Self-Administration in the Rat Through D-3 Dopamine Receptors, Science, 260:1814 (1993)), и компулсивни разстройства (Goodman W.K., et al., The role of serotonin and dopamine in the pathophysiology of obsessive compulsive disorder, International Clinical Psychopharmacology, 7(Supp. 1):35 (1992)).

EP 539 281 A1 разкрива серия производни на нафтиламида с формула :



(I)

X = H, Cl, Br, amino, аминоалкил, аминосулфамоил, S-съдържаща група (такава като тиоцианато, алкилтио, алкилсулфинил или алкилсулфонил), метокси, нитро, циано или електрон привличаща група;

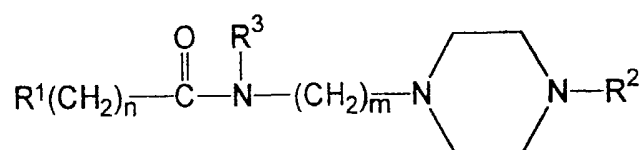
Y = алкил или алкенил;

Z = остатък, произведен от 2-аминометил-N-алкил-пирролидин, 2-аминоетил-N,N-диетиламин, 2-амино-етил-морфолин, 2-аминоетил-N,N-дибутиламин, 4-амино-N-бутил (или N-бензил)-пиперидин, или 2-амино-етилпирролидин;

R = H или метокси;

полезни като антипсихотици, антидепресанти, психостимуланти, антиаутистични средства, анти-Паркинсонови средства и антихипертензивни средства.

Патент на САЩ № 5 254 552 разкрива серия от арилни и хетероарилни пиперазинил-карбоксамиди с формулата:



в която R¹ е 1-адамантил, 3-метил-1-адамантил, 3-норадамантил, незаместен или заместен 2-индолил, 3-индолил, 2-бензофуранил, или 3-бензофуранил, при което заместителите са избрани от нисш алкил, нисш алкокси и хало;

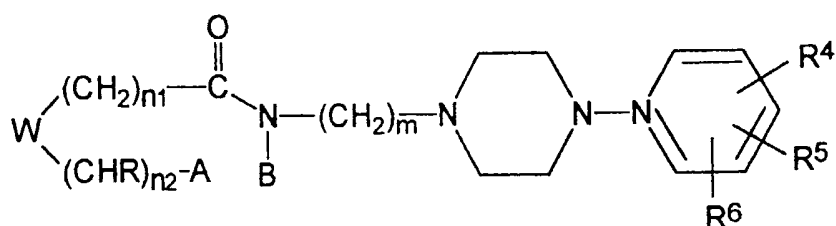
R² е незаместен или заместен фенол, бензил, пиридинил, пиримидинил или пиазинил, при което заместителите са избрани от нисш алкил, нисш алкокси, трифлуорометил и хало;

R³ е H или нисш алкил с 1 до 3 въглеродни атома;

n е числото 0 или 1; и

m е число от 2 до 5 и техни фармацевтично приемливи соли, имащи активност спрямо централната нервна система и полезни като потенциални анксиолитично-антидепресантни средства.

Публикувана международна патентна заявка WO 93/21179 разкрива серия амидоалкил- и имидоалкил-пиперазини с формулата I:



I

в която:

$R = H$ или фенил; $m = 3-8$;

$R^4 = NO_2$ или NR^7R^8 и е в m - или p -позиция;

$R^7, R^8 = H$ или 1-3C алкил;

$R^5 = H$, хало или CF_3 и е в o -, m - или p -позиция;

$R^6 =$ хало или CF_3 и е в o -, m - или p -позиция;

$W =$ ароматен пръстен (евентуално заместен), хетероциклен пръстен, карбоциклен пръстен или евентуално заместена метиленова група;

$A = H, OH$, хало, CF_3 , 1-3C алкил, 1-3C алкокси, фенил или фенокси;

$B = H$; или

$A + B =$ карбонил;

$n_1 = 0$ или 1;

$n_2 = 0$ или 1.

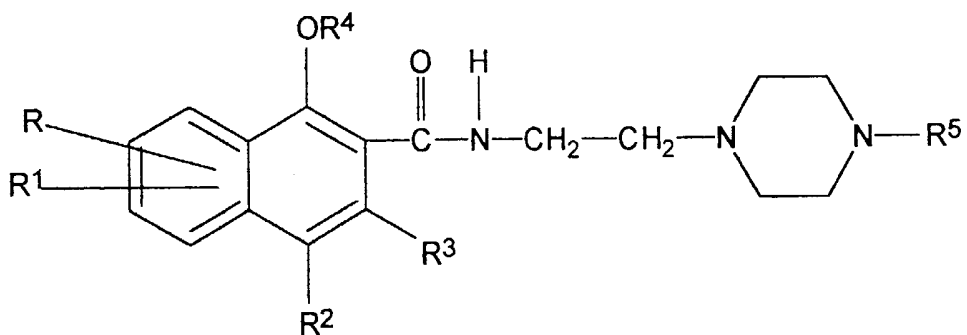
С условието, че:

- (A) Когато W е карбоциклен или хетероциклен пръстен, то A и $B = H$ или $A + B =$ карбонил; и
- (B) Когато W е евентуално заместен метилен, то $A+B =$ карбонил и n_1 и n_2 не са и двата нула.

Обаче нафтиламидите, разкрити в EP 539 281 A1, арилните и хетероарилни пиперазинил-карбоксамиди, разкрити в US патент № 5 254 552 и амидоалкил- и имидоалкил-пиперазините, разкрити в WO 93/21179 не разкриват и не предполагат комбинацията от структурни вариации на съединенията от настоящото изобретение, описани тук.

Същност на изобретението

Настоящото изобретение е съединение с Формула I



I

в която R и R¹ са еднакви или различни и всеки е

водород,
алкил,
алкокси,
тиоалкокси,
хидрокси,
амино,
алкиламино, или
диалкиламино;

R² е халоген,
нитро,
циано,
SO₂NH-,
алкил, или
алкокси;

R³ е водород,
хидрокси, или
метокси;

R⁴ е водород или
алкил; и

R⁵ е арил,

2-, 3- или 4-пиридинил,
 2-, 3- или 4-пиридинил, заместен с халоген,
 2-бензотиазолил,
 2-бензоксазолил,
 3-бензо[b]тиенил,
 7-бензо[b]фуранил,
 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-индолил,
 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хинолинил, или
 1-бензизотиазолил; или

негова фармацевтично приемлива киселинна присъединителна сол.

Като допаминергични средства, селективни за допамин D3 рецепторния подвид, съединенията с Формула I са полезни като антипсихотични средства за лекуване на психози, такива като шизофрения. Те са също полезни за лечението на разстройства, които реагират на допаминергична блокада. Така, други изпълнения на настоящото изобретение включват лечението чрез съединение с Формула 1, на психотична депресия, злоупотреба с вещества и компулсивни разстройства.

Още едно друго изпълнение на настоящото изобретение е фармацевтичен състав за прилагане на ефективно количество от съединението с Формула I под формата на единична доза в лечебните методи, споменати по-горе. Настоящото изобретение се отнася до методи за получаване на съединение с Формула I.

Подробно описание на изобретението

В съединенията с Формула I терминът "алкил" означава въглеводороден радикал с права или разклонена верига, имащ от 1 до 6 въглеродни атома и включващ например, метил, етил, n-пропил, изопропил, n-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, n-пентил, n-хексил и подобни.

Термините "алкокси" и тιοалкокси са О-алкил или S-алкил с от 1 до 6 въглеродни атома, както са дефинирани по-горе за "алкил".

Терминът "арил" означава ароматен радикал, който е фенилова група или фенилова група, заместена с 1 до 3 заместителя, избрани от халоген, хидрокси, алкил, както е дефиниран по-горе, алкокси, както е дефиниран по-горе, тιοалкокси, както е дефиниран по-горе, или циано.

"Халоген" е флуор, хлор, бром или йод.

"Алкален метал" е метал в Група IA на периодичната таблица и включва например, литий, натрий, калий и подобните.

"Алкалоземен метал" е метал в Група IIA на периодичната таблица и включва например калций, барий, стронций, магнезий и подобните.

Съединенията с Формула I са способни допълнително да образуват фармацевтично приемливи киселинни присъединителни соли. Тези форми са в обхвата на настоящото изобретение.

Фармацевтично приемливите киселинни присъединителни соли на съединенията с Формула I включват соли, производни от нетоксични неорганични киселини, такива като солна, азотна, фосфорна, сярна, бромоводородна, йодоводородна, фосфориста и подобните, а така също и соли, производни от нетоксични органични киселини, такива като алифатни моно- и дикарбоксилни киселини, фенил-заместени алканови киселини, хидрокси-алканови киселини, алкандиови киселини, ароматни киселини, алифатни и ароматни сулфонове киселини и т.н. Такива соли включват сулфат, пиросулфат, бисулфат, сулфит, бисулфит, нитрат, фосфат, монохидрофосфат, дихидрофосфат, метафосфат, пирофосфат, хлорид, бромид, йодид, ацетат, пропионат, каприлат, изобутират, оксалат, малонат, сукцинат, суберат, себацат, фумарат, малеат, манделат, бензоат, хлоробензоат, метилбензоат, динитробензоат, фталат, бензенсулфонат, толуенсулфонат, фенилацетат, цитрат, лактат, тартарат, метансулфонат и подобни. Също планирани са и соли на аминокиселини, такива като аргинат и подобни, и глюконат, галактуронат (виж например,

Berge S.M., et al., "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Science, 66:1-19 (1977)).

Киселинните присъединителни соли на тези основни съединения се получават чрез взаимодействие на формата на свободната база с достатъчно количество от желаната киселина до получаване на солта по обичаен начин. Свободната основна форма може да бъде възстановена чрез взаимодействие на солта с основа и изолиране на свободната база по обичаен начин. Формите на свободните бази се различават от техните съответни соли до известна степен в някои физични свойства, такива като разтворимост в полярни разтворители, но иначе солите са еквиваленти на техните съответни свободни бази за целите на настоящото изобретение.

Някои от съединенията от настоящото изобретение могат да съществуват в несолватирани форми, а така също и в солватирани форми, включително хидратирани форми. Най-общо солватираните форми, включително хидратираните форми, са еквивалентни на несолватираните форми и се съдържат в обхвата на настоящото изобретение.

Предпочитано съединение с Формула I е това, при което R² е халоген, нитро или циано и R⁴ е метил или етил.

Особено предпочитани са:

4-Бромо-N-{2-[4-(2,3-дихлорофенил)-1-пиперазинил]етил}-1-метокси-2-нафталенкарбоксамид;

4-Бромо-1-метокси-N-[2-(4-фенил-1-пиперазинил)-етил]-2-нафталенкарбоксамид;

4-Бромо-1-метокси-N-[2-(4-пиридин-2-ил-1-пиперазинил)етил]-2-нафталенкарбоксамид;

4-Бромо-1-метокси-N-{2-[4-(2-метоксифенил)-1-пиперазинил]етил}-2-нафталенкарбоксамид;

4-Бромо-1-метокси-N-{2-[4-(2-пропилсулфанил-фенил)-1-пиперазинил]етил}-2-нафталенкарбоксамид;

4-Бромо-1-метокси-N-[2-(4-о-толил-1-пиперазинил)етил]-2-нафталенкарбоксамид;

4-Бромо-N-{2-[4-(2,3-диметилфенил)-1-пиперазинил]етил}-1-метокси-2-нафталенкарбоксамид;

4-Бромо-N-{2-[4-(2-хлорофенил)-1-пиперазинил]-етил}-1-метокси-2-нафталенкарбоксамид;

4-Бромо-N-{2-[4-(3-хлорофенил)-1-пиперазинил]-етил}-1-метокси-2-нафталенкарбоксамид;

4-Бромо-N-{2-[4-(4-хлорофенил)-1-пиперазинил]-етил}-1-метокси-2-нафталенкарбоксамид;

4-Бромо-N-{2-[4-(3-хлоро-2-метилфенил)-1-пиперазинил]етил}-1-метокси-2-нафталенкарбоксамид;

4-Бромо-1-етокси-N-{2-[4-(2-метоксифенил)-1-пиперазинил]етил}-2-нафталенкарбоксамид;

4-Бромо-1-етокси-N-[2-(4-пиридин-2-ил-1-пиперазинил)етил]-2-нафталенкарбоксамид;

4-Циано-1-метокси-N-[2-(4-фенил-1-пиперазинил)-етил]-2-нафталенкарбоксамид;

N-{2-[4-(1,2-Бензизотиазол-3-ил)-1-пиперазинил]етил}-4-бромо-1-метокси-2-нафталенкарбоксамид;

N-{2-[4-(7-Бензофуранил)-1-пиперазинил]етил}-4-бромо-1-метокси-2-нафталенкарбоксамид; и

N-[2-(4-Бензо[b]тиофен-3-ил-1-пиперазинил)етил]-4-бромо-1-метокси-2-нафталенкарбоксамид;

или техни фармацевтично приемливи киселинни присъединителни соли.

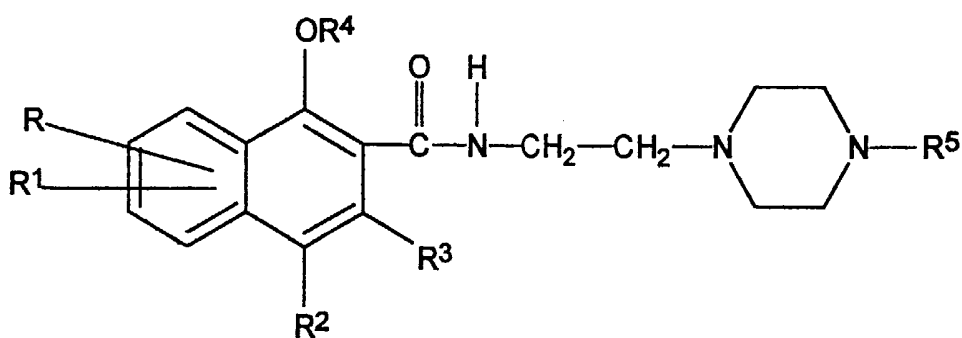
Съединенията с Формула I са ценни допаминергични средства. Антагонистите на допамин D2 са установени като антипсихотични средства. Напоследък е бил идентифициран D3 рецепторът и изглежда, че той обуславя някои от ефектите на антипсихотичните средства. Локализирането на допамин D3 рецептора в лимбичната област на мозъка предполага, че един селективен D3 антагонист би трябвало да

запазва антипсихотичната активност на D2 антагонистите, но да няма техните неврологични странични ефекти. Използваните тестове показват, че съединенията с Формула I се свързват селективно към допамин D3 рецептора. Така съединенията с Формула I бяха изследвани за тяхната способност да се свързват към допаминовите рецептори, както е измерена чрез инхибирането от тяхна страна на свързването на [³H]спиперон към човешкия D2 и D3 рецептор в рецепторен анализ, описан от MacKenzie R.G., et al., Characterization of the human D3 dopamine receptor expressed in transfected cell lines, Eur.J.Pharmacol., 266:79 (1994); и за тяхната способност да променят предизвикано от амфетамин локомоторно стимулиране в плъхове съгласно методологията, описана от Parker R.B., Life Sci., 22:1067-1076 (1978). Това е традиционен тест за предсказване антипсихотичната ефикасност на допаминови антагонисти. Известно е, че амфетамините повишават DA освобождаването в мозъка, което води до ефекти, подобни на психотичните при хора. Когато се дава амфетамин на гризачи, това болестно състояние се проявява като увеличена локомоторна активност. Промяната на тази локомоторна активност у гризачи, благодарение на намаляването на DA, е индикативно за антипсихотичната активност при хора. Горните тестови методи са включени тук чрез препратка. Данните в таблицата показват рецепторната свързваща активност и антипсихотичната активност на представителни съединения с Формула I.

ТАБЛИЦА I.
Биологична активност на съединенията с Формула I

Пример	Съединение	Инхибиране свързането на [³ H]спиперон към човешки D3 рецептори; K _I (нМ)	Инхибиране свързането на [³ H]спиперон към човешки D2 рецептори; K _I (нМ)	Инхибиране локомоторната активност в плъхове, mg/kg SC
1	4-Бромо-N-{2-[4-(2,3- дихлорофенил)-1- пиперазинил]етил}-1-метокси- 2-нафталенкарбоксамид	8	> 10 000	30%
2	4-бромо-1-метокси-N-[2-(4- фенил)-1-пиперазинил]етил]-2- нафталенкарбоксамид	26	1 507	44%

Съединение с Формула I:



в която R и R¹ са еднакви или различни и всеки е

водород,
алкил,
алкокси,
тиоалкокси,
хидрокси,
амино,
алкиламино, или
диалкиламино;

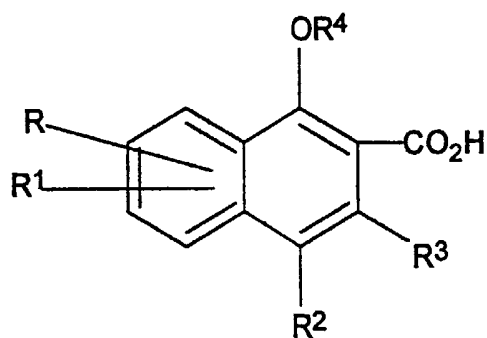
R² е халоген,
нитро,
циано,
SO₂NH-
алкил, или
алкокси;

R³ е водород,
хидрокси, или
метокси;

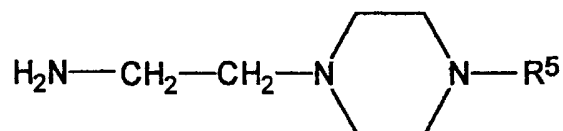
R⁴ е водород или
алкил; и

R⁵ е арил,
2-, 3- или 4-пиридинил,

2-, 3- или 4-пиридинил, заместен с халоген,
 2-бензотиазоллил,
 2-бензоксазоллил,
 3-бензо[b]тиенил,
 7-бензо[b]фуранил,
 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-индолил,
 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хинолинил или 1-бензизотиазоллил; или
 негова фармацевтично приемлива киселинна присъединителна сол
 може да бъде получено чрез взаимодействие на съединение с Формула
 II:



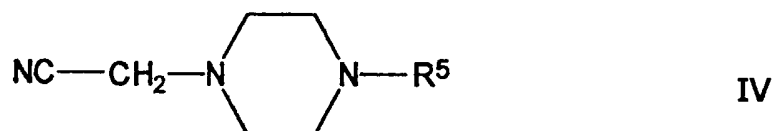
в която R, R¹, R², R³ и R⁴ са, както са дефинирани по-горе, със
 съединение с Формула III :



в която R⁵ е, както е дефиниран по-горе, в присъствието на
 свързващ агент, такъв като например изобутил-хлороформиат, и основа,
 такава като например триетиламин и подобни, дициклохек-
 силкарбодиимид и подобни, в разтворител, такъв като например
 тетраhydroфуран, дихлорометан и подобни, при около 0 °C до

получаване на съединението с Формула I. За предпочитане реакцията се провежда с изобутил-хлороформиат и триетиламин в тетраhydroфуран при около 0 °C.

Съединение с Формула III е получено от съединение с Формула IV:



в която R^5 е, както е дефиниран по-горе, в присъствието на редуциращо средство, такова като например литиево-алуминиев хидрид и подобни, и разтворител, такъв като например тетраhydroфуран и подобни при около 0 °C до получаване на съединение с Формула III. За предпочитане реакцията се провежда с литиево-алуминиев хидрид в тетраhydroфуран при около 0 °C.

Съединение с Формула IV е получено от съединение с Формула V:



в която R^5 е, както е дефиниран по-горе, и съединение с Формула VI:



в която Hal е халоген, в присъствието на основа, такова като например карбонат или хидроксид на алкален метал, например калиев

карбонат и подобни; или карбонат или хидроксид на алкалоземен метал и разтворител, такъв като например ацетонитрил и подобни при около стайна температура до около температурата на кипене на разтворителя, като се получава съединение с Формула IV. За предпочитане реакцията се провежда с калиев карбонат в ацетонитрил при около температурата на кипене.

Съединенията с Формула II, Формула V и Формула VI или са известни, или могат да бъдат получени по методи, известни в областта.

Съединенията от настоящото изобретение могат да бъдат приготвени и прилагани като широко множество от орални и парентерални дозирани форми. Така съединенията от настоящото изобретение могат да бъдат прилагани чрез инжекция, т.е. интравенозно, интрамускулно, интракутанно, субкутанно, интрадуоденално или интраперитонеално. Също съединенията от настоящото изобретение могат да бъдат прилагани чрез инхалация, например интраназално. Допълнително съединенията от настоящото изобретение могат да бъдат прилагани трансдермално. За специалистите в областта ще бъде очевидно, че следните дозирани форми могат да съдържат като активен компонент или съединение с Формула I, или съответна фармацевтично приемлива сол на съединение с Формула I.

За приготвяне на фармацевтичните състави от съединенията от настоящото изобретение, фармацевтично приемливите носители могат да бъдат или твърди, или течни. Формите на твърдите препарати включват прахове, таблетки, хапчета, капсули, кашети, супозитории и диспергируеми гранули. Твърд носител може да бъде една или повече субстанции, които могат също да действат като разредители, ароматизиращи средства, свързващи средства, консерванти, таблетиращи и дезинтегриращи средства или материал за обхващане в капсули.

В праховете носителят е фино разделено твърдо вещество, което е в смес с фино разделения активен компонент.

В таблетките активният компонент е смесен с носител, имащ необходимите свързващи качества в подходящи пропорции и уплътнен в желаните форма и размер.

Праховете и таблетките за предпочитане съдържат от 5 или 10 до около 70 % от активното съединение. Подходящи носители са магнезиев карбонат, магнезиев стеарат, талк, захар, лактоза, пектин, декстрин, нишесте, желатин, трагакант, метилцелулоза, натриева карбоксиметилцелулоза, ниско топящ се восък, какаово масло и подобни. Терминът "получаване" е предназначен да включи формулировката на активното съединение с капсулиращия материал като носител, осигуряващ капсула, в която активният компонент със или без други носители, е заобиколен от носител, който така е в асоциация с него.

Включени са кашети и бонбони. Таблети, прахове, капсули, хапчета, кашети и бонбони могат да бъдат използвани като твърди дозирани форми, подходящи за орално приемане.

За получаване на супозитории първо се стопява ниско топящ се восък, такъв като смес от глицериди на мастни киселини или какаово масло, и в него чрез разбъркване хомогенно се диспергира активният компонент. Стопената хомогенна смес след това се излива в обичайно оразмерени матрици, оставя се да се охлади и по този начин да се втвърди.

Течните форми на препаратите включват разтвори, суспензии и емулсии, например водни разтвори или разтвори вода-пропиленгликол. За парентерална инжекция течните препарати могат да бъдат формулирани в разтвор, във воден пропиленгликолов разтвор.

Водни разтвори, подходящи за орално използване, могат да бъдат приготвени чрез разтваряне на активния компонент във вода и прибавяне на подходящи оцветители, ароматизатори, стабилизатори и съгъстващи средства, ако се желае.

Водни суспензии, подходящи за орално използване, могат да бъдат направени чрез диспергиране на фино раздробения активен компонент

във вода с вискозен материал, такъв като натурални или синтетични гumi, смоли, метилцелулоза, натриева карбоксиметилцелулоза и други добре известни суспендиращи средства.

Включени са също форми на твърди препарати, които са предназначени да бъдат превърнати непосредствено преди употреба в течни форми на препаратите за орално приложение. Такива течни форми включват разтвори, суспензии и емулсии. Тези препарати могат да съдържат в допълнение към активния компонент оцветители, ароматизатори, стабилизатори, буфери, изкуствени и естествени подсладители, диспергиращи средства, сгъстители, солублизиращи средства и подобни.

Фармацевтичният препарат е за предпочитане под формата на единична доза. В такава форма препаратът е разделен в единични дози, съдържащи подходящи количества от активния компонент. Единичната дозирана форма може да бъде опакован препарат, като опаковката съдържа дискретни количества от препарата, такива като опаковани таблетки, капсули и прахове във флакони или ампули. Също единичната дозирана форма може да бъде капсула, таблетка, кашет или бонбон, или тя може да бъде подходящият брой от всяка от тях в опакована форма.

Количеството на активния компонент в единичната доза на препарата може да бъде променяна или регулирана от 1 mg до 1000 mg, за предпочитане 10 mg до 100 mg според специфичното приложение и силата на активния компонент. Ако се желае, съставът може също да съдържа други съвместими терапевтични средства.

При терапевтично използване като антипсихотично средство, съединенията, използвани във фармацевтичните методи от настоящото изобретение, се прилагат при първоначална доза от около 1 mg до около 50 mg на килограм на ден. Дневна доза в границата от около 5 mg до около 25 mg на килограм се предпочита. Обаче дозите могат да бъдат променяни в зависимост от изискванията на пациента, тежестта на състоянието, което трябва да се лекува и използваното съединение.

Определянето на подходящата доза за специфичната ситуация е в кръга на уменията на специалиста в областта. Най-общо лечението се започва с по-малки дози, които са по-малки от оптималната доза на съединението. След това дозата се увеличава с малки нараствания, докато се постигне оптималния ефект при дадените обстоятелства. За удобство общата дневна доза може да се раздели и приема на порции през деня, ако се желае.

Следващите неограничаващи примери илюстрират изобретените предпочитани методи за получаване на съединенията от изобретението.

ПРИМЕРИ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

ПРИМЕР 1

4-Бромо-N-{2-[4-(2,3-дихлорофенил)-1-пиперазинил]-етил}-1-метокси-2-нафталенкарбоксамид

Етап А: Получаване на 4-(2,3-дихлорофенил)-1-пиперазинацетонитрил

2,3-Дихлорофенилпиперазин (5.0 g, 0.0216 mol), хлороацетонитрил (1.37 ml, 0.0216 mol) и калиев карбонат (K_2CO_3) (14.95 g, 0.108 mol) се обединяват в ацетонитрил и нагряват до кипене за 18 часа. Реакционната смес се концентрира във вакуум и полученият остатък се разпределя между вода (H_2O) и дихлорометан. Органичният слой се суши (натриев сулфат) и концентрира до получаване на 5.45 g от съединението, посочено в заглавието като жълто твърдо вещество; т.т. 89-92 °C.

Етап В: Получаване на 4-(2,3-дихлорофенил)-1-пиперазинетанамин

Разтвор от 4-(2,3-дихлорофенил)-1-пиперазин-ацетонитрил (5.45 g, 0.0202 mol) в сух тетраhydroфуран (50 ml) се прибавя на капки към суспензия от литиево-алуминиев хидрид ($LiAlH_4$) (0.84 g, 0.210 mol) в сух

тетраhydroфуран (50 ml) при 0 °C. Суспензията се разбърква при 0 °C 3 часа, последвано от прибавяне на капки на 2N натриев хидроксид (NaOH). Сместа се филтрува през Celite и се концентрира във вакуум до получаване на 5.7 g от съединението, посочено в заглавието като жълто масло.

Етап С: Получаване на 4-бромо-N-{2-[4-(2,3-дихлорофенил)-1-пиперазинил]етил}-1-метокси-2-нафталенкарбоксамид

Триетиламин (1.24 ml, 8.87 mmol) и изобутилхлороформиат (0.50 ml, 3.9 mmol) се добавят към 1-метокси-4-бромо-2-нафтоена киселина (публикувана Европейска заявка EP 0 539281 A1) (1.0 g, 3.55 mmol) в сух тетраhydroфуран (20 ml) при 0 °C и се разбърква 1 час. Към този смесен анхидрид се добавя 4-(2,3-дихлорофенил)-1-пиперазинетанамин (0.97 g, 3.55 mmol) в сух тетраhydroфуран (5 ml) и разбъркването продължава 18 часа, като сместа се оставя постепенно да се затопли до стайна температура. Реакционната смес се промива с наситен натриев хлорид (NaCl), суши се (натриев сулфат) и се концентрира до получаване на 0.27 g от съединението, посочено в заглавието, като бяло твърдо вещество; т.т. 137 °C.

В процес, аналогичен на този от ПРИМЕР 1, като се използват подходящи изходни материали, се получават съответните съединения с Формула I, както следва.

ПРИМЕР 2.

4-Бромо-1-метокси-N-[2-(4-фенил-1-пиперазинил)етил]-2-нафталенкарбоксамид; т.т. 112-114 °C.

ПРИМЕР 3.

4-Бромо-1-метокси-N-[2-(4-пиридин-2-ил-1-пиперазинил)-етил]-2-нафталенкарбоксамид; т.т. 201 °C.

ПРИМЕР 4.

4-Бромо-1-метокси-N-{2-[4-(2-метоксифенил)-1-пиперазинил]-етил}-2-нафталенкарбоксамид; т.т. 198 °С.

ПРИМЕР 5.

4-Бромо-1-метокси-N-{2-[4-(2-пропилсульфанилфенил)-1-пиперазинил]етил}-2-нафталенкарбоксамид; т.т. 206 °С.

ПРИМЕР 6.

4-Бромо-1-метокси-N-[2-(4-о-толил-1-пиперазинил)етил]-2-нафталенкарбоксамид; т.т. 190 °С.

ПРИМЕР 7.

4-Бромо-N-{2-[4-(2,3-диметилфенил)-1-пиперазинил]-етил}-1-метокси-2-нафталенкарбоксамид; т.т. 192 °С.

ПРИМЕР 8.

4-Бромо-N-{2-[4-(2-хлорофенил)-1-пиперазинил]етил}-1-метокси-2-нафталенкарбоксамид; 158 °С.

ПРИМЕР 9.

4-Бромо-N-{2-[4-(3-хлорофенил)-1-пиперазинил]етил}-1-метокси-2-нафталенкарбоксамид; т.т. 113-114 °С.

ПРИМЕР 10.

4-Бромо-N-{2-[4-(4-хлорофенил)-1-пиперазинил]етил}-1-метокси-2-нафталенкарбоксамид; т.т. 153 °С.

ПРИМЕР 11.

4-Бромо-N-{2-[4-(3-хлоро-2-метилфенил)-1-пиперазинил]етил}-1-метокси-2-нафталенкарбоксамид; т.т. 143 °С.

ПРИМЕР 12

4-Бromo-1-етокси-N-{2-[4-(2-метоксифенил)-1-пиперазинил]етил}-2-нафталенкарбоксамид; т.т. 130 °С.

ПРИМЕР 13

4-Бromo-1-етокси-N-[2-(4-пиридин-2-ил-1-пиперазинил)-етил]-2-нафталенкарбоксамид; т.т. 100-104 °С.

ПРИМЕР 14

4-Циано-1-метокси-N-[2-(4-фенил-1-пиперазинил)етил]-2-нафталенкарбоксамид.

ПРИМЕР 15

N-{2-[4-(1,2-Бензизотиазол-3-ил)-1-пиперазинил]етил}-4-бromo-1-метокси-2-нафталенкарбоксамид; т.т. 125-126 °С.

ПРИМЕР 16

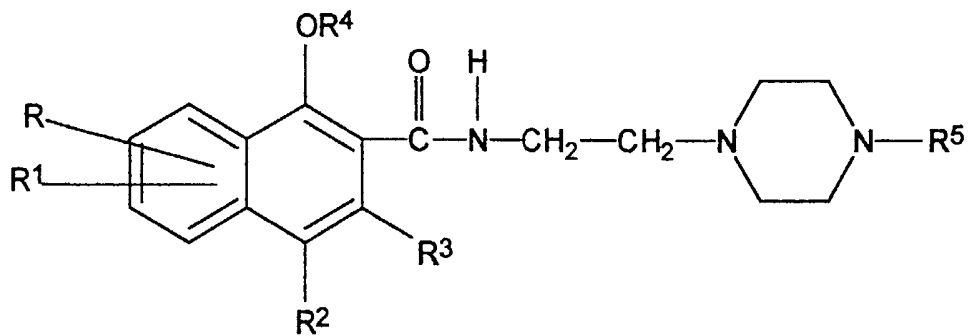
N-{2-[4-(7-бензофуранил)-1-пиперазинил]етил}-4-бromo-1-метокси-2-нафталенкарбоксамид.

ПРИМЕР 17

N-[2-(4-Бензо[b]тиофен-3-ил-1-пиперазинил)етил]-4-бromo-1-метокси-2-нафталенкарбоксамид.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Съединение с Формула I



в която R и R¹ са еднакви или различни и всеки е
 водород,
 алкил,
 алкокси,
 тиаалкокси,
 хидрокси,
 амино,
 алкиламино, или
 диалкиламино;
 R² е халоген,
 нитро,
 циано,
 SO₂NH-,
 алкил, или
 алкокси;
 R³ е водород,
 хидрокси, или
 метокси;
 R⁴ е водород или

алкил; и
 R^5 е арил,
 2-, 3- или 4-пиридинил,
 2-, 3- или 4-пиридинил, заместен с халоген,
 2-бензотиазолил,
 2-бензоксазолил,
 3-бензо[b]тиенил,
 7-бензо[b]фуранил,
 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-индолил,
 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хинолинил или 1-бензизотиазолил; или
 негови фармацевтично приемливи киселинни присъединителни
 соли.

2. Съединение съгласно Претенция 1, в което R^2 е халоген, нитро или циано и R^4 е метил или етил.

3. Съединение съгласно Претенция 2, избрано от групата, състояща се от:

4-Бromo-N-{2-[4-(2,3-дихлорофенил)-1-пиперазинил]етил}-1-метокси-2-нафталенкарбоксамид;

4-Бromo-1-метокси-N-[2-(4-фенил-1-пиперазинил)етил]-2-нафталенкарбоксамид;

4-Бromo-1-метокси-N-[2-(4-пиридин-2-ил-1-пиперазинил)етил]-2-нафталенкарбоксамид;

4-Бromo-1-метокси-N-{2-[4-(2-метоксифенил)-1-пиперазинил]-етил}-2-нафталенкарбоксамид;

4-Бromo-1-метокси-N-{2-[4-(2-пропилсулфанил-фенил)-1-пиперазинил]етил}-2-нафталенкарбоксамид;

4-Бromo-1-метокси-N-[2-(4-о-толил-1-пиперазинил)етил]-2-нафталенкарбоксамид;

4-Бромо-N-{2-[4-(2,3-диметилфенил)-1-пиперазинил]етил}-1-метокси-2-нафталенкарбоксамид;

4-Бромо-N-{2-[4-(2-хлорофенил)-1-пиперазинил]етил}-1-метокси-2-нафталенкарбоксамид;

4-Бромо-N-{2-[4-(3-хлорофенил)-1-пиперазинил]етил}-1-метокси-2-нафталенкарбоксамид;

4-Бромо-N-{2-[4-(4-хлорофенил)-1-пиперазинил]етил}-1-метокси-2-нафталенкарбоксамид;

4-Бромо-N-{2-[4-(3-хлоро-2-метилфенил)-1-пиперазинил]етил}-1-метокси-2-нафталенкарбоксамид;

4-Бромо-1-етокси-N-{2-[4-(2-метоксифенил)-1-пиперазинил]етил}-2-нафталенкарбоксамид;

4-Бромо-1-етокси-N-[2-(4-пиридин-2-ил-1-пиперазинил)етил]-2-нафталенкарбоксамид;

4-Циано-1-метокси-N-[2-(4-фенил-1-пиперазинил)етил]-2-нафталенкарбоксамид;

N-{2-[4-(1,2-Бензизотиазол-3-ил)-1-пиперазинил]етил}-4-бромо-1-метокси-2-нафталенкарбоксамид;

N-{2-[4-(7-бензофуранил)-1-пиперазинил]-етил}-4-бромо-1-метокси-2-нафталенкарбоксамид; и

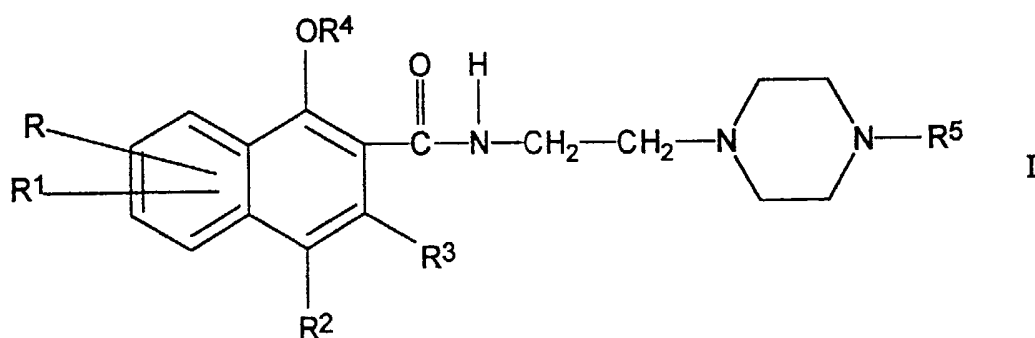
N-[2-(4-Бензо[b]тиофен-3-ил-1-пиперазинил)-етил]-4-бромо-1-метокси-2-нафталенкарбоксамид.

4. Метод за лечение на психози, психотични депресии, злоупотреба с вещества и компулсивни разстройства, включващ приемането от реципиент, страдащ от тях, на терапевтично ефективно количество от съединение съгласно Претенция 1 под формата на единична доза.

5. Метод за лечение на шизофрения, включващ приемането от страдащ от нея реципиент на терапевтично ефективно количество от съединение съгласно Претенция 1 под формата на единична доза.

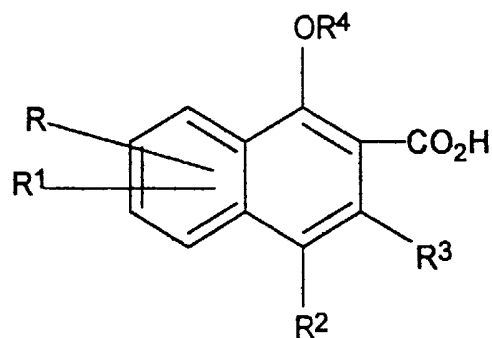
6. Фармацевтичен състав пригоден за прилагане като средство за лечение на шизофрения, включващ терапевтично ефективно количество от съединение, дадено от Претенция 1, в смес с фармацевтично приемлив ексципиент, разредител или носител.

7. Метод за получаване на съединение, имащо Формулата I:



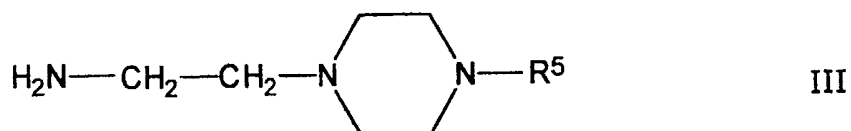
в която R и R¹ са еднакви или различни и всеки е водород,
 алкил,
 алкокси,
 тиаалкокси,
 хидрокси,
 амино,
 алкиламино, или
 диалкиламино;
 R² е халоген,

нитро,
 циано,
 $\text{SO}_2\text{NH}-$,
 алкил, или
 алкокси;
 R^3 е водород,
 хидрокси, или
 метокси;
 R^4 е водород или
 алкил; и
 R^5 е арил,
 2-, 3- или 4-пиридинил,
 2-, 3- или 4-пиридинил, заместен с халоген,
 2-бензотиазолил,
 2-бензоксазолил,
 3-бензо[b]тиенил,
 7-бензо[b]фуранил,
 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-индолил,
 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хинолинил или 1-бензизотиазолил; или
 негова фармацевтично приемлива киселинна присъединителна сол,
 включващ взаимодействие на съединение с Формула II



II

в която R , R^1 , R^2 , R^3 и R^4 са, както са дефинирани по-горе, със съединение с Формула III



в която R^5 е както е дефиниран по-горе в присъствието на свързващ реагент и разтворител, до получаване на съединение с Формула I и, ако се желае, превръщане на съединението с Формула I в съответната фармацевтично приемлива киселинна присъединителна сол с обичайни средства и, ако това също се желае, превръщане на съответната фармацевтично приемлива киселинна присъединителна сол в съединение с Формула I с обичайни средства.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: Св. Йорданова

Редактор: Р. Георгиева

Пор. № 40323

Тираж: 40 ЗС